

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

(1) 水産動植物に対する影響

資料番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温(℃)	LC <sub>50</sub> 値又はEC <sub>50</sub> 値 (mg/L) *1				試験機関(報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
1 (GLP)	魚類急性毒性試験 原体	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	10	半止水式	21 ~ 23	0.240	0.240	0.240	0.240	Springborn (2004、 2006 改訂)	78
2 (GLP)	シジコ類急性遊泳阻害試験 原体	オシジコ ( <i>Daphnia magna</i> )	20	半止水式	19 ~ 21	>0.0088	0.0027	-	-	Springborn (2004、 2006 改訂)	80
3 (GLP)	藻類生長阻害試験 原体	緑藻*2 ( <i>P. subcapitata</i> )	初期細胞濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/mL	止水式	23 ~ 24	ErC <sub>50</sub> (0-72h):>0.900 [EbC <sub>50</sub> (0-72h):0.540] [NOECr(0-72h):0.00077] [NOECb(0-72h):0.00021]				Springborn (2004、 2006 改訂)	82
4	魚類急性毒性試験 ベクトリン 20% 乳剤 (77 イオン乳剤)	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	10	止水式	25±1	0.180	0.140	0.130	0.107	住友化学 (1981)	84
	シジコ類急性遊泳阻害試験 ベクトリン 20% 乳剤 (77 イオン乳剤)	原体の毒性が強いことから、本製剤の試験を省略し、原体の試験成績で代替									
5 (GLP)	藻類生長阻害試験 ベクトリン 20% 乳剤 (77 イオン乳剤)	緑藻*2 ( <i>P. subcapitata</i> )	初期細胞濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/mL	開放系 振盪培養	22.7 ~ 24.1	ErC <sub>50</sub> (0-72h):>100 [EbC <sub>50</sub> (0-72h):0.57] [NOECr(0-72h):0.032] [NOECb(0-72h):0.032]				住化テクノ サービス (2004)	85
6	魚類急性毒性試験 ベクトリン 20% 水和剤 (77 イオン水和剤)	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	10	止水式	22.5 ~ 23.0	0.055	0.042	0.040	0.040	住化テクノ (1998)	87
	シジコ類急性遊泳阻害試験 ベクトリン 20% 水和剤 (77 イオン水和剤)	原体の毒性が強いことから、本製剤の試験を省略し、原体の試験成績で代替									
7 (GLP)	藻類生長阻害試験 ベクトリン 20% 水和剤 (77 イオン水和剤)	緑藻*2 ( <i>P. subcapitata</i> )	初期細胞濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/mL	開放系 振盪培養	22.2 ~ 23.2	ErC <sub>50</sub> (0-72h):8.1 [EbC <sub>50</sub> (0-72h):0.49] [NOECr(0-72h):0.021] [NOECb(0-72h):0.021]				住化テクノ サービス (2004)	88

\* 1 : 原体は実測値に基づく値、製剤は設定値に基づく値。

\* 2 : *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*)

資料 番号	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (℃)	LC <sub>50</sub> 値又はEC <sub>50</sub> 値 (mg/L)* <sup>1</sup>				試験機関 (報告年)	記載 頁
						24h	48h	72h	96h		
8	魚類急性 毒性試験 ベノトリン 10% 7077 <sup>®</sup> 剤 (77 <sup>®</sup> イソ7077 <sup>®</sup> 剤)	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	10	止水式	25±1	0.29	0.12	0.11	0.11	住友化学 (1990)	90
	シジノ類急性 遊泳阻害試験 ベノトリン 10% 7077 <sup>®</sup> 剤 (77 <sup>®</sup> イソ7077 <sup>®</sup> 剤)	原体の毒性が強いことから、本製剤の試験を省略し、原体の試験成績で代替									
9 (GLP)	藻類生長 阻害試験 ベノトリン 10% 7077 <sup>®</sup> 剤 (77 <sup>®</sup> イソ7077 <sup>®</sup> 剤)	緑藻* <sup>2</sup> ( <i>P. subcapitata</i> )	初期細胞 濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/mL	開放系 振盪 培養	22.3 ~ 23.1	ErC <sub>50</sub> (0-72h): 9.7 [EbC <sub>50</sub> (0-72h): 0.64] [NOECr(0-72h): 0.046] [NOECb(0-72h): 0.046]				住化テクノ チービス (2004)	91
10	魚類急性 毒性試験 ベノトリン 10% マイクロガ <sup>®</sup> セル剤 (エンバ <sup>®</sup> -MC)	コイ ( <i>Cyprinus carpio</i> )	10	止水式	25±1	>1000	560	68	18	住友化学 (1990)	93
11 (GLP)	シジノ類急性 遊泳阻害試験 ベノトリン 10% マイクロガ <sup>®</sup> セル剤 (エンバ <sup>®</sup> -MC)	オオシジノ ( <i>Daphnia magna</i> )	20	止水式	20	0.28	0.018	-	-	住化テクノ チービス (2001)	94
12 (GLP)	藻類生長阻害 ベノトリン 10% マイクロガ <sup>®</sup> セル剤 (エンバ <sup>®</sup> -MC)	緑藻* <sup>2</sup> ( <i>P. subcapitata</i> )	初期細胞 濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/mL	止水式 振盪培養	23.2	ErC <sub>50</sub> (0-72h): >320 [EbC <sub>50</sub> (0-72h): 47] [NOECr(0-72h): 3.2] [NOECb(0-72h): 1.0]				住化テクノ チービス (2001)	95

