

9. 変異原性

(1) シペルメトリン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 9-1)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1983年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2*hcr* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。
検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、10~25000 μg /プレートの範囲の8濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法により1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の存在有無にかかわらず、25000 μg /プレートの濃度まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。
一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2)、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン (9-AA)、2-ニトロフルオレン (2-NF) および 2-アミノアントラセン (2-AA) では各菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、シペルメトリン原体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと結論した。

表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 hcr^-	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	110	4	11	26	7	12	
シペルメトリン 原体	10	-	115	5	10	28	4	15	
	50	-	121	11	10	19	3	14	
	100	-	99	9	14	32	4	14	
	500	-	115	9	13	24	8	21	
	1000	-	103	11	10	23	6	18	
	5000	-	116	7	14	31	7	19	
	10000	-	113	8	12	19	5	14	
	25000	-	134	7	12	22	4	15	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	121	5	15	32	4	38	
シペルメトリン 原体	10	+	126	9	14	34	7	30	
	50	+	110	7	12	28	6	30	
	100	+	126	8	8	32	7	33	
	500	+	120	8	9	26	7	29	
	1000	+	107	7	11	27	6	36	
	5000	+	106	6	14	23	5	30	
	10000	+	91	4	12	24	6	28	
	25000	+	104	8	9	21	3	29	
陽性 対照	2-AA	0.5	-	107	- ^{a)}	- ^{a)}	39	- ^{a)}	22
		2	-	- ^{a)}	6	- ^{a)}	- ^{a)}	10	- ^{a)}
		40	-	- ^{a)}	- ^{a)}	12	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}
	2-AA	0.5	+	334	- ^{a)}	- ^{a)}	333	- ^{a)}	240
		2	+	- ^{a)}	132	- ^{a)}	- ^{a)}	120	- ^{a)}
		40	+	- ^{a)}	- ^{a)}	882	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}
	AF-2	0.01	-	487	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}
		0.04	-	- ^{a)}	- ^{a)}	322	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}
		0.1	-	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	583	- ^{a)}	- ^{a)}
	ENNG	10	-	- ^{a)}	>2000	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}
	9-AA	80	-	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	>2000	- ^{a)}
2-NF	2	-	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	352	

-^{a)} : 試験を行っていない。

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-NF: 2-ニトロフルオレン

(2) シペルメトリン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 9-2)

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：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。
検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、5~1000 μg /プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法により2回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS9 mixの存在の有無にかかわらず、検体の析出が認められた1000 μg /プレートの用量まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いたメチルメタンサルフォネート、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン塩酸塩、2-ニトロフルオレン、ベンゾ(α)ピレンおよび2-アミノアントラセンでは各菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、シペルメトリン原体は代謝活性を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと結論した。

表中の数値は2連の平均値（上段：試験1、下段：試験2）

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	0	-	148	8	17	33	6	8
			136	14	20	22	9	12
シペルメトリン 原体	5	-	137	12	13	38	8	4
			137	12	15	18	8	12
	10	-	126	14	9	38	5	8
			142	14	15	19	12	8
	50	-	134	8	9	45	9	9
			129	11	11	21	12	6
	100	-	147	11	14	36	7	9
			132	14	17	15	8	16
	500	-	140	8	10	36	6	5
			134	15	15	15	7	8
1000	-	144	8	13	39	5	9	
		141	14	10	20	6	8	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	120	11	20	40	9	30
			128	11	18	28	24	22
シペルメトリン 原体	5	+	145	6	16	41	8	22
			125	7	17	25	26	17
	10	+	143	7	14	41	5	19
			135	9	13	28	30	21
	50	+	140	8	9	42	8	25
			127	8	13	24	31	19
	100	+	129	12	17	35	9	25
			123	12	20	26	34	16
	500	+	134	13	15	31	9	15
			124	12	13	25	23	21
1000	+	125	9	16	29	8	21	
		117	7	17	26	28	18	

表中の数値は2連の平均値 (上段：試験1、下段：試験2)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
陽性 対照	メチルタンソルフォネート	200	-	590	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
				531	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	2-NF	1	-	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	258	— ^{a)}	— ^{a)}
				— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	266	— ^{a)}	— ^{a)}
	2-NF	2	-	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	457
				— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	645
	ENNG	2	-	— ^{a)}	— ^{a)}	276	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
				— ^{a)}	— ^{a)}	664	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	ENNG	5	-	— ^{a)}	125	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
				— ^{a)}	166	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	9-AA	80	-	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	571	— ^{a)}
				— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	900	— ^{a)}
	ベンゾ ^α ピレン	5	+	1181	— ^{a)}	— ^{a)}	321	178	205
				912	— ^{a)}	— ^{a)}	233	143	124
	2-AA	2	+	— ^{a)}	55	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
				— ^{a)}	52	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
2-AA	80	+	— ^{a)}	— ^{a)}	395	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	
			— ^{a)}	— ^{a)}	227	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	

—^{a)} : 試験を行っていない。

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

(3) シペルメトリン原体のチャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた
in vitro 染色体異常試験

(資料 9-3)

試験施設：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検 体 : シペルメトリン原体

検体純度 :

試験方法：チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (CHL/IU) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を評価した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。観察は 1 濃度あたり 200 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。試験 1 (6 時間処理後 18 時間培養) では、S9 mix 存在下および非存在下ともに構造異常を有する細胞あるいは倍数体細胞の出現頻度の上昇は認められなかった。

試験 2 の S9 mix 非存在下では 24 時間処理、S9 mix 存在下では試験 1 と同様の処理を行ったが、いずれの場合も構造異常を有する細胞あるいは倍数体細胞の出現頻度の上昇は認められなかった。

陽性対照として用いたマイトマイシン C およびシクロホスファミドでは、構造異常を有する細胞の出現頻度の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、シペルメトリン原体は代謝活性化を含む本試験条件下で、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) に対して染色体異常を誘発しないと結論した。

	薬物	濃度 (μg / mL)	S9 mix の有無	処理 時間 (h)	標本 作製 時間 (h)	増殖 率 (%)	観察 細胞 数	構造異常										数的異常			
								異常数								異常細胞(%)				判定	判定
								ギャップ	染色体 分体型		染色体 型		他	+G	-G	判定	判定				
									切 断	交 換	切 断	交 換									
試験 1	溶媒対照 (DMSO)	1%	-	6	24	100	200	2	1	0	0	0	0	0	1.5			0.5	-	0.5	-
	シハ ^ル マトリン 原体	78.3*				95.6	200	1	2	0	0	0	0	0	1.5	1.0	-	0.5	-		
		157**				84.9	200	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	-	1.0	-			
		313**				84.6	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	-	0.5	-			
	陽性対照 (MMC)	0.06				80.7	200	6	36	24	0	0	0	23.5	21.5	+	1.0	-			
	溶媒対照 (DMSO)	1%	+	6	24	100	200	0	0	2	0	1	0	1.5	1.5	-	0.0	-			
	シハ ^ル マトリン 原体	78.3*				85.8	200	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	-	0.0	-			
		157*				76.7	200	1	1	1	0	0	0	1.0	0.5	-	0.5	-			
		313**				66.9	200	3	0	0	0	0	0	1.5	0.0	-	0.0	-			
	陽性対照 (CP)	10				51.7	200	10	95	146	0	1	3	62.0	60.5	+	0.0	-			
試験 2	溶媒対照 (DMSO)	1%	-	24	24	100	200	1	0	0	0	0	0.5	0.0	-	0.0	-				
	シハ ^ル マトリン 原体	78.1*				67.1	200	3	1	0	0	0	0	2.0	0.5	-	0.0	-			
		156**				62.2	200	1	0	0	0	0	0.5	0.0	-	1.0	-				
		313**				56.4	200	1	0	0	0	0	0.5	0.0	-	0.0	-				
	陽性対照 (MMC)	0.02				77.0	200	8	7	23	0	0	0	15.5	13.5	+	0.5	-			
	溶媒対照 (DMSO)	1%	+	6	24	100	200	1	0	0	0	0	0.5	0.0	-	1.5	-				
	シハ ^ル マトリン 原体	78.1*				92.9	200	0	1	2	0	0	0	1.0	1.0	-	0.5	-			
		156*				87.3	200	3	0	0	0	0	0	1.5	0.0	-	0.5	-			
		313**				66.1	200	2	2	0	0	0	0	2.0	1.0	-	0.0	-			
	陽性対照 (CP)	10				60.8	200	7	36	67	0	0	0	40.0	38.5	+	1.0	-			

他：10個以上の異常を有する細胞 +G：ギャップを含む異常 -G：ギャップを除く異常
DMSO：ジメチルスルホキシド MMC：マイトマイシンC CP：シクロホスファミド
数的異常：倍数体細胞及び核内倍加細胞
判定：- 陰性(5%未満) ± 疑陽性(5%以上10%未満) + 陽性(10%以上)
* 処理開始時に検体の析出が認められた
** 処理開始時および終了時に検体の析出が認められた

(4) シペルメトリン原体のチャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 染色体異常試験

(資料 9-4)

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 : チャイニーズハムスター (3~6 ヶ月齢) 、1 群雌雄各 6 匹

試験方法 : 検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、20 および 40 mg/kg の割合で 2 日間経口投与した。なお、対照群には DMSO のみ、陽性対照群にはシクロホスファミド水溶液 100 mg/kg を同様に 2 日間経口投与した。屠殺 90 分前に Colcemid を腹腔内投与し、2 回目投与の 8 時間後および 24 時間後に動物を屠殺した。各動物から大腿骨の骨髓を採取して、骨髓標本を作製した。可能な限り、1 個体につき 100 個の細胞を分析し、染色体異常を有する細胞の割合を算出した。

投与量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

40 mg/kg 群の雄 1 例に 2 回目投与後 8 時間以内に死亡がみられた。

2 回目の投与 8 時間後および 24 時間後のいずれの場合も、染色体異常の出現頻度に、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。全観察細胞中の倍数体の出現頻度においても、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、倍数体の出現頻度の動物個体平均値において、40 mg/kg 群の雄の投与後 8 時間で、4.0% という値が得られた。しかしこれは、1 例の動物において 5 個の中期細胞しか分析できず、その中の 1 個の細胞が倍数体細胞であったため平均値が高くなったもので、偶発的なものであり、生物学的に重要とは考えられなかった。

一方、陽性対照であるシクロホスファミドでは、投与 8 時間後に染色体異常を有する細胞の出現頻度に、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。

以上の結果より、本試験条件下において、シペルメトリン原体はチャイニーズハムスターの骨髓細胞に染色体異常を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないと結論した。

薬物	投与量 (mg/kg × 回数)	投与 後の 採取 時間 (hr)	性	動物 数	a) 観察細胞 数	染色体異常を有する 細胞数					倍数体 細胞 (%)		b) 構造異 常細胞 (%)		
						倍 数 体	染 色 分 体 ギ ャ ッ プ	染 色 分 体 切 断	交 換	無 動 原 体 断 片	多 重 染 色 分 体 切 断	c) 全 観 察 細 胞 中	d, e) 動 物 個 体 平 均	c) 全 観 察 細 胞 中	d, e) 動 物 個 体 平 均
溶媒対照 (DMSO)	0	8	雄	6	600	4	3	0	0	0	0	0.66	0.67	0	0
			雌	6	508	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
シヘルメトリン 原体	20 × 2	8	雄	6	540	1	7	0	0	0	0	0.19	0.17	0	0
			雌	6	552	2	7	1	0	0	0	0.36	0.33	0.18	0.17
	40 × 2	8	雄	5 ^{f)}	405	1	3	0	0	0	0	0.25	4.00	0	0
			雌	6	552	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照 (シクロホスファミド*)	100 × 2	8	雄	6	521	2	22	13	9	3	5	0.38	0.33	5.76	5.63*
			雌	6	546	2	23	8	7	3	2	0.37	0.33	3.66	3.72*
溶媒対照 (DMSO)	0	24	雄	6	600	2	4	1	0	0	0	0.33	0.33	0.17	0.17
			雌	6	494	3	2	0	0	0	0	0.61	0.50	0	0
シヘルメトリン 原体	20 × 2	24	雄	6	554	2	6	0	0	0	0	0.36	0.44	0	0
			雌	6	600	3	2	0	0	0	0	0.50	0.50	0	0
	40 × 2	24	雄	6	600	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			雌	6	514	7	2	0	0	0	0	1.36	1.17	0	0
陽性対照 (シクロホスファミド*)	100 × 2	24	雄	6	552	2	13	2	2	0	4	0.36	0.33	1.45	1.49
			雌	6	508	7	10	1	3	1	4	1.38	1.31	1.77	1.50

- a) 1 個体につき可能な限り 100 個の細胞を観察した。
- b) ギャップを除く構造異常細胞
- c) 全観察細胞中の染色体異常を有する細胞の出現頻度 (%)
- d) 動物個体別に求めた染色体異常を有する細胞の出現頻度の平均値 (%)
- e) 統計処理を実施した *: P < 0.05 (Wilcoxon の順位和検定)
- f) 6 匹中 1 匹が予定していた屠殺前に死亡した。

(5) シペルメトリン原体の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 9-1)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1983 年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

試験方法：枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構野生株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の非存在下で、賀田らの Rec-assay 法を用いて DNA 損傷誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、0.2~20 μL /ディスクの範囲の 7 濃度で 1 回試験を実施した。

溶媒対照として DMSO、陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシン C を用いた。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体はいずれの濃度においても、M45、H17 両株に対し全く生育阻止帯を示さなかった。一方、陽性対照のマイトマイシン C では両株の間に著明な生育阻止帯の差を生じ、陰性対照のカナマイシンでは両株に同程度の生育阻止帯を認めた。

以上の結果より、シペルメトリン原体は本試験条件下で DNA 損傷誘発性を有しないと結論した。

薬物	濃度 ($\mu\text{L}/\text{ディスク}$) ()内V/V%	S9 mix の有無	阻止帯 (mm)		差 (mm)
			M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	0	0	0
シペルメトリン 原体	0.2 (1)	-	0	0	0
	0.4 (2)	-	0	0	0
	1.0 (5)	-	0	0	0
	2.0 (10)	-	0	0	0
	4.0 (20)	-	0	0	0
	10 (50)	-	0	0	0
	20 (100)	-	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	10 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$	-	8	7.5	0.5
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.1 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$	-	9	1	8

(6) シペルメトリン原体のマウスを用いた優性致死誘発性試験

(資料 9-5)

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 : CD1 系雄マウス (10~12 週齢), 雌マウス (8~10 週齢)

試験方法 :

試験 I ; 検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、6.25、12.5 および 25.0 mg/kg の割合で 1 回経口投与あるいは、2.5 および 5.0 mg/kg の割合で 5 日間連続投与した雄マウスを、無処理未経産雌マウスと 1 : 3 の割合で 7 日間同居させ、1 週間毎に新しい雌マウスと入れ替える方法で 8 週間にわたって交配させた。交配 13 日後に雌マウスを屠殺し、優性致死誘発性の有無を検索した。溶媒対照として DMSO を用いた。

試験 II ; 検体を DMSO に溶解し、2.5、5.0、7.5 および 10.0 mg/kg の割合で 5 日間連続投与した雄マウスを無処理未経産雌マウスと 1 : 3 の割合で 4 日間同居させ、4 日毎に新しい雌マウスと入れ替える方法で 3 週間にわたって交配させた。交配後の検査は試験 I と同様に行った。

また、1 群 8 匹の雄に、2.5、5.0、7.5 および 10.0 mg/kg の割合で 5 日間連続経口投与後、最終投与後 1 日および 7 日に各群 4 匹を屠殺し、精巢および精巢上体の組織学的検査を行なった。溶媒対照として DMSO を用いた。

試験結果 : 結果を次表に示した。

試験 I の 1 回投与では、12.5 mg/kg 群の第 3 週の妊娠率を除き、検体投与による影響は認められなかった。12.5 mg/kg 群の第 3 週の妊娠率において、統計学的に有意ではあるが軽度の低下がみられた。しかし、反応に用量相関性は認められなかったため、偶発的なものと判断した。

試験 I の 5 日間連続投与では、2.5 mg/kg 群の第 2 週の妊娠率において、統計学的に有意ではあるが軽度の低下がみられた。しかしながらこの反応についても用量相関性は認められなかったため、偶発的なものと判断した。2.5 および 5.0 mg/kg 群の第 2 週の平均着床数において、統計学的に有意ではあるが軽度の低下がみられた。また 5.0 mg/kg 群の第 2 週の平均初期死胚数において、統計学的に有意ではあるが軽度の増加がみられた。これらについては、減数分裂後の精子形成に及ぼす影響を詳細に検討するため、同居期間を 4 日間に短縮し、より高用量を含む試験 II を実施した。その結果、試験 I のいずれの所見も試験 II で再現されなかったことから、試験 I の所見は偶発的なものと判断した。

また、試験IIの5.0（第4日）および10 mg/kg（第16日）群の平均初期死胚数（いずれも1.12）において、統計学的に有意ではあるが軽度の増加を認めたが、動物の正常な値の範囲内（0.93-1.17）*であったことから、偶発的なものと判断した。

以上の結果より、妊娠率、平均着床数、平均初期死胚数のいずれにおいても検体投与に起因すると考えられる影響はないと考えられた。

また、別途行なった精巣および精巣上体の組織学的検査からも検体投与群と対照群との間に差異は認められなかった。

以上の結果より、シペルメトリン原体は本試験条件下で、マウスに対して優性致死誘発性を有しないと結論した。

* 申請者注：正常な値の範囲については報告書に記載はないが、報告書の引用文献を申請者が確認して記載した。

[試験 I]

薬物	投与量 (mg/kg/ 日)	投与 回数 1回/日 ×日	雄動物への最終投与日から交配までの期間 (週)									
			1	2	3	4	5	6	7	8	平均	
妊娠率 (%)	溶媒対照 (DMSO)	0	1	86	91	87	84	88	80	71	65	81.5
	シメトリン 原体	6.25	1	86	78	83	86	86	83	78	83	82.9
		12.5	1	81	92	69*	69	78	92	72	72	78.1
		25.0	1	86	94	83	89	89	83	81	72	84.6
		2.5	5	78	69*	78	83	83	81	58	69	74.9
5	5	72	91	91	91	79	88	70	79	82.6		
平均着床数	溶媒対照 (DMSO)	0	1	12.0	12.2	12.2	11.9	11.8	12.6	12.7	12.4	12.2
	シメトリン 原体	6.25	1	12.0	12.1	12.7	11.5	11.5	12.5	12.2	12.6	12.1
		12.5	1	11.9	12.4	11.8	12.2	11.8	11.8	12.9	12.7	12.2
		25.0	1	11.9	12.8	12.3	12.4	11.3	11.9	12.1	12.3	12.1
		2.5	5	11.2	11.0*	11.8	11.6	12.0	12.1	13.0	13.0	11.9
5	5	11.4	10.9*	11.9	12.3	11.9	11.7	12.9	12.7	11.9		
平均初期死胚数	溶媒対照 (DMSO)	0	1	1.09	1.13	1.13	1.10	1.26	1.03	1.02	0.89	1.09
	シメトリン 原体	6.25	1	1.06	1.06	1.05	1.17	1.04	1.03	1.02	1.06	1.07
		12.5	1	1.22	1.15	1.10	1.11	1.18	1.01	1.20	0.92	1.11
		25.0	1	1.05	1.11	1.07	1.06	1.19	0.95	1.02	0.96	1.05
		2.5	5	1.04	0.98	1.10	0.96	1.08	1.04	0.93	1.03	1.02
5	5	0.95	1.33*	1.09	1.06	1.16	1.14	1.05	0.73	1.07		

*: p<0.05 (平均着床数および平均初期死胚数; 二元配置分散分析, 妊娠率; カイ 2 乗検定)

交配雄動物数: 対照群 36 匹、投与群 11~12 匹、交配雌動物数: 対照群 108 匹、投与群 33~36 匹

[試験 II]

薬物	投与量 (mg/kg/日)	投与回数 1回/日×日	雄動物への最終投与日から交配までの期間 (日)					平均	
			4	8	12	16	20		
妊娠率 (%)	溶媒対照 (DMSO)	0	5	61	56	76	77	82	70.4
	シメトリン 原体	2.5	5	61	67	75	94	92	77.8
		5.0	5	70	77	87	77	80	78.2
		7.5	5	64	91	97	88	88	85.6
10.0	5	63	63	87	83	67	72.6		
平均着床数	溶媒対照 (DMSO)	0	5	12.7	11.6	12.3	12.1	12.3	12.2
	シメトリン 原体	2.5	5	13.2	12.9	12.5	12.4	12.4	12.7
		5.0	5	12.3	12.3	12.2	12.0	12.0	12.2
		7.5	5	12.2	12.2	12.0	12.4	12.6	12.3
10.0	5	12.8	11.6	11.9	11.8	12.8	12.1		
平均初期死胚数	溶媒対照 (DMSO)	0	5	0.94	0.97	0.96	0.95	1.03	0.97
	シメトリン 原体	2.5	5	0.84	0.99	0.88	0.91	0.90	0.90
		5.0	5	1.12*	0.86	0.98	0.99	0.90	0.97
		7.5	5	1.00	0.92	0.91	0.89	0.94	0.93
10.0	5	0.81	0.94	0.98	1.12*	0.97	0.97		

*: p<0.05 (平均着床数および平均初期死胚数; 二元配置分散分析, 妊娠率; カイ 2 乗検定)

交配雄動物数: 対照群 35 匹、投与群 10~12 匹、交配雌動物数: 対照群 104 匹、投与群 30~36 匹

10. 生体の機能に及ぼす影響

(1) シペルメトリン原体における薬理試験

(資料 10)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1984年

検体：シペルメトリン原体

検体純度：

①マウスおよびウサギの中樞神経系に対する作用

・マウスの一般状態および運動量に対する作用

供試動物：ddY系雄マウス、体重15～20g、1群7匹

投与方法：検体をコーンオイルに溶解して、25、50および100mg/kgを強制経口投与し、一般状態を観察した。また、運動量を群単位で10分間毎に10分間ずつ、運動量測定装置を用いて測定した。