\* 1 : 設定値に基づく値。

\* 2 : *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧 *Selenastrum capricornutum*)

(1) ペルメトリン原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料 1)

試験機関：Springborn (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年、2006 年改訂

被験物質：ペルメトリン原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：36~52 mm (平均 42 mm)、体重：0.58~1.9 g (平均 0.98 g)

方 法：

暴露条件；半止水系 96 時間

環境条件；試験液表面の照度は、蛍光灯による照明で 27~45 フート燭 (290~480 lux) であった。

試験期間中の明暗周期は飼育区域と同様、明 16 時間/暗 8 時間であった。

試験液の調製方法；

ペルメトリン原体とジメチルホルムアミド(DMF)/HCO-40 溶液 [混合比 1:1 (w:w)] を混合した原液 (3.0 mL) に水 30 L (コイ飼育の水と同質) を加えて、設定濃度になるよう調製した。

尚、対照区として水のみ、助剤対照区として、3.0 mL の DMF/HCO-40 溶液 [混合比 1:1 (w:w)] を 30 L の水に添加した試験区を設けた。

試験液の換水；

試験液は暴露 24、48 および 72 時間目に換水した (半止水系)。

試験水温：21~23℃

結 果：

試験濃度 (μg/L)	設定濃度 : 19、43、94、207、455、1000 平均実測濃度 : 14、33、70、170、400、1000	
LC50 値 (μg/L) * ( ) 内 ; 95%信頼区間	24 時間	240 (170~400)
	48 時間	240 (170~400)
	72 時間	240 (170~400)
	96 時間	240 (170~400)
NOEC (μg/L) *	70	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (μg/L) *	70	

\* : 平均実測濃度に基づいて算出した。

暴露 24 時間後、400 および 1000  $\mu\text{g/L}$  濃度区において全例死亡が認められた。試験終了時（暴露 96 時間）、170  $\mu\text{g/L}$  濃度区で 1 例（10%）死亡が確認された。

170  $\mu\text{g/L}$  濃度区で生存していたコイのうち、6 例は完全な平衡失調と容器の水底にいる状態を示し、その他 3 例は完全な平衡失調を呈した。70  $\mu\text{g/L}$  以下の濃度区においては、死亡あるいは毒性症状（例えば、平衡失調）は観察されなかった。

平均実測濃度に基づき、二項確率 (Binomial probability) 法により算出された 96 時間 LC50 値は 240  $\mu\text{g/L}$  (95%信頼区間 ; 170~400  $\mu\text{g/L}$ ) であった。

尚、最大無影響濃度 (NOEC) は 70  $\mu\text{g/L}$  であった。

(2) ペルメトリン原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関：Springborn (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年、2006 年改訂

被験物質：ペルメトリン原体

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件；半止水系 48 時間

環境条件；試験液表面の照度は、蛍光灯による照明で 61~92 フート燭 (660~990 lux) であった。

試験期間中の明暗周期は飼育区域と同様、明 16 時間/暗 8 時間であった。

試験液の調製方法；

ペルメトリン原体とジメチルホルムアミド (DMF) を混合した原液 (0.20 mL) に水 2.0 L (ミジンコ飼育の水と同質) を加えて、設定濃度になるよう調製した。