結果：25mg/kg群ではほとんど作用を発現させなかったが、50mg/kg群以上では立ち上がり、挙尾、振戦、流涎および刺激感受性の上昇が観察され、さらに100mg/kg群では洗顔および運動量の増加、50mg/kg群では嗅ぎまわり、跳躍、運動失調ならびに痙攣が認められた。また、50mg/kg群では7例中1例、100mg/kg群では7例中3例が死亡した。

・マウスにおける睡眠延長作用

供試動物：ddY系雄マウス、体重10～15g、1群9～10匹

投与方法：検体をコーンオイルに溶解して、0（溶媒のみ）、10、25および50mg/kgを経口投与し、10分後にペントバルビタール-Na 40mg/kgを腹腔内投与して、睡眠時間を測定した。

結果：検体10、25および50mg/kgの経口投与は、ペントバルビタール-Naによる睡眠時間を延長する傾向を示したが、統計的に有意ではなく、用量依存性も認められなかった。

このことより、検体は50mg/kgまでの用量で睡眠に影響を及ぼさないと考えられた。

・ウサギの自然脳波に対する作用

供試動物：雌ウサギ、体重約3.0kg、3匹

投与方法：ペントバルビタール-Na 25mg/kg静脈内投与による麻酔下で、ウサギの脳を手術して各種領域より単極誘導した後、検体1および2mg/kgを耳静脈投与し、ポリグラフにより脳波の異常の有無を調べた。

なお、検体は等量の乳化剤ソルポール 1200 に溶解後、生理食塩水で希釈懸濁させて使用した。

結果：検体は 1 および 2 mg/kg の静脈内投与で用量依存的に痙攣を引き起こしたが、痙攣の軽い 1 mg/kg では痙攣中あるいはおさまった時点で脳波に異常は認められなかった。2 mg/kg の投与では直後より 30 分後まで痙攣を起こしたため、脳波の記録が不可能であった。

・ウサギの体温に対する作用

供試動物：雌ウサギ、体重 2.04~2.36 kg、7 匹

投与方法：ウサギの直腸内 70 mm の位置にサーミスター温度計を挿入し、直腸体温を測定した。検体はコーンオイルに溶解し、0 (溶媒のみ)、100、500、1000 および 2500 mg/kg を背部皮下に投与した。

測定は検体投与 3 時間前より 1 時間間隔で 4 回行い、これを対照としてさらに投与 30 分、1、2、3 および 4 時間後に行った。

結果：検体は 100、500、1000 および 2500 mg/kg の皮下投与により、投与 4 時間以内にはウサギの体温に対して何ら影響を及ぼさなかった。

②イヌの呼吸、循環器系に対する作用

・イヌの呼吸および血圧に対する作用

供試動物：雌イヌ、体重 7.5~7.8 kg、3 匹

投与方法：ペントバルビタール-Na 25 mg/kg の前肢静脈内投与による麻酔下で、気管および大腿動脈にカニューレを挿入して、呼吸運動、血圧を調べ記録した。検体は等量の乳化剤ソルポール 1200 に溶解後、生理食塩水で希釈懸濁し、大腿静脈より 0.5 および 5 mg/kg を投与した。また、検体作用に対するアトロピン 0.5 mg/kg およびプロプラノロール 0.1 mg/kg の影響も調べた。さらに、アセチルコリン 2.5 μ g/kg およびアドレナリン 2.5 μ g/kg による降圧作用および昇圧作用に対する検体の影響も調べた。なお、検体以外の薬物も全て大腿静脈から投与した。

結果：検体 0.5 mg/kg では、投与直後に一過性の弱い血圧下降が認められた。この検体の降圧作用はアトロピンあるいはプロプラノロールにより影響されなかった。また、検体 0.5 mg/kg 投与でアセチルコリンの降圧作用は影響されず、アドレナリンの昇圧効果はやや抑制される傾向がみられた。5 mg/kg の大量投与では、血圧の持続的下降が認められたが、同量のソルポールによっても軽度の同様の血圧下降が認められたため、検体だけの作用とは考えられなかった。また、この時にアドレナリン、アセチルコリンの血圧に対する作用は影響を受けなかった。

検体 0.5 mg/kg による降圧作用はアトロピンによってもプロプラノロールによっても大きな影響を受けなかったことから、検体の降圧効果はアセチルコリン

レセプターや β -レセプターを介さない非特異的な血管平滑筋への抑制作用によると推定された。

また、検体 0.5 および 5 mg/kg 投与は心拍数を若干減少させたが、呼吸数、呼吸深度にはほとんど影響を及ぼさなかった。

③ウサギおよびモルモットの循環器系に対する作用

・ウサギの心電図に対する作用

供試動物：雌ウサギ、体重 約 3.0 kg、3 匹

投与方法：検体は等量の乳化剤ソルポール 1200 に溶解後、生理食塩水で希釈懸濁して、耳静脈内に 1、2 および 5 mg/kg を投与し、ポリグラフを使用して、第 I、第 II 誘導により心電図を記録した。

結果：検体 1 mg/kg の投与 5 分後、第 II 誘導において P-Q 波の軽度の下降がみられたが、60 分後には正常に回復した。第 I 誘導では特に異常は認められなかった。投与直後に心拍数の増加がみられた他は顕著な変化は認められなかった。なお、検体 2 および 5 mg/kg では投与直後に全身性の痙攣が認められ、心電図を記録することができなかった。

・モルモットの摘出心房に対する作用

供試動物：雄モルモット、体重 約 250 g、3 匹

方法：モルモットの摘出心房をマグヌス法に従い、 $O_2/CO_2=95\%/5\%$ の混合ガスで飽和した温血動物 Ringer 液中に懸垂し、収縮を調べた。検体は等量の乳化剤ソルポールに溶解後、生理食塩水で希釈懸濁して、懸垂液中の検体濃度が 10^{-6} 、 10^{-5} および 10^{-4} g/mL となるようにした。また、アドレナリン 10^{-7} g/mL による心収縮増加作用、アセチルコリン 5×10^{-8} g/mL による心収縮抑制作用に対する検体 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL の影響も調べた。

結果：検体濃度 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL では心房律動に影響を及ぼさなかったが、 10^{-4} g/mL では初期興奮とそれに続く抑制が認められた。検体はアドレナリンの心収縮増加作用に対して何ら影響を示さず、また、アセチルコリンの心収縮抑制作用に対しても影響を及ぼさなかった。

このことより、検体は高濃度では、心臓に対して興奮後、抑制作用を発現すると考えられた。

④モルモットおよびウサギの自律神経系に対する作用

・モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：雄モルモット、体重 約 250 g、3 匹

方 法：モルモットの摘出回腸をマグヌス法に従い、空気で飽和した Tyrode 液中に懸垂し、収縮を調べた。検体を等量の乳化剤ソルポール 1200 に溶解して、生理食塩水で希釈懸濁し、検体濃度 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} および 10^{-4} g/mL の懸垂液を調製して、その作用を調べた。また、アセチルコリン 2×10^{-8} g/mL、ヒスタミン 2×10^{-8} g/mL、セロトニン 10^{-6} g/mL、塩化バリウム 5×10^{-5} g/mL の収縮作用に対する検体 10^{-5} g/mL の影響も調べた。

結 果：検体は 10^{-4} g/mL の高濃度でもモルモットの摘出回腸に対し、何ら影響を及ぼさなかった。アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウムの収縮作用に対し、検体 10^{-5} g/mL、ソルポール 1200 の 10^{-5} g/mL はほぼ同様の抑制作用が認められたことから、検体はこれらの作用にほとんど相互作用を示さないと考えられた。

・ウサギの摘出回腸に対する作用

供試動物：雌ウサギ、体重 約 2.5 kg、3 匹

方 法：ウサギの摘出回腸をマグヌス法に従い、空気で飽和した Tyrode 液中に懸垂し、収縮を調べた。検体を等量の乳化剤ソルポール 1200 に溶解して、生理食塩水で希釈懸濁し、検体濃度 10^{-5} および 10^{-4} g/mL の懸垂液を調製して、その作用を調べた。また、アセチルコリン 2×10^{-8} g/mL の収縮作用、アドレナリン 4×10^{-8} g/mL の自動収縮抑制作用に対する検体 10^{-5} g/mL の影響も調べた。

結 果：検体 10^{-5} g/mL は摘出回腸収縮に何ら影響を及ぼさなかったが、 10^{-4} g/mL ではソルポール 1200 の 10^{-4} g/mL と同様に弱い振幅抑制作用を示したことから、検体はウサギの腸管に対し、ほとんど作用しないと考えられた。アセチルコリンの収縮作用に対し、検体 10^{-5} g/mL、ソルポール 1200 の 10^{-5} g/mL は抑制傾向を示した。また、アドレナリンの自動収縮抑制作用に対しては検体 10^{-5} g/mL およびソルポール 1200 の 10^{-5} g/mL はともに影響を及ぼさなかった。従って、検体はアセチルコリン、アドレナリンの作用にもほとんど相互作用を示さないと考えられた。

⑤末梢神経系に対する作用

・ラット摘出横隔神経—横隔膜標本に対する作用

供試動物：雄ラット、体重 約 200 g、3 匹

方 法：ラットの摘出横隔神経—横隔膜標本をマグヌス法に従い、 $O_2/CO_2=95\%/5\%$ の混合ガスで飽和した Krebs-Ringer 液中に懸垂し、矩形波刺激を間接および直接に

交互に加え、収縮を調べた。検体を等量の乳化剤ソルポール 1200 に溶解して、生理食塩水で希釈懸濁し、検体濃度 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} および 10^{-3} g/mL の懸垂液を調製して、その作用を調べた。また、検体 10^{-5} g/mL による作用に対する d-ツボクラリン 2×10^{-4} g/mL、サクシニルコリン 10^{-3} g/mL およびエゼリン 10^{-4} g/mL の影響を調べた。

結 果：検体 10^{-7} 、 10^{-6} g/mL は何ら影響を及ぼさなかったが、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL は直接および間接刺激による収縮高を増加させた。また、検体 10^{-5} g/mL の間接刺激による収縮高の増加は d-ツボクラリンやサクシニルコリンによって抑制されたが、エゼリンは影響を及ぼさなかった。従って、検体は骨格筋に対する直接作用により収縮を促進するとともに、神経-筋シナプス伝達に対しても影響し、筋収縮を促進すると推定された。なお、検体 10^{-3} g/mL はベースラインをあげ、筋緊張度を増加させる作用が考えられたが、ソルポール 1200 の 10^{-3} g/mL でも同様の作用がみられたことから、これは検体によるものではないと考えられた。また、検体 10^{-3} g/mL は、間接刺激による収縮高を抑制したが、ごく軽度のものであった。

・ウサギの眼に対する局所作用

供試動物：雌ウサギ、体重 約 2.5 kg、8 匹

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、1% および 50% 液 0.2 mL あるいはコーンオイルのみを点眼して、眼粘膜への刺激反応、角膜反射への影響を観察した。角膜反射は、角膜の中心部を馬毛で軽く 6 回刺激し、瞬目反応を観察して行った。また、コカイン 1% 液による作用も観察した。