尚、対照区として水のみ、助剤対照区として、0.20 mL の DMF を 2.0 L の水に添加した試験区を設けた。

試験液の換水

試験液は暴露 24 時間目に換水した (半止水系)。

試験水温：19~21°C

結 果：

試験濃度 (µg/L)	設定濃度 : 0.10、0.23、0.47、1.0、2.3、5.0、11 平均実測濃度 : 0.062、0.11、0.35、0.70、1.7、3.1、8.8	
EC50 値 (µg/L) * ( ) 内 ; 95% 信頼区間	24 時間	>8.8
	48 時間	2.7 (2.2~3.6)
NOEC (µg/L) *	0.35	

\* : 平均実測濃度に基づいて算出した。

48 時間暴露後、1.7、3.1 および 8.8 µg/L 濃度区において、それぞれ 25、60 および 95% の遊泳阻害が観察された。これらの 3 濃度区の遊泳しているミジンコ全例に横転、試験容器の水底にいる状態および退色が観察された。0.70 µg/L 濃度区では遊泳阻害は観察されなかったが、遊泳しているミジンコ 8 例に横転および試験容器の水底にいる状態が観察された。

0.35 µg/L 以下の濃度区においては、ミジンコに遊泳阻害あるいは毒性症状は観察されなかった。

平均実測濃度に基づき、プロビット(Probit)法により算出された 48 時間 EC50 値は 2.7 µg/L (95%信頼区間: 2.2~3.6 µg/L) であった。

尚、最大無影響濃度 (NOEC) は 0.35 µg/L であった。

(3) ペルメトリン原体の藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関：Springborn (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年、2006 年改訂

被験物質：ペルメトリン原体

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, 1648 株)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法：

暴露条件；止水系 72 時間

環境条件；pH 試験開始時 7.1~7.3、暴露 72 時間目 7.7~8.9

(注) pH の上昇は、止水式の藻類培養液において通常みられることであり、藻類の光合成に起因していると考えられる。

導電率 試験開始時、終了時 80  $\mu$ hos/cm

試験区域の照度 7000~8600 lux (650~800 フート燭)

試験区域の光合成有効放射 (PAR) 100~136  $\mu$ E/m<sup>2</sup>/s

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

ペルメトリン原体とジメチルホルムアミド (DMF) を混合した原液 (0.10~0.20 mL) を AAP 培地 (滅菌脱イオン水を用いて調製した Algal Assay Procedure 培地) に加え、設定濃度になるよう調製した (培地の最終容量 1 L)。尚、対照区として APP 培地、助剤対照区として、滅菌 APP 培地に 0.2 mL の DMF を加えた試験区を設けた。

試験水温：23~24°C

結 果：

試験濃度 ( $\mu$ g/L)	設定濃度：0.24、0.98、3.9、16、63、250、1000 平均実測濃度：0.21、0.77、3.1、14、49、200、900	
EbC50 値 ( $\mu$ g/L) * ( ) 内；95%信頼区間	0~72 時間	540 (44~830)
NOECb ( $\mu$ g/L) *	0~72 時間	0.21
ErC50 値 ( $\mu$ g/L) *	24~48 時間	>900
	24~72 時間	>900
	0~72 時間**	>900
NOECr ( $\mu$ g/L) *	0~72 時間**	0.77

\*：平均実測濃度に基づいて算出した。

\*\*：申請者が計算した。

暴露 72 時間目に、3.1  $\mu\text{g/L}$  以上の濃度区で細胞の膨張が観察された。0.77  $\mu\text{g/L}$  以下の濃度区の細胞は正常であった。

平均実測濃度に基づき算出された ErC50 値 (24~48 時間)、ErC50 値 (24~72 時間) はいずれも >900  $\mu\text{g/L}$  であった。

なお、申請者が試験データに基づき評価した ErC50 値 (0~72 時間)、72 時間の最大無影響濃度 (NOECr) はそれぞれ >900  $\mu\text{g/L}$  および 0.77  $\mu\text{g/L}$  (ダネット (Dunnett) 法) であった。



(4) ペルメトリン 20%乳剤の魚類 (コイ) を用いた急性毒性試験

(資料 4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981 年

被験物質：ペルメトリン 20%乳剤 (アディオン乳剤)

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、平均体長：3.83 cm、平均体重：1.39 g

方 法：

暴露条件；止水系 96 時間

環境条件；照明時間は、1 日当り明 16 時間／暗 8 時間で照度は 1500～2000 lux であった。

暴露期間中の水質は、pH 7.5～7.7、硬度は CaCO<sub>3</sub> として 60～70 ppm であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と脱塩素水 (水道水を脱塩素イオン処理したもの) を混合し、設定濃度になるよう調製した (試験容器：20 L 水槽)。

なお、対照区として脱塩素水のみ試験区を設けた。

試験水温：25 ± 1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0.056、0.075、0.100、0.135、0.180、0.240、0.320	
LC50 値 (mg/L) *	24 時間	0.180
	48 時間	0.140
	72 時間	0.130
	96 時間	0.107
NOEC (mg/L)	—	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *	0.056	

\*：設定濃度に基づき算出した。

0.075 mg/L 以上の濃度区において死亡例が認められた。毒性症状としては、呼吸異常、水面下への浮上および遊泳緩慢、ケイレン、平衡感覚喪失、反転遊泳、横転が観察された。

なお、対照区では異常は認められなかった。

設定濃度に基づき、ダードロフ (Doudoroff) の作図法により算出された 96 時間の LC50 値は 0.107 mg/L であった。

(5) ペルメトリン 20%乳剤の藻類生長阻害試験

(資料 5)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：ペルメトリン 20%乳剤 (アディオン乳剤)

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法：

暴露条件；止水系 72 時間

環境条件；pH 試験開始時 7.7、暴露 72 時間目 8.0~9.0

培養器内の照度 3500~4300 lux

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

被験物質と OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を混合した原液に必要な量の OECD 培地を添加して、設定濃度の試験液 400 mL を調製した。

なお、対照には被験物質を加えない培地のみの無処理区を設けた。

試験水温：22.7~24.1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0.010、0.032、0.10、0.32、1.0、3.2、10、32、100	
EbC50 値 (mg/L) * ( )内；95%信頼区間	0~72 時間	0.57 (0.44~0.74)
NOECb (mg/L) *	0~72 時間	0.032
ErC50 値 (mg/L) *	24~48 時間	>100
	24~72 時間	>100
	0~72 時間**	>100
NOECr (mg/L) *	0~72 時間**	0.032

\*：設定濃度に基づき算出した。

\*\*：申請者が計算した。

0.10 mg/L以上の濃度区において、被験物質濃度に依存して細胞濃度の低下および変形細胞（膨張）が認められた。0.032 mg/L以下の濃度区では、無処理区と同程度の生長が見られ、細胞の形態的な異常は観察されなかった。

設定濃度に基づき、ロジット（Logit）法により算出された ErC50 値（24～48 時間）、ErC50 値（24～72 時間）はいずれも >100 mg/L であった。

なお、申請者が試験データに基づき評価した ErC50 値（0～72 時間）、72 時間の最大無影響濃度（NOECr）はそれぞれ >100 mg/L（ロジット（Logit）法）および 0.032 mg/L（ダネット（Dunnett）法）であった。

(6) ペルメトリン 20%水和剤の魚類（コイ）を用いた急性毒性試験

(資料 6)

試験機関：住化テクノス株式会社

報告書作成年：1998 年

被験物質：ペルメトリン 20%水和剤（アディオオン水和剤）

供試生物：コイ（学名 *Cyprinus carpio*）

一群各 10 匹、平均体長：3.4 ± 0.2 (SD) cm、平均体重：0.89 ± 0.18 (SD) g

方 法：

暴露条件；止水系 96 時間

環境条件；照明時間は、1 日当り明 16 時間／暗 8 時間、無給餌でエアレーションは行わなかった。

暴露期間中の水質は、pH 7.6～8.1、D.O は 5.5～8.1 mg/L であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と脱塩素水（水道水を活性炭処理し、残留塩素を除去したもの）を混合した原液と脱塩素水を加え、設定濃度になるよう調製した（試験液：20 L）。

なお、対照区として脱塩素水のみ試験区を設けた。

試験水温：22.5～23.0℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0.010、0.022、0.046、0.10、0.22、0.46、1.0	
LC50 値 (mg/L) * ( )内；95%信頼区間	24 時間	0.055 (0.033～0.088)
	48 時間	0.042 (0.024～0.069)
	72 時間	0.040 (0.024～0.065)
	96 時間	0.040 (0.024～0.065)
NOEC (mg/L)	—	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *	< 0.010	