結 果：検体 50% の点眼では、10 分後に結膜に軽度の充血、流涙、眼脂分泌が認められたが、1 時間後には回復した。1% 液では局所作用は認められず、検体は眼粘膜に対してほとんど作用がないと考えられた。また、コカイン 1% 液は角膜反射の消失を引き起こしたが、検体 1% 液および 50% 液は角膜反射に対しても何ら影響を及ぼさなかった。

⑥ウサギの血液に対する作用

・血液凝固に対する作用

供試動物：雌ウサギ、体重 2.01~3.0 kg、3 匹

方 法：ウサギの頸動脈より採取した血液に対して、検体を 0.1、0.3 および 1.0% 添加して血液凝固時間を測定した。検体は DMSO に溶解させ、生理食塩水で 10 倍に希釈懸濁して使用した。また、対照には 10% DMSO (生理食塩水中) を用いた。

結 果：検体 0.1、0.3 および 1.0% のいずれにおいても 10% DMSO と同様、凝固時間に影響を及ぼさなかった。

・溶血作用

供試動物：雌ウサギ、体重 2.01～3.0 kg、3 匹

方 法：頸動脈から採取した血液に、3.8%クエン酸ナトリウム生理食塩水を加え、遠心分離して10%赤血球浮遊生理食塩水溶液を調製した。

検体を DMSO に溶解後、生理食塩水により 50 倍希釈し、検体濃度が 0.02、0.06 および 0.2%となるように、上記調製液に添加した。20 分間振盪後、溶血性を吸光度測定により確認した。対照として 0.2%DMSO 液、陽性対照として蒸留水を加えた。

結 果：検体は 0.02、0.06 および 0.2%において、ウサギ赤血球に対し、溶血作用を示さなかった。一方、蒸留水を加えると著明な溶血作用が認められた。

以上の試験結果より、シペルメトリン原体は哺乳動物に対して、中枢興奮作用、降圧作用、心臓への弱い初期興奮作用とそれに続く抑制作用、神経-筋伝達促進作用を有することが示唆された。その他の薬理作用はほとんどないかまたは弱いと考えられた。

シペルメトリンの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢 神経系	一般状態、 運動量	マウス	経口 (コーンオイル)	25、50、 100	雄 7	50	25	50 mg/kg 以上で立ち上がり、挙尾、振戦、流涎および刺激感受性の上昇が認められた。さらに 100 mg/kg で洗顔および運動量の増加、50 mg/kg で嗅ぎまわり、跳躍、運動失調ならびに痙攣が認められた。50 mg/kg で 1/7 例、100 mg/kg で 3/7 例が死亡した。
	睡眠延長作用 (ペントバルビタール-Na 睡眠)	マウス	経口 (コーンオイル)	0(溶媒)、 10、25、 50	雄 9 ~10	> 50	50	検体投与による影響は認められなかった。
	自然脳波	ウサギ (麻醉下)	静脈内 (ソルボール 1200 を含 む生理食 塩水)	1、2	雌 3 /試験	> 1	1	1 mg/kg で痙攣が認められたが脳波に影響はなかった。2 mg/kg では痙攣で脳波は記録できなかった。
	体温	ウサギ	皮下 (コーンオイル)	0(溶媒)、 100、500、 1000、 2500	雌 7 /試験	>2500	2500	検体投与による影響は認められなかった。
呼吸・ 循環器系	呼吸、血圧	イヌ (麻醉下)	静脈内 (ソルボール 1200 を含 む生理食 塩水)	0.5、5	雌 3 /試験	0.5	<0.5	0.5 mg/kg で一過性の降圧作用が認められた。0.5、5 mg/kg で心拍数を若干減少させたが呼吸数、呼吸深度に影響はなかった。
	心電図	ウサギ	静脈内 (ソルボール 1200 を含 む生理食 塩水)	1、2、5	雌 3 /試験	1	<1	1 mg/kg で第 II 誘導では P-Q 波の軽度な下降が認められたが 60 分後には回復した。投与直後に心拍数増加がみられた他、顕著な変化はなかった。2、5 mg/kg では投与直後の全身性痙攣で心電図は記録できなかった。

シペルメトリンの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表 (続き)

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
呼吸・循環器系	摘出心房	モルモット	<i>in vitro</i> (ソルボール 1200 を含 む生理食 塩水)	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL	雄 3 /試験	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL で初期興奮とその 後抑制が認められた。アドレ ナリン、アセチルリンの作用に対す る影響はなかった。
自律神経系	摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i> (ソルボール 1200 を含 む生理食 塩水)	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL	雄 3 /試験	> 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	検体投与による影響はな かった。アセチルリン、ヒスタミン、 セトニン、塩化バリウム作用に もほとんど相互作用しな かった。
		ウサギ	<i>in vitro</i> (ソルボール 1200 を含 む生理食 塩水)	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL	雌 3 /試験	> 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	検体投与による影響はな かった。アセチルリン、アドレナリン の作用にもほとんど相互 作用しなかった。
末梢神経系	摘出横隔神 経—横隔膜	ラット	<i>in vitro</i> (ソルボール 1200 を含 む生理食 塩水)	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ g/mL	雄 3 /試験	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL で間接、直 接刺激による収縮高を増加 させた。
	眼に対する 局所作用	ウサギ	点眼 (コンオイル)	0 (溶媒)、 1、50%液 0.2 mL /眼	雌 8 /試験	50%	1%	50%液で 10 分後に結膜に 軽度の充血、流涙、眼脂分 泌が認められたが 1 時間後 には回復した。角膜反射に 影響はなかった。
血液	血液凝固	ウサギ	<i>in vitro</i> (DMSO を 含む生理 食塩水)	0 (溶媒)、 0.1、0.3、 1.0%	雌 3 /試験	>1.0%	1.0%	検体投与による影響は認 められなかった。
	溶血作用	ウサギ	<i>in vitro</i> (DMSO を 含む生理 食塩水)	0 (溶媒)、 0.02、 0.06、 0.2% 蒸留水	雌 3 /試験	>0.2%	0.2%	検体投与による影響は認 められなかった。

11. 解毒法および治療法

ラットにおけるシペルメトリン急性中毒に対するメトカルバモールおよびアトロピンの治療効果

(資料 11)

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：SD系雄ラット、7週齢、1群10匹

観察期間：5～7日間

投与方法：50%致死量を越える量(850 mg/kg)の検体をコーンオイルに溶解して、5mL/kgの割合で強制経口投与した。

中毒症状の発現にあわせて振戦、過敏、痙攣症状が観察された場合はメトカルバモールを腹腔内投与(初回400 mg/kg、2回目以後200 mg/kg)し、流涎が観察された場合は硫酸アトロピンを25 mg/kgの割合で皮下投与して、その治療効果を調べた。

観察項目：一般症状および死亡を5～7日間にわたり観察した。中毒症状が顕著に認められた場合は30分毎に観察を行った。

結 果：検体850 mg/kg投与後の処置と中毒症状の発現は以下に示す通りであった。

処 置	平均投薬回数(回)	中毒症状発現率(%)					死亡率(%)
		流涎	筋攣縮	振戦	過敏	間代性痙攣・舞踏病様動作	
無処理	0	100	0	90	60	100	80
メトカルバモール	6.5	100	0	10**	10*	0**	0**
硫酸アトロピン	1.7	0**	0	50	60	90	90
硫酸アトロピン/ メトカルバモール	1.2/6.0	0**	0	0**	0*	0**	20*

(無処置対照群と比較した有意差 * ; p < 0.05, ** ; p < 0.01)

メトカルバモール処置により痙攣症状の抑制および生存率が20%から100%に改善されたが、流涎症状の抑制は認められなかった。アトロピン処置により、流涎は消失したが痙攣症状は軽減せず、また、生存率は上昇しなかった。アトロピンを処置し、さらに、粗大振戦が発現する毎にメトカルバモールを反復投

与することにより、流涎および運動症状は抑制された。メトカルバモール単独処置の場合に比べ、中毒症状の持続は軽度延長したが、生存率は同様に改善された。

以上の結果より、メトカルバモールはシペルメトリンの投与による振戦、過敏、舞踏病様動作症候群に対して著明な抗痙攣作用および救命効果を示し、また、硫酸アトロピンはシペルメトリンの投与による流涎症候群に対して発現抑制作用を示す治療剤であると考えられる。

12. 補足試験

B. 代謝物を用いた試験成績

1. シペルメトリン のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混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

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、7週齢、群平均体重 雄 26.5~26.7g、雌 19.5~19.7g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および4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所定濃度に溶解調製し、胃ゾンデを取付けたプラスチック製注射器(1mL)を用いて10mg/kg体重の割合で胃内に投与した。対照群にはコーンオイルのみを投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与後10分、30分、1、2、4時間および以後毎日1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直前、投与後1週間および2週間に実施した。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 口
投与量(mg/kg)	0、10、100、500、1000
LD50(mg/kg)(95%信頼限界)	雄雌共 >1000
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10分から発現 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 10
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 1000

中毒症状としては、雌雄とも 100 mg/kg 以上の群で投与後 10 分より、自発運動減少、呼吸不規則、油状物の排泄が発現したが投与後 2 日までに回復した。体重測定および剖検所見においては検体投与による影響は認められなかった。

2. シペルメトリン

の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 混2)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Amesらの方法により変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、10~5000 μg /プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法により1回行った。

投与量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体はS9 mixの存在の有無にかかわらず、5000 μg /プレートの濃度まで、いずれの菌株においても、復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いたメチルメタンサルフォネート、2-ニトロフルオレン (2-NF)、アジ化ナトリウム、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン塩酸塩 (9-AA)、ベンゾ (α) ピレンおよび2-アミノアントラセン (2-AA) では各菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、シペルメトリンは代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと結論した。

表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	123	14	22	24	6	11	
	10	-	103	13	22	32	8	12	
	50	-	99	17	25	26	7	12	
	100	-	108	16	24	27	12	10	
	500	-	104	11	20	25	8	9	
	1000	-	118	14	28	21	10	7	
	5000	-	113	14	25	21	10	10	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	88	15	29	37	20	27	
	10	+	97	16	24	36	26	27	
	50	+	104	16	24	39	19	23	
	100	+	97	14	27	43	23	22	
	500	+	90	12	27	35	23	27	
	1000	+	86	16	21	40	27	26	
	5000	+	97	10	28	47	26	23	
陽性対照	メチルメタンサルフォネート	200	-	424	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	2-NF	1	-	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	368	— ^{a)}	— ^{a)}
	2-NF	2	-	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	1049
	アジ化ナトリウム	0.5	-	— ^{a)}	331	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	ENNG	2	-	— ^{a)}	— ^{a)}	361	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	9-AA	80	-	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	790	— ^{a)}
	ベンゾ (α) ピレン	5	+	734	— ^{a)}	— ^{a)}	374	186	201
	2-AA	2	+	— ^{a)}	141	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
2-AA	80	+	— ^{a)}	— ^{a)}	553	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	