\*：設定濃度に基づき算出した。

最低濃度 0.010 mg/L 以上の濃度区において、死亡および毒性症状（呼吸回数の増加、ケイレン、平衡感覚喪失および横転）が観察された。対照区では異常は認められなかった。設定濃度に基づき、プロビット (Probit) 法により算出された 96 時間 LC50 値は 0.040 mg/L (95%信頼区間：0.024～0.065 mg/L) であった。

(7) ペルメトリン 20%水和剤の藻類生長阻害試験

(資料 7)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：ペルメトリン 20%水和剤 (アディオオン水和剤)

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法：

暴露条件；止水系 72 時間

環境条件；pH 試験開始時 7.7~7.8、暴露 72 時間目 7.8~8.3

培養器内の照度 3800~4500 lux

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

被験物質と OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を混合した原液に必要な量の OECD 培地を添加して、設定濃度の試験液 500 mL を調製した。

なお、対照区として被験物質を加えない培地のみの無処理区を設けた。

試験水温：22.2~23.2℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0.0074、0.021、0.058、0.16、0.46、1.3、3.6、10	
EbC50 値 (mg/L) * ( )内；95%信頼区間	0~72 時間	0.49 (0.41~0.59)
NOECb (mg/L) *	0~72 時間	0.021
ErC50 値 (mg/L) * ( )内；95%信頼区間	24~48 時間	2.1 (1.6~2.6)
	24~72 時間	4.3 (3.5~5.5)
	0~72 時間**	8.1 (6.1~11.3)
NOECr (mg/L) *	0~72 時間**	0.021

\*：設定濃度に基づき算出した。

\*\*：申請者が計算した

0.058 mg/L 以上の濃度区において、被験物質濃度に依存して細胞濃度の低下および変形細胞（膨張、不定形、球形）が認められた。0.021 mg/L 以下の濃度区では無処理区と同程度の生長が見られ、細胞の形態な異常は観察されなかった。

設定濃度に基づき、ロジット（Logit）法により算出された ErC50 値（24～48 時間）は 2.1 mg/L（95%信頼区間：1.6～2.6 mg/L）、ErC50 値（24～72 時間）は 4.3 mg/L（95%信頼区間：3.5～5.5 mg/L）であった。

なお、申請者が試験データに基づき評価した ErC50 値（0～72 時間）、72 時間の最大無影響濃度（NOECr）はそれぞれ 8.1 mg/L（ロジット（Logit）法、95%信頼区間：6.1～11.3 mg/L）および 0.021 mg/L（ダネット（Dunnett）法）であった。

(8) ペルメトリン 10%フロアブル剤の魚類 (コイ) を用いた急性毒性試験

(資料 8)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1990 年

被験物質：ペルメトリン 10%フロアブル剤 (アディオフロアブル)

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、平均体長：3.90 ± 0.38 (SD) cm、平均体重：1.33 ± 0.44 (SD) g

方 法：

暴露条件：止水系 96 時間

環境条件：照明時間は、1 日当り明 16 時間/暗 8 時間、無給餌とした。

暴露期間中の水質は、pH 7.8~7.9、溶存酸素濃度 7.9 mg/L 以上、総硬度 50~60 mg/L (炭酸カルシウム換算) であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質と脱塩素水 (水道水を活性炭で濾過し脱塩素処理したもの) を混合し、設定濃度になるよう調製した (試験容器：20 L 水槽)。

なお、対照区として脱塩素水のみ試験区を設けた。

試験水温：25 ± 1°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0.01、0.032、0.056、0.075、0.10、0.18、0.32、0.56、0.75、1.0	
LC50 値 (mg/L) * ( ) 内；95%信頼区間	24 時間	0.29 (0.21~0.37)
	48 時間	0.12 (0.09~0.17)
	72 時間	0.11 (0.08~0.15)
	96 時間	0.11 (0.08~0.15)
NOEC (mg/L) *	0.032	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *	0.032	

\*：設定濃度に基づき算出した。

0.056 mg/L 以上の濃度区において、死亡および毒性症状 (異常呼吸、自発的遊泳の減少、痙攣や反転遊泳などの平衡失調、横転) が観察された。対照区では異常は認められなかった。

設定濃度に基づき、プロビット (Probit) 法により算出された 96 時間 LC50 値は 0.11 mg/L (95%信頼区間：0.08~0.15 mg/L) であった。

なお、最大無影響濃度 (NOEC) は 0.032 mg/L であった。

(9) ペルメトリン 10%フロアブル剤の藻類生長阻害試験

(資料 9)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：ペルメトリン 10%フロアブル剤 (アディオンフロアブル)

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法：

暴露条件；止水系 72 時間

環境条件；pH 試験開始時 7.7~7.8、暴露 72 時間目 7.9~8.6

培養器内の照度 3700~4600 lux

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

被験物質と OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を混合した原液に必要な量の OECD 培地を添加して、設定濃度の試験液 500 mL を調製した。

なお、対照区として被験物質を加えない培地のみは無処理区を設けた。

試験水温：22.3~23.1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0.046、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10、22	
EbC50 値 (mg/L) * ( )内；95%信頼区間	0~72 時間	0.64 (0.55 ~ 0.75)
NOECb (mg/L) *	0~72 時間	0.046
ErC50 値 (mg/L) * ( )内；95%信頼区間	24~48 時間	5.5 (4.6 ~ 6.6)
	24~72 時間	4.7 (4.0 ~ 5.6)
	0~72 時間**	9.7 (7.8 ~ 12.5)
NOECr (mg/L) *	0~72 時間**	0.046

\*：設定濃度に基づき算出した。

\*\*：申請者が計算した。



0.10 mg/L以上の濃度区において、被験物質濃度に依存して細胞濃度の低下（生長阻害）が認められ、形態的な異常として変形細胞（膨張）が観察された。

設定濃度に基づき、ロジット（Logit）法により算出されたErC50値（24～48時間）は5.5 mg/L（95%信頼区間：4.6～6.6 mg/L）、ErC50値（24～72時間）は4.7 mg/L（95%信頼区間：4.0～5.6 mg/L）であった。

なお、申請者が試験データに基づき評価したErC50値（0～72時間）、72時間の最大無影響濃度（NOECr）はそれぞれ9.7 mg/L（ロジット（Logit）法、95%信頼区間：7.8～12.5 mg/L）および0.046 mg/L（ノンパラメトリックのダネット（Dunnett）法）であった。

(10) ペルメトリン 10%マイクロカプセル剤の魚類 (コイ) を用いた急性毒性試験

(資料 10)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1990 年

被験物質：ペルメトリン 10%マイクロカプセル剤 (エンバーMC)

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群 10 匹、平均体長：3.26 ± 0.12 cm、平均体重：0.87 ± 0.15 g

方 法：

暴露条件；止水系 96 時間

環境条件；照明時間は、1 日当り明 16 時間/暗 8 時間であった。

暴露期間中の水質は、pH が 7.2~7.7、溶存酸素濃度が暴露開始時 7.7~7.8 mg/L、暴露終了時 3.2~5.9 mg/L であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と脱塩素水 (水道水を活性炭で濾過し脱塩素処理したもの) を混合し、設定濃度になるよう調製した (試験水：20 L)。

なお、対照区として脱塩素水のみ試験区を設けた。

試験水温：25 ± 1℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：1.0、3.2、10、32、100、320、1000	
LC50 値 (mg/L) *	24 時間	>1000
	48 時間	560
	72 時間	68.0
	96 時間	18.0
NOEC (mg/L) *	1.0	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *	3.2	

\*：設定濃度に基づき算出した。

暴露数時間後より、緩慢な動きを示し、暴露 24 時間後からは呼吸異常、ケイレン、反転遊泳、横転の毒性症状が観察された。

対照区では異常は認められなかった。

設定濃度に基づき、ダードロフ (Doudoroff) の作図法により求めた 96 時間 LC50 値は 18.0 mg/L であった。

なお、最大無影響濃度 (NOEC) は 1.0 mg/L であった。

(11) ペルメトリン 10%マイクロカプセル剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 11)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

被験物質：ペルメトリン 10%マイクロカプセル剤 (エンバーMC)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の幼体)

方 法：

暴露条件；止水系 48 時間

環境条件；照明は室内光で、試験期間中の明暗周期は、明 16 時間/暗 8 時間であった。

暴露期間中の水質は、pH 8.0~8.1、溶存酸素濃度は 8.0~8.5 mg/L であつた。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と純水を混合した原液に人工調製水 Elendt M4 (OECD ガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験 1998 年に記載の調製水) を加え、設定濃度になるよう調製した。