—^{a)} : 試験を行わなかった。

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

3. シペルメトリン の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 混3)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1985年

検 体：シペルメトリン

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Amesらの方法により変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、S9 mix存在下の5~500 µg/プレート、S9 mix非存在下の2~200 µg/プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は2連制とし、1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体はS9 mixの存在の有無にかかわらず、致死作用を示す最高濃度まで、いずれの菌株においても、復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いたメチルメタンサルフォネート、2-ニトロフルオレン (2-NF)、アジ化ナトリウム、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトログアニジン (ENNG)、9-アミノアクリジン塩酸塩 (9-AA)、ベンゾ(α)ピレンおよび2-アミノアントラセン (2-AA) では各菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、シペルメトリンは代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと結論した。

表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照 (DMSO)	0	—	128	9	35	35	10	14	
	2	—	— ^{a)}	16	22	27	13	15	
	5	—	131	10	25	27	9	10	
	10	—	143	13	23	21	10	13	
	20	—	137	14	25	34	16	16	
	50	—	144	14	20	27	11	12	
	100	—	93 ^{D)}	0 ^{D)}	0 ^{D)}	0 ^{D)}	0 ^{D)}	0 ^{D)}	
	200	—	0 ^{D)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	101	18	34	52	31	40	
	5	+	— ^{a)}	13	33	52	26	33	
	10	+	98	11	25	47	34	30	
	20	+	104	17	34	51	36	30	
	50	+	107	13	31	45	36	32	
	100	+	90	11	29	42	29	28	
	200	+	75 ^{D)}	0 ^{D)}	27 ^{D)}	0 ^{D)}	0 ^{D)}	0 ^{D)}	
	500	+	0 ^{D)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	
陽性対照	メチルメタンスルフォネート	200	—	471	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	2-NF	1	—	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	353	— ^{a)}	— ^{a)}
	2-NF	2	—	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	844
	アジ化ナトリウム	0.5	—	— ^{a)}	321	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	ENNG	2	—	— ^{a)}	— ^{a)}	370	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	9-AA	80	—	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	738	— ^{a)}
	ベンゾ(α)ピレン	5	+	776	— ^{a)}	— ^{a)}	571	226	237
	2-AA	2	+	— ^{a)}	181	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
	2-AA	80	+	— ^{a)}	— ^{a)}	509	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}

^{D)} : 致死作用を示す。

—^{a)} : 試験を行っていない。

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

4. シペルメトリン

の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 混4)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1985年

検体：シペルメトリン

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 mix)の存在下および非存在下で、Amesらの方法により変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、50~5000 µg/プレートの範囲の7濃度で実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法により1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体はS9 mixの存在の有無にかかわらず、5000 µg/プレートの濃度まで、いずれの菌株においても、復帰変異コロニー数を増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いたメチルメタンサルフォネート、2-ニトロフルオレン(2-NF)、アジ化ナトリウム、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン(ENNG)、9-アミノアクリジン塩酸塩(9-AA)、ベンゾ(α)ピレンおよび2-アミノアントラセン(2-AA)では各菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、シペルメトリンは代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと結論した。

表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	117	16	17	33	10	12	
	50	-	109	17	19	24	11	10	
	100	-	109	16	16	26	10	18	
	200	-	111	17	15	25	7	15	
	500	-	106	18	15	29	7	13	
	1000	-	126	20	20	30	8	12	
	2000	-	115	17	22	29	6	14	
	5000	-	130	17	20	28	9	19	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	97	9	25	44	26	27	
	50	+	97	13	26	40	22	21	
	100	+	103	15	20	31	27	21	
	200	+	100	10	28	31	23	25	
	500	+	94	12	18	33	19	23	
	1000	+	92	12	25	29	19	24	
	2000	+	89	11	29	34	20	21	
	5000	+	99	13	24	41	29	25	
陽性 対照	メチルメタン sulfonate	200	-	392	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}
	2-NF	1	-	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	365	- ^{a)}	- ^{a)}
	2-NF	2	-	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	906
	アジ化ナトリウム	0.5	-	- ^{a)}	335	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}
	ENNG	2	-	- ^{a)}	- ^{a)}	303	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}
	9-AA	80	-	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	1257	- ^{a)}
	ベンゾ(a)ピレン	5	+	683	- ^{a)}	- ^{a)}	452	174	172
2-AA	2	+	- ^{a)}	134	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	
2-AA	80	+	- ^{a)}	- ^{a)}	413	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	

-^{a)} : 試験を行わなかった。

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

<代謝物>

1. シペルメトリン代謝物 4'-OH-PB acid のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 代1)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

報告書作成年：2008年

検 体：シペルメトリン代謝物；4'-OH-PB acid

検体純度：

供試動物：ICR系雌マウス、8週齢、体重22～25g、1群6匹

観察期間：14日間

試験方法：1濃度の検体投与群を設け、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溶解調製し、10mL/kg体重の割合で経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与後10分、30分、1、2、4時間および以後毎日1回14日間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与直前、投与後7日および14日に実施した。試験終了時に全生存動物の組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	300
LD50(mg/kg)	>300
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	症状発現なし
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	300
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	300

中毒症状および死亡は認められなかった。

体重および剖検所見においては検体投与による影響は認められなかった。

2. シペルメトリン代謝物 Cl₂CA のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 代2)

文献：1979年 J M P R P. 382

検 体：シペルメトリン代謝物；Cl₂CA (ジクロロビニル菊酸)

検体純度：記載なし

供試動物：ラット

試験結果：結果を次表に示した。

検体	構造式	経口投与 LD50値 (mg/kg)
Cl ₂ CA (ジクロロビニル菊酸)		雄：980

3. シペルメトリン代謝物 4'-OH-PB acid の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 代3)

試験機関：住友化学株式会社

報告書作成年：2008年

検体：シペルメトリン代謝物；4'-OH-PB acid

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、156~5000 µg/プレートの範囲の6濃度で本試験を実施した。試験は2連制とし、プレインキュベーション法により用量設定試験および本試験を各1回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の存在の有無にかかわらず、5000 µg/プレートの濃度まで、いずれの菌株においても、復帰変異コロニー数を溶媒対照群の2倍以上にかつ用量依存的に増加させることはなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、および2-アミノアントラセンでは各菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、4'-OH-PB acid は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと結論した。

本試験結果

表中の数値は2連の平均値

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	0	—	87	7	20	22	10
4'-OH-PBacid	156	—	73	8	24	16	7
	313	—	67	5	19	24	5
	625	—	70	4	24	22	11
	1250	—	64	5	22	18	8
	2500	—	55	5	28	21	12
	5000	—	60	3	21	16	6*
陽性対照		—	563	363	96	297	347
溶媒対照 (DMSO)	0	+	91	7	33	44	22
4'-OH-PBacid	156	+	77	7	32	36	19
	313	+	93	4	24	38	14
	625	+	79	8	25	34	22
	1250	+	80	7	30	32	21
	2500	+	61	3	35	28	23
	5000	+	58	6	32	29	9
陽性対照		+	671	183	452	190	114

*: 検体による生育阻害が認められた。

陽性対照化合物 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)

	S9 mix非存在下	S9 mix存在下
TA100	2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド* (0.01)	2-アミノアントラセン (1)
TA1535	アジ化ナトリウム (0.5)	2-アミノアントラセン (2)
WP2uvrA	2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド* (0.01)	2-アミノアントラセン (10)
TA98	2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド* (0.1)	2-アミノアントラセン (0.5)
TA1537	9-アミノアクリジン (80)	2-アミノアントラセン (2)

4. シペルメトリン代謝物 Cl₂CA の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 代4)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検 体：シペルメトリン代謝物；Cl₂CA (ジクロロビニル菊酸)

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。
検体は DMSO に溶解し、10~5000 µg/プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連制とし、プレインキュベーション法で 1 回行った。

[濃度設定根拠]：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、5000 µg/プレートの最高用量まで、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたメタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、2-アミノアントラセン、*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン及びベンツ (α) ピレンでは全ての試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、Cl₂CA は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
対照 (DMSO)	0	-	15	87	15	28	7	15
Cl ₂ CA	10	-	21	101	15	28	9	14
	50	-	23	89	11	28	8	10
	100	-	15	103	16	26	11	10
	500	-	19	103	15	28	10	13
	1000	-	15	99	17	27	5	9
	5000	-	20 T)	76 T)	7 T)	19 T)	0 T)	4 T)
対照 (DMSO)	0	+	19	91	13	51	27	31
Cl ₂ CA	10	+	23	95	11	48	21	30
	50	+	24	74	13	57	24	28
	100	+	22	86	9	54	23	23
	500	+	26	90	11	43	32	33
	1000	+	25	89	10	40	25	28
	5000	+	17 T)	82 T)	0 T)	0 T)	0 T)	0 T)
* 陽性 対照	ENNG	2	-	319				
	MMS	200	-		413			
	Na-azide	0.5	-			291		
	2-NF	1	-				356	
		2	-					748
	9-AA	80	-				1251	
	2-AA	80	+	438				
		2	+			141		
B[α]P	5	+		692		403	181	161

*陽性対照物質

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

MMS: メタンスルホン酸メチル

Na-azide: アジ化ナトリウム

2-NF: 2-ニトロフルオレン

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

B[α]P: ベンツ(α)ピレン

T): 致死作用を示す

C. 製剤を用いた試験成績

1. シペルメトリン6%乳剤

(1) シペルメトリン6%乳剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-1)

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6%乳剤（アグロスリン乳剤）

検体純度：6%乳剤

[組 成]	シペルメトリン原体	6%
	有機溶剤、界面活性剤等	94%

供試動物：SD系ラット、8週齢、群平均体重 雄218～224 g、雌148～153 g、

1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および9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：蒸留水を溶媒として、所定濃度の乳化液を調製し、ステンレス製胃ゾンデを取り付けたプラスチック製注射器を用いて、10 mL/kg 体重の割合で、投与前約 20 時間絶食した動物に経口投与した。

対照群は無処置とした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 10 分、30 分、1、2、4、8 時間および毎日 1 回 2 週間にわたって観察した。体重測定は投与直前、投与後 7、14 日および死亡発見時に実施した。病理検査は途中死亡動物および観察終了時の全生存動物を解剖し、全身の主な臓器・組織の異常の有無を肉眼的に観察することにより実施した。

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)	0、50、250、730、950、1230、1600、 2080、2700、3500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1600 (1240~2064) 雌 1580 (1295~1928)
死亡開始 および終了時間	投与後4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10分から発現 投与後5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 50
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄250 雌730

中毒症状としては、雌雄とも 250 mg/kg 以上の投与群で投与後 10 分より、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、呼吸不規則、流涎、尿失禁、間代性痙攣、立毛等が発現し、これらの症状は生存動物では 1~5 日以内に消失した。

体重については、雄の 730、950 および 1230 mg/kg 群で一過性の、1600、2080、2700 mg/kg 群では観察期間を通じて、増加抑制が認められた。

剖検では、途中死亡例の胃と膀胱に出血および小腸に出血様変化が散見され、観察終了時剖検例では、前胃部の壁肥厚が雄では 1230 mg/kg 以上、雌では 1600 mg/kg 以上の投与群で認められた。

(2) シペルメトリン 6%乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製1-2)

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 6%乳剤 (アグロスリン乳剤)

検体純度：6%乳剤

[組 成]	シペルメトリン原体	6%
	有機溶剤、界面活性剤等	94%

供試動物：ICR系マウス、7週齢、群平均体重 雄25.2~26.6g、雌18.9~20.1g、

1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および8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：蒸留水を溶媒として、所定濃度の乳化液を調製し、ステンレス製胃ゾンデを取り付けたプラスチック製注射器(1 mL)を用いて、10 mL/kg 体重の割合で、投与前約 20 時間絶食した動物に経口投与した。

対照群は無処置とした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 10 分、30 分、1、2、4 時間および以後毎日 1 回 2 週間にわたって観察した。体重測定は投与直前、投与後 7、14 日および死亡発見時に実施した。病理検査は途中死亡動物および観察期間終了時の全生存動物を解剖し、全身の主な臓器・組織の異常の有無を肉眼的に観察することにより実施した。

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)	0、50、400、500、700、900、1150、 1500、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 705 (570~870) 雌 732 (554~966)
死亡開始 および終了時間	投与後2時間から発現 投与後1日に終了
症状発現 および消失時間	投与後10分から発現 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 50
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄400 雌500

中毒症状としては、雌雄とも 400 mg/kg 以上の投与群で投与後 10 分より、筋攣縮、振戦、間代性痙攣、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大・困難、流涎、水様物の排泄が発現し、これらの症状は生存動物では 3 日以内に回復した。

体重については、雄の 900 mg/kg 群および雌の 500、700 mg/kg 投与群において増加抑制が認められた。

剖検では、途中死亡例において、胃と小腸に出血様の変化が観察され、観察期間終了時剖検例では、前胃部の壁肥厚が認められた。

(3) シペルメトリン6%乳剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製1-3)

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6%乳剤（アグロスリン乳剤）

検体純度：6%乳剤

【組 成】	シペルメトリン原体	6%
	有機溶剤、界面活性剤等	94%

供試動物：SD系ラット、8週齢、群平均体重 雄217～221g、雌158～160g、
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：塗布前日に背部(約5×10 cm)の毛を電気バリカンで刈った動物を腹位固定後、検体を原液のまま、刈毛部の約30 cm²に所定濃度塗布した。塗布30分後に塗布面をサージカルテープで覆い、24時間後サージカルテープを除き、塗布面をジエチルエーテルに浸した脱脂綿で検体が残存しないように拭き取った。対照群は、検体の塗布を除き同様に処置した。動物は、投与前の約20時間絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後10分、30分、1、2、4時間および以後毎日1回2週間にわたって観察した。体重測定を投与直前、投与後7および14日に実施した。また、試験終了時の全生存動物を解剖し、全身の主な臓器・組織の異常の有無を肉眼的に観察した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	0、2500、5000
LD ₅₀ (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	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状および死亡は最大投与量の 5000 mg/kg 群においても認められず、体重についても、投与群と対照群との間で差は認められなかった。

さらに、剖検でも、投与部位の皮膚を含めて、検体投与に起因した変化は認められなかった。

(4) シペルメトリン6%乳剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製1-4)

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6%乳剤 (アグロスリン乳剤)

検体純度：6%乳剤

[組 成]	シペルメトリン原体	6%
	有機溶剤、界面活性剤等	94%

供試動物：ニュージーランドホワイト種雌雄ウサギ、体重2.14~2.83 kg、1群6匹

観察期間：2週間

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。動物の背部を約15 cm×15 cmの広さに刈毛し、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、貼付して4時間閉塞適用した。適用後、リント布を取り除き水を含ませたガーゼを用いて貼付部位を清拭した。

観察項目：適用開始の4.5、24、48、72時間後、1および2週間後に適用部分の刺激性変化 (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。

検体適用後、強さ1~3の紅斑、強さ1~2の浮腫、痂皮形成および皮膚の硬結を認められた。2週間後には、痂皮は脱落し局所反応は消失した。

以上の結果から、算出した一次刺激率は3.94となり、シペルメトリン6%乳剤はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性ありと判定した。

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	1週間	2週間
無傷皮膚	1	紅斑・痂皮	4	2	2	2	3	4 [#]	0
		浮腫	4	2	2	2	*	*	0
	2	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	4 [#]	0
		浮腫	4	1	2	2	2	*	0
	3	紅斑・痂皮	4	2	3	3	3	4 [#]	0
		浮腫	4	1	2	2	*	*	0
	4	紅斑・痂皮	4	2	3	3	3	4 [#]	0
		浮腫	4	2	2	2	*	*	0
	5	紅斑・痂皮	4	2	2	3	3	4 [#]	0
		浮腫	4	2	2	1	*	*	0
	6	紅斑・痂皮	4	2	2	2	3	4 [#]	0
		浮腫	4	2	1	1	*	*	0
	小計	紅斑・痂皮	24	11	14	15	17	24	0
		浮腫	24	10	11	10	2	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.8	2.3	2.5	2.8	4	0	
	浮腫	4	1.7	1.8	1.7	0.3	0	0	
有傷皮膚	1	紅斑・痂皮	4	2	2	2	3	4 [#]	0
		浮腫	4	2	2	2	*	*	0
	2	紅斑・痂皮	4	1	2	2	2	4 [#]	0
		浮腫	4	1	2	2	2	*	0
	3	紅斑・痂皮	4	2	3	3	3	4 [#]	0
		浮腫	4	1	2	2	*	*	0
	4	紅斑・痂皮	4	2	3	3	3	4 [#]	0
		浮腫	4	2	2	2	*	*	0
	5	紅斑・痂皮	4	2	2	3	3	4 [#]	0
		浮腫	4	2	2	1	*	*	0
	6	紅斑・痂皮	4	2	2	2	3	4 [#]	0
		浮腫	4	2	1	1	*	*	0
	小計	紅斑・痂皮	24	11	14	15	17	24	0
		浮腫	24	10	11	10	2	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.8	2.3	2.5	2.8	4	0	
	浮腫	4	1.7	1.8	1.7	0.3	0	0	
合計**	紅斑・痂皮	48	22	28	30	34	48	0	
	浮腫	48	20	22	20	4	0	0	
平均**	紅斑・痂皮	4	1.8	2.3	2.5	2.8	4	0	
	浮腫	4	1.7	1.8	1.7	0.3	0	0	

痂皮形成 * 皮膚の硬結 ** 無傷皮膚と有傷皮膚を合わせた合計および平均

(5) シペルメトリン6%乳剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製1-4)

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6%乳剤（アグロスリン乳剤）

検体純度：6%乳剤

[組 成]	シペルメトリン原体	6%
	有機溶剤、界面活性剤等	94%

供試動物：ニュージーランドホワイト種雌雄ウサギ、体重2.14～2.83 kg、

非洗眼群：1群6匹、洗眼群：1群3匹

観察期間：3週間

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、洗眼群は30秒後に約300 mLの微温湯で1分間洗眼した。他方の眼はそのまま対照とした。

観察項目：適用開始の1、24、48、72時間後、1、2および3週間後に角膜、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。

適用後、角膜混濁（程度1～2、面積：4）、強さ1の虹彩充血、強さ1～2の結膜発赤、強さ1～3の結膜浮腫および眼脂分泌、角膜表面に血管新生を認めた。3週間後には虹彩および結膜に対する局所反応は全例消失したが、角膜混濁は6例中4例に認められ、内2例は角膜表面に血管新生を伴っていた。

他方、洗眼群では、非洗眼群と同様の局所反応がみられ、局所反応の消失は3週間後であった。

以上の結果より、シペルメトリン6%乳剤は非洗眼群、洗眼群ともに強度の刺激性ありと判定され、若干の洗浄効果が認められた。

項目			最高 評点	適用後時間							
				1時間	24時間	48時間	72時間	1週間	2週間	3週間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1 [#]	1 [#]	0
			面積	4	0	4	4	4	1	1	0
		虹	彩	2	1	1	1	1	0	0	0
			結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	0
		浮腫		4	2	1	1	0	0	0	0
		眼脂		3	0	3	1	2	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	1	1 [#]
			面積	4	0	4	4	4	1	1	1
		虹	彩	2	1	1	0	0	0	0	0
			結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	0
		浮腫		4	2	1	1	1	0	0	0
		眼脂		3	0	3	1	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1 [#]	1 [#]	1 [#]
			面積	4	0	4	4	4	1	1	1
		虹	彩	2	1	1	1	1	0	0	0
			結膜	発赤	3	2	2	1	1	1	0
		浮腫		4	2	1	1	1	0	0	0
		眼脂		3	0	2	1	2	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1 [#]	1	1
			面積	4	0	4	4	4	1	1	1
		虹	彩	2	1	1	1	1	0	0	0
			結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	0
		浮腫		4	2	1	1	1	0	0	0
		眼脂		3	0	3	2	2	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	2 [#]	1	1	
		面積	4	0	4	4	4	4	3	2	
	虹	彩	2	0	1	1	1	1	1	0	
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	1	0
	浮腫		4	3	1	1	1	0	0	0	
	眼脂		3	0	3	2	2	0	1	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1 [#]	0	0	
		面積	4	0	4	4	4	1	0	0	
	虹	彩	2	0	1	1	1	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	0	0	0
	浮腫		4	2	1	1	1	0	0	0	
	眼脂		3	0	3	1	2	0	0	0	
合計*			660	70	220	189	191	78	44	25	
平均			110	11.6	36.7	31.5	31.9	12.9	7.3	4.2	
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	1	0.3	0	
		面積	4	0	4	4	4	3	0.3	0	
	虹	彩	2	1	1	0.7	0.7	0.3	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1.3	1.7	0.7	0	0
	浮腫		4	2.7	1.7	1	1	0.3	0	0	
	眼脂		3	0	2.7	1.3	1.7	0.3	0.3	0	
	合計*			110	14.3	37.7	29.0	32.0	19.4	2.4	0

* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹) # 角膜表面に血管新生を認めた

(6) シペルメトリン 6%乳剤の 48 倍希釈液のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 1 - 5)

試験機関：(株) 環境バイリス研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検 体：シペルメトリン 6%乳剤 (アグロスリン乳剤) の 48 倍希釈液

検体純度：6%乳剤を注射用水で 48 倍に希釈

[組 成] (6%乳剤)

シペルメトリン原体 6%

有機溶剤、界面活性剤等 94%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、10 週齢、体重 2.28~2.40 kg、1 群 3 匹

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.1 mL を動物の右眼に適用した。左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。

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。

角膜、虹彩及び結膜いずれにおいても異常は認められなかった。

以上の結果から、シペルメトリン 6%乳剤の 48 倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性はないと結論した。

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	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	程度	4	0	0	0	0
		混濁	面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂	3	0	0	0	0
合計*			330	0	0	0	0	
平均			110	0	0	0	0	

* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

(7) シペルメトリン 6%乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製1-6)

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 6%乳剤 (アグロスリン乳剤)