なお、対照区として人工調製水 Elendt M4 のみの試験区を設けた。

試験水温：20℃

結 果：

試験濃度 (µg/L)	設定濃度：0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10、22、46、100、220、460、1000	
EC50 値 (µg/L) * ( ) 内；95%信頼区間	24 時間	280 (160~600)
	48 時間	18 (14~24)
NOEC (µg/L) *	1.0	

\*：設定濃度に基づき算出した値

暴露 24 時間後では 0.22 µg/L 以下、暴露 48 時間後では 1.0 µg/L 以下の濃度区においては、毒性症状は認められなかった。それ以外の濃度区では興奮 (水中を激しく泳ぐ)、反転遊泳、横転状態などの毒性症状が観察された。なお、2.2 µg/L 以上の濃度区では、遊泳阻害が認められた。

設定濃度に基づき、プロビット (Probit) 法により算出された 48 時間 EC50 値は 18 µg/L (95%信頼区間：14~24 µg/L) であつた。なお、最大無影響濃度 (NOEC) は 1.0 µg/L であつた。

(12) ペルメトリン 10%マイクロカプセル剤の藻類生長阻害試験

(資料 12)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

被験物質：ペルメトリン 10%マイクロカプセル剤 (エンバーMC)

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法：

暴露条件；止水系 72 時間

環境条件；pH 試験開始時 7.7~7.9、暴露終了時 7.9~8.1

培養器内の照度 4000~4600 lux

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

被験物質と OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 1984 年に示された培地) を混合した原液に必要な量の OECD 培地を添加して、設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として被験物質を加えない培地のみの無処理区を設けた。

培養温度：23.2℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：1.0、3.2、10、32、100、320	
EbC50 値 (mg/L) * ( )内；95%信頼区間	0~72 時間	47 (38~60)
NOECb (mg/L) *	0~72 時間	1.0
ErC50 値 (mg/L) *	24~48 時間	>320
	24~72 時間	>320
	0~72 時間**	>320
NOECr (mg/L) *	0~72 時間**	3.2

\*：設定濃度に基づき算出した。

\*\*：申請者が計算した。

3.2 mg/L 以上の濃度区において、被験物質濃度に依存して細胞濃度の低下 (生長阻害) が認められたが、細胞の形態的な異常は観察されなかった。

設定濃度に基づき、プロビット (Probit) 法により算出された ErC50 値 (24~48 時間)、ErC50 値 (24~72 時間) はいずれも >320 mg/L であった。

なお、申請者が試験データに基づき評価した ErC50 値 (0~72 時間)、72 時間の最大無影響濃度 (NOECr) はそれぞれ >320 mg/L (ロジット (Logit) 法) および 3.2 mg/L (ダネット (Dunnett) 法) であった。

(2) 蚕、ミツバチ、天敵等に対する影響

資料番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1試験区当りの供試虫数	投与方法	投与量*	試験結果	試験機関(報告年)
1	蚕影響試験 急性接触毒性 急性経口毒性 原体	蚕 ( <i>Bombyx mori</i> ) (3令幼虫)	1群 15頭 2反復	局所 施用	0.0025, 0.005, 0.01, 0.02 $\mu$ g/匹	LD <sub>50</sub> : 0.0044 $\mu$ g/匹 (24hr 後)	住友化学 (1975年)
			1群 15頭 2反復	食葉 浸漬	0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1ppm	LC <sub>50</sub> : 0.25ppm (24hr 後)	
		蚕 ( <i>Bombyx mori</i> ) (2令幼虫)	1群 15頭 2反復	虫体 散布	0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1ppm	LC <sub>50</sub> : 0.2ppm (24hr 後)	
			蚕 ( <i>Bombyx mori</i> ) (3令幼虫)	—	残毒 試験	100, 200ppm	
2	ミツバチ影響試験 急性接触毒性 原体	セイヨウミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> ) (成虫)	—	局所 施用	0.0375, 0.075, 0.15, 0.3 $\mu$ g/頭	LD <sub>50</sub> : 0.17 $\mu$ g/頭 (24hr 後)	住友化学 (1979年)
3	天敵昆虫等影響試験 急性毒性 原体	オンシツツヨコバチ ( <i>Encarsia formosa</i> ) (成虫)	1区 約15頭 3反復	接触 投与	0.0004mg/cm <sup>2</sup>	死虫率: 100% (処理2日後)	日植防研・ 牛久 (2001年)
4	天敵昆虫等影響試験 急性毒性 原体	ミツバチツヨコバチ ( <i>Trissolcus mitsukurii</i> ) (成虫)	1区 約20頭 3反復	接触 投与	200ppm	死虫率: 100% (処理2日後)	高知大学 農学部 (2001年)
5	天敵昆虫等影響試験 急性毒性 原体	ククリスジツヨコバチ ( <i>Amblyseius cucumeris</i> ) (幼虫)	1区 10頭 4反復	接触 投与	200ppm	死虫率: 100% (処理24hr 後)	日植防研・ 高知試験場 (2001年)