検体純度：6%乳剤

[組成]	シペルメトリン原体	6%
	有機溶剤、界面活性剤等	94%

供試動物：Hartley系雄モルモット、体重 429~578 g、1群 10匹

観察期間：感作開始後 30 日間

試験操作：[Buehler 法]

[投与量設定根拠]

感作；腹側部を刈毛し、検体の 50%水溶液 0.5 mL を含ませた 1.5 インチ角のリント布を 6 時間閉塞貼付した。1 週間に 1 回の割合で、合計 3 回感作を行った。

一方、陽性対照群には、2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.5%アセトン溶液 0.5 mL を用いて検体と同じ方法で感作した。非感作群にはいずれも感作処置を行わなかった。

惹起；最終感作の 2 週間後に検体の 50%水溶液 0.5 mL を、また、陽性対照群には DNCB の 0.5%アセトン溶液 0.5 mL を感作処置と同じ方法で 6 時間閉塞貼付した。なお、非感作群に検体および DNCB をそれぞれ同様に貼付し、対照とした。

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

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。

	群		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
	感作	惹起			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% シペルメトリン 6%乳剤	100% シペルメトリン 6%乳剤	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				
	-	100% シペルメトリン 6%乳剤	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				
陽 性 対 照	0.5% DNCB	0.5% DNCB	10 ¹⁾	紅斑	0	7	2	0	9/9	5	4	0	0	4/9	100	44	100
				浮腫	1	8	0	0		6	3	0	0				
	-	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) 惹起前に 1 例死亡

検体感作群では、感作期間中、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検体 50% 水溶液を貼付したものと同様、陰性の結果を示した。

一方、陽性対照群の DNCB 感作群では 2 回目の感作の 24 時間後の観察において、軽度の紅斑がみられ、3 回目の感作の 24 時間後には軽度～中等度の紅斑および浮腫を認めた。惹起において、DNCB 感作群の 24 および 48 時間後の皮膚反応は軽度～中等度の紅斑、軽度の浮腫を示したが、対照群に DNCB を貼付した場合には皮膚反応を認めず、DNCB は皮膚感作性陽性を示した。

以上の結果より、シペルメトリン 6% 乳剤は Buehler 法（貼付法）で皮膚感作性なしと結論した。

2. シペルメトリン 6%水和剤

(1) シペルメトリン6%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-1)

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 6%水和剤 (アグロスリン水和剤)

検体純度：6%水和剤

【組 成】	シペルメトリン原体	6%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	94%

供試動物：SD系ラット、8週齢、体重 雄193~237g、雌143~171g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および9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：蒸留水を溶媒として、所定濃度の懸濁液を調製し、ステンレス製胃ゾンデを取り付けたプラスチック製注射器(2 mL)を用いて、投与液量 10mL/kg となるように、投与前約 20 時間絶食した動物に経口投与した。

対照群は無処置とした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 10 分、30 分、1、2、4 時間および以後毎日 1 回 (毎朝) 2 週間にわたって観察した。体重測定は投与直前、投与後 7、14 日および死亡発見時に実施した。

病理検査は途中死亡動物および観察期間終了時の全生存動物を解剖し、全身の主な臓器・組織の異常の有無を肉眼的に観察することにより実施した。

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)	0、100、300、660、860、1120、1460、 1890、2460、3200
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1490 (1164~1907) 雌 1650 (1289~2112)
死亡開始 および終了時間	投与後2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10分から発現 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)	雄雌共 100
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄660 雌860

中毒症状としては、雌雄とも 300mg/kg 以上の投与群で投与後 10 または 30 分より、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大、流涎、尿失禁、軟便、下痢、間代性痙攣、跳躍運動、立毛等が発現し、4 日以内に消失した。

体重においては、顕著な変化は認められなかった。

剖検では、途中死亡例において、胃に出血様の変化が少数例に認められた以外に検体投与による影響は認められなかった。

(2) シペルメトリン 6%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 製2-2)

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 6%水和剤 (アグロスリン水和剤)

検体純度：6%水和剤

[組成]	シペルメトリン原体	6%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	94%

供試動物：ICR系マウス、7週齢、体重 雄 25.4~32.9g、雌 18.9~24.5g、

1群雌雄各10匹 (1250mg/kg投与群のみ：雌10匹)

観察期間：14日間

試験方法：対照群および8~9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：蒸留水を溶媒として、所定濃度の懸濁液を調製し、ステンレス製胃ゾンデを取り付けたプラスチック製注射器(1 mL)を用いて、投与液量 10mL/kg となるように、投与前約 20 時間絶食した動物に経口投与した。

対照群は無処置とした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後 10 分、30 分、1、2、4 時間および以後毎日 1 回 (毎朝) 2 週間にわたって観察した。体重測定は投与直前、投与後 7、14 日および死亡発見時に実施した。

病理検査は途中死亡動物および観察期間終了時の全生存動物を解剖し、全身の主な臓器・組織の異常の有無を肉眼的に観察することにより実施した。

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、50、100、330、410、 510、640、800、1000 雌：0、50、100、330、410、 510、640、800、1000、1250
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 764(640~911) 雌1040(804~1350)
死亡開始 および終了時間	投与後2時間から発現 投与後1日に終了
症状発現 および消失時間	投与後10分から発現 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)	雄雌共 50
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄410 雌510

中毒症状としては、雌雄とも 100mg/kg 以上の投与群で投与後 10 または 30 分より、筋攣縮、振戦、自発運動減少、歩行失調、四肢麻痺、正向反射消失、呼吸不規則、呼吸深大・困難、流涎、立毛、間代性痙攣等が発現したが、これらの症状は投与 4 日以内に消失した。

体重においては、雄の 800mg/kg 投与群で一過性の増加抑制が認められた。

剖検では、途中死亡例において、胃および小腸粘膜に充血および出血が認められた以外に検体投与による影響は認められなかった。

(3) シペルメトリン6%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製2-3)

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6%水和剤（アグロスリン水和剤）

検体純度：6%水和剤

[組 成]	シペルメトリン原体	6%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	94%

供試動物：SD系ラット、8週齢、体重 雄213～251g、雌152～179g、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：塗布前日に背部(約5×10cm)の毛を電気バリカンで刈った動物を腹位固定後、検体を原液そのまま、刈毛部の約30cm²に塗布し、塗布30分後に塗布面をサージカルテープで覆った。塗布24時間後、サージカルテープを除き、塗布面を蒸留水に浸した脱脂綿で検体が残存しないように拭き取った。

対照群は、検体の塗布を除き、同様に処置した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与後10分、30分、1、2、4時間および以後毎日1回（毎朝）2週間にわたって観察した。体重測定を投与直前、投与後7、14日目に実施した。病理検査は、途中死亡動物および観察期間終了時の全生存動物を解剖し、全身の主な臓器・組織の異常の有無を肉眼的に観察した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	0、2500、5000
LD ₅₀ (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	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状および死亡は最大投与量の 5000mg/kg 群においても認められず、体重においても、投与群と対照群との間で差は認められなかった。

さらに、剖検でも、投与部位の皮膚を含めて、検体投与に起因した変化は認められなかった。

(4) シペルメトリン 6%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製2-4)

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 6%水和剤 (アグロスリン水和剤)

検体純度：6%水和剤

[組成]	シペルメトリン原体	6%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	94%

供試動物：ニュージーランドホワイト種雌雄ウサギ、体重 2.01~2.98 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。動物の背部を約 15 cm×15 cm の広さに刈毛し、正中線をはさんだ左右2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 g ずつ、少量の生理食塩水で湿らせたリント布 (2.5 cm×2.5 cm) 上へ均等に展延したものを貼付し、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 6%水和剤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

(5) シペルメトリン 6%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 2-4)

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 6%水和剤 (アグロスリン水和剤)

検体純度：6%水和剤

[組 成]	シペルメトリン原体	6%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	94%

供試動物：ニュージーランドホホワイト種雌雄ウサギ、体重 2.01~2.98 kg、

非洗眼群；1群6匹、洗眼群；1群3匹

観察期間：1週間

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 g を片方の眼に適用し、洗眼群は適用 30 秒後に約 300 mL の微温湯で 1 分間洗眼した。

非洗眼群は洗眼しなかった。他方の眼はそのまま対照とした。

観察項目：非洗眼群は適用 1、24、48、72 時間後および 1 週間後に、洗眼群は 1、24、48 および 72 時間に角膜、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。

適用後、非洗眼群では角膜混濁 (程度 1、面積 1~4)、強さ 1 の虹彩充血、強さ 1~2 の結膜発赤および結膜浮腫、強さ 2~3 の眼脂分泌を認めた。これらの局所反応は、適用 24 時間後を最高に徐々に軽減し、1 週間後には全ての局所反応が消失した。

他方、洗眼群では、適用後、強さ 1、広さ 1 の角膜混濁、強さ 1 の虹彩充血、強さ 1~2 の結膜発赤、強さ 1 の結膜浮腫および眼脂分泌を認めた。これらの局所反応は 72 時間後には消失した。

以上の結果より、シペルメトリン 6%水和剤は非洗眼群では中等度の刺激性あり、洗眼群では軽度の刺激性ありと判定され、洗浄効果が認められた。

項 目			最高 評点	適用後時間					
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	1 週間	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0
			面積	4	0	3	2	1	0
			虹 彩	2	0	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0
			眼脂	3	0	2	1	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0
			面積	4	0	1	1	0	0
			虹 彩	2	0	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0
			眼脂	3	0	2	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0
			面積	4	0	2	2	2	0
			虹 彩	2	0	1	1	1	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0
			眼脂	3	0	2	1	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0
			面積	4	0	1	1	0	0
			虹 彩	2	0	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0
			眼脂	3	0	2	1	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	
		面積	4	0	4	4	3	0	
		虹 彩	2	0	1	1	1	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	
		眼脂	3	0	3	1	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	
		面積	4	0	2	2	1	0	
		虹 彩	2	1	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	
		眼脂	3	0	2	1	0	0	
合 計*			660	33	150	101	51	0	
平 均			110	5.5	25.0	16.8	8.5	0	
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0.7	0.3	0	-	
		面積	4	0	0.7	0.3	0	-	
		虹 彩	2	0.7	0.3	0	0	-	
	結膜	発赤	3	1	1.3	0.7	0	-	
		浮腫	4	1	0.7	0	0	-	
		眼脂	3	0	0.7	0	0	-	
	合 計*			110	7.3	10.3	3.0	0	-

* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹) - 観察しなかった

(6) シペルメトリン 6%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製 2 - 5)

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 6%水和剤 (アグロスリン水和剤)

検体純度：6%水和剤

[組 成]	シペルメトリン原体	6%
	鋳物質微粉、界面活性剤等	94%

供試動物：Hartley 系雄モルモット、体重 275~335 g、1 群 10 匹

観察期間：感作開始後 30 日間

試験操作：[Buehler 法]

[投与量設定根拠]

感作；腹側部を刈毛し、少量の生理食塩水で湿らせた 1.5 インチ角のリント布に検体 0.5 g を展延したものを 6 時間閉塞貼付した。1 週間に 1 回の割合で、合計 3 回感作を行った。

陽性対照群には、2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.5%アセトン溶液 0.5 mL をリント布に含ませたものを用いて検体と同じ方法で感作した。

惹起；最終感作の 2 週間後に検体 0.5 g を、また、陽性対照群には DNCB の 0.5%アセトン溶液 0.5 mL を感作処置と同じ方法で 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去の 24 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

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。

	群		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								
	感作	惹起			皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24 時間	48 時間	合計
					0	1	2	3		0	1	2	3				
検 体	100% シペルメトリン 6%水和剤	100% シペルメトリン 6%水和剤	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				
	-	100% シペルメトリン 6%水和剤	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				
陽 性 対 照	0.5% DNCB	0.5% DNCB	10	紅斑	0	10	0	0	10/10	3	7	0	0	7/10	100	70	100
				浮腫	4	6	0	0		8	2	0	0				
	-	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				

検体感作群では、感作期間中、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検体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 2 回目の感作 24 時間後の観察において軽度～中等度の紅斑および軽度の浮腫がみられ、3 回目の感作 24 時間後にも同様の局所反応を認めた。惹起において、DNCB 感作群の 24 および 48 時間後の皮膚反応は軽度の紅斑および浮腫を示したが、対照群に DNCB を貼付した場合には皮膚反応を認めず、DNCB は皮膚感作性陽性を示した。

以上の結果より、シペルメトリン 6%水和剤は Buehler 法（貼付法）で皮膚感作性なしと結論した。

3. シペルメトリン9%WDG

(1) シペルメトリン9%WDGのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 製3-1)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検 体：シペルメトリン9%WDG (ゲットアウトWDG)

検体純度：9%WDG

[組 成]	シペルメトリン原体	9%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	91%

供試動物：Crj:CD(SD) IGS系ラット、7週齢、体重 雄186~211g、雌153~180g、
1群雌雄各5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0.5w/v%カルメロースナトリウム水溶液に懸濁し、約16時間絶食させた動物
に20mL/kgの投与容量で1回強制経口投与した。対照群には0.5w/v%カルメロースナ
トリウム水溶液のみを同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与直後、投与後5分、15分、30分、1、2、4、6
時間および以後毎日1回2週間にわたって観察した。体重測定は投与直前、投与
後1、2、3、7、10および14日に実施した。死亡動物及び観察期間終了時の全生
存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、300、600、1250、2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 2330 (1670~3250)
死亡開始 および終了時間	投与後4時間から発現 投与後1日に終了
症状発現 および消失時間	投与後15分から発現 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 300
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 1250

中毒症状としては、雌雄ともによるめき歩行、間代性痙攣あるいは振戦、自発運動の減少、流涎、水様便、腹臥位及び呼吸数の減少が観察された。体重変化では、雌雄で投与翌日まで減少あるいは増加抑制が認められた。剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(2) シペルメトリン9%WDGの Mausにおける急性経口毒性試験

(資料 製3-2)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検 体：シペルメトリン9%WDG (ゲットアウトWDG)

検体純度：9%WDG

[組 成]	シペルメトリン原体	9%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	91%

供試動物：Crj:CD-1(ICR)系マウス、7週齢、体重 雄26.9~31.2g、雌19.3~24.7g

1群雌雄各5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0.5w/v%カルメロースナトリウム水溶液に懸濁し、約16時間絶食させた動物に20mg/kgの投与容量で1回強制経口投与した。対照群には0.5w/v%カルメロースナトリウム水溶液のみを同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与直後、投与後5分、15分、30分、1、2、4、6時間および以後毎日1回2週間にわたって観察した。体重測定は投与直前、投与後1、2、3、7、10および14日に実施した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、130、320、800、2000、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1050 (597~1860) 雌 1520 (1060~2180)
死亡開始 および終了時間	投与後2時間から開始 投与後1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1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 320 雌 130
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 320 雌 800

中毒症状としては、雌雄ともによるめき歩行、間代性痙攣又は振戦、自発運動の減少、流涎が観察された。

体重変化では、雌雄で投与翌日まで減少あるいは増加抑制が認められた。

剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(3) シペルメトリン 9%WDG のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製 3-3)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検 体：シペルメトリン 9%WDG (ゲットアウトWDG)

検体純度：9%WDG

[組 成]	シペルメトリン原体	9%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	91%

供試動物：Crj:CD(SD) IGS系ラット、7週齢、体重 雄234~250g、雌173~187g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および1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：検体をリント布 (約20cm²) にのせ、1匹あたり1.0mLの蒸留水で湿らせて、前日に刈毛 (約30cm²) した背部皮膚に24時間貼布した。対照群には1匹あたり1.0mLの蒸留水のみを同様に塗布した。塗布部位をポリエチレンフィルムで覆い、サージカルテープを用いて固定した。塗布後24時間にリント布、ポリエチレンフィルムおよびサージカルテープを除去し、温水およびガーゼを用いて塗布部位を清拭した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を投与直後、投与後 5 分、15 分、30 分、1、2、4、6 時間および以後毎日 1 回 2 週間にわたって観察した。体重測定は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 および 14 日に実施した。観察期間終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >2000
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	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 2000

中毒症状、体重変化並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(4) シペルメトリン 9%WDG のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 製 3-4)

試験機関：(株) ポゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検 体：シペルメトリン 9%WDG (ゲットアウトWDG)

検体純度：9%WDG

[組 成]	シペルメトリン原体	9%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	91%

供試動物：日本白色種雌ウサギ、14 週齢、体重 2.57~2.76 kg、1 群 6 匹

観察期間：72 時間

投与方法：動物の背部を刈毛し、正中線をはさんだ左右 2 箇所を適用部位とし、微粉末にした検体 0.5 g をリント布 (2.5 cm×2.5 cm) 上に展延し、同量の注射用水で湿らせてから貼付した。4 時間閉塞適用後、リント布を取り除き注射用水で湿らせた脱脂綿で適用部位を清拭した。

観察項目：検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

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 9%WDG はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと結論した。

動物 番号	項 目	最高 評点	曝 露 後 時 間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
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
合 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

(5) シペルメトリン 9%WDG のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 製 3-5)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検 体：シペルメトリン 9%WDG (ゲットアウトWDG)

検体純度：9%WDG

[組 成]	シペルメトリン原体	9%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	91%

供試動物：日本白色種雌ウサギ、14 又は 16 週齢、体重 2.88~3.28 kg、
非洗眼群；1 群 6 匹、洗眼群；1 群 3 匹

観察期間：5 日間

投与方法：検体 0.1 mL 容量 (0.076~0.083 g) を左眼に適用し、無処置の右眼は対照眼とした。洗眼群は 2~3 分後に 200 mL の微温湯で 30 秒間洗眼した。右眼は同様に 200 mL の微温湯で 30 秒間洗眼し、洗眼対照眼とした。

観察項目：適用 1、24、48、72 時間後、4 および 5 日後に、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。なお、一般状態の観察は、適用 6 時間後まで 1 時間ごとに、その後は 1 日 1 回検眼時に行った。

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。

非洗眼群において、角膜混濁 (程度：1、面積：1~2)、結膜の発赤 (強さ 1~2)、浮腫 (強さ 1~2) 及び眼脂分泌 (強さ 1~3)、一部の動物に虹彩の異常 (強さ 1) がみられた。反応の消失は適用 5 日後であった。各観察時期の平均値の最大値 (MMTS) は適用 24 時間後の 17.2 であった。眼のその他の変化としては、適用直後~6 時間後に閉眼が観察された。一方、洗眼群では、非洗眼群とほぼ同様の反応がみられたが、虹彩の異常はみられず、洗眼効果を示すものと考えられた。

以上の結果から、シペルメトリン 9%WDG はウサギの眼に対して、中等度の刺激性があると考えられたが、洗浄効果を示した。

項 目			最高 評点	適用後時間						
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	0	0
			面積	4	1	2	1	1	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	0
			浮腫	4	2	1	1	0	0	0
			眼脂	3	3	1	1	1	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	0	0
			面積	4	1	2	2	2	0	0
			虹 彩	2	0	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			眼脂	3	2	1	1	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	0	0	0
			面積	4	1	1	1	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
			眼脂	3	2	1	1	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	1	0
			面積	4	1	2	2	2	2	0
			虹 彩	2	0	1	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			眼脂	3	2	1	1	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	0	0	
		面積	4	1	1	1	1	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	0	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
		眼脂	3	2	1	1	0	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	0	0	
		面積	4	1	1	1	1	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	1	1	0	0	0	
		眼脂	3	2	1	1	1	0	0	
合 計*			660	82	103	76	49	16	0	
平 均			110	13.7	17.2	12.7	8.2	2.7	0	
洗 眼 群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	0.3	0	0	
		面積	4	1.3	2	1	0.3	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1.3	1.3	1	0.3	0	
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
		眼脂	3	1.7	1.3	0.7	0.7	0	0	
	合 計*			110	14.0	17.3	9.0	5.0	0.7	0

* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

(6) シペルメトリン9%WDGのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 製3-6)

試験機関：(株) ボゾリサーチセンター

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

検 体：シペルメトリン9%WDG (ゲットアウトWDG)

検体純度：9%WDG

[組 成]	シペルメトリン原体	9%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	91%

供試動物：Hartley 系雌モルモット、5 週齢、体重 284～356 g、1 群 20 匹

観察期間：感作開始後 30 日間

試験操作：[Buehler 法]

[投与量設定根拠]

感作；左腹側部を刈毛し、乳鉢にて微粉化した検体 0.2 g を直径 2.5 cm のパッチに塗布し、等量 (0.2 mL) の注射用水で湿らせて投与部位にあて、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。非感作群には同様の方法で注射用水のみを塗布したパッチを用いて処置した。

惹起；最終感作の 2 週間後に、検体 0.2 g を注射用水で湿らせた直径 2.5 cm のパッチに塗布して、剃毛した動物の右側胴部に貼付し閉塞した。6 時間後にパッチを取り除き、注射用水で湿らせた脱脂綿で貼付部位を清拭した。

観察項目：惹起貼付除去の 24 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、Draize の判定基準に従って採点した。

本試験では陽性対照群を設けなかったが、以下の理由による。

本試験機関では 2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) を用いた試験を 1 年に 1 回実施し、確認している。今回は 1999 年 7 月 7 日～8 月 6 日に実施した試験結果を陽性対照群として用いた。

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。

検体感作群では、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検体を貼付したものと同様、陰性の結果を示した。

以上の結果より、シペルメトリン 9%WDG は Buehler 法 (貼付法) 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	4	0	1	2	3	4							
検 体	100% シハ ^o ルメリン 9%WDG	100% シハ ^o ルメリン 9%WDG	20	紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0		20	0	0	0	0				
	注射 用水	100% シハ ^o ルメリン 9%WDG	20	紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0		20	0	0	0	0				
陽 性 対 照	1% DNCB	0.25% DNCB	10	紅斑	0	5	2	3	0	10/10	0	3	5	2	0	10/10	100	100	100
				浮腫	5	5	0	0	0		5	5	0	0	0				
	エタノール	0.25% DNCB	5	紅斑	5	0	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0	0/5	0	0	0
				浮腫	5	0	0	0	0		5	0	0	0	0				