\*: 設定値に基づく値

(3) 鳥類に対する影響

資料番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量*	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub> および無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
1 (GLP)	急性経口 毒性試験 原体	コリンウスラ ( <i>Colinus virginianus</i> )	雌雄 各5羽	強制経口 投与	2000mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg (14日間)	なし	Springborn (2004)

\*: 設定値に基づく値

## VII. 使用時安全上の注意、解毒等

### 1. 使用時安全上の注意事項

[ペルメトリン 20.0%乳剤 (アディオン乳剤)]

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。  
誤って飲み込んだ場合は吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤による中毒の治療法としては、動物実験でメトカルバモール製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 原液は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 原液は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 散布の際は農業用マスク、手袋などを着用すること。  
また散布液を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (6) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないように注意を払うこと。

[ペルメトリン 20.0%水和剤 (アディオン水和剤)]

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。  
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 粉末は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 散布の際は、農業用マスク、手袋などをすること。  
また、散布液を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (4) 本剤による中毒の治療法としては、動物実験でメトカルバモール製剤の投与が有効であると報告されている。

[ペルメトリン 10.0%水和剤 (アディオフロアブル) ]

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。  
誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤による中毒の治療法としては、動物実験でメトカルバモール製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は農業用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。  
また散布液を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (5) 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

[ペルメトリン 10.0%マイクロカプセル剤 (エンパーMC) ]

- (1) 本剤による中毒の治療法としては、動物実験でメトカルバモール製剤の投与が有効であると報告されている。
- (2) 公園、堤とう等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

[ペルメトリン 0.01%エアゾル (カダンV) ]

- (1) 取扱いには注意すること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 使用に際しては農業用マスク、手袋などを着用すること。  
また噴射した霧を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、使用後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。
- (3) 人に向かって噴射しないこと。
- (4) 本剤による中毒の治療法としては動物実験でメトカルバモール製剤の投与が有効であると報告されている。



[ベルメトリン 0.2%エアゾル (園芸用キンチョールE)]

- (1) 通常的使用方法では危険性は低いですが、取扱いには注意すること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には安静にして直ちに医師の手当てを受けること。
- (2) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので、眼に入らないように注意すること。  
万一眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (3) 本剤の使用に際しては、マスク、手袋などをすること。また、噴射した霧を吸いこんだり浴びたりしないように注意し、作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。
- (4) 人に向かって噴霧しないこと。
- (5) 本剤による中毒の治療法としては動物実験でメトカルバモール製剤の投与が有効であると報告されている。

[ベルメトリン 0.1%粒剤 (ガードベイトA)]

- (1) 誤食などのないように注意すること。  
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 散布の際は、マスク、手袋などをすること。  
また、粉末を吸い込んだり浴びたりしないように注意し、作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。
- (3) 本剤による中毒の治療法としては動物実験でメトカルバモール製剤の投与が有効であると報告されている。
- (4) 犬、猫などのペット類や家畜、家禽等が誤食する恐れがあるので、食べる可能性のある場所での保管及び使用はしないこと。

2. 製造時、使用時等における事故例

現在までのところ、特に報告例はない。

VIII. 毒性

A. 原体を用いた試験成績

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 <sub>50</sub> 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	マウス	♂♀ 各10	経口	100、130、170、 220、284、385、500、 650、845、1000、 1300、1700	♂:574、♀:625	広島大学 (1977)	110
			♂♀ 各10	経皮	1000、2500、5000	♂♀: > 5000		
			♂♀ 各10	腹腔内	500、1000、1500、 2200、2860、3850、 5000	♂:4162 ♀:4395		
			♂♀ 各10	皮下	1000、1500、2200、 2860、3850、5000	♂♀: > 5000		
		ラット	♂♀ 各10	経口	100、130、170、220、 284、385、500、650、 845、1000	♂:539 ♀:464		
			♂♀ 各10	経皮	1000、2500、5000	♂♀: > 5000		
			♂♀ 各10	腹腔内	1000、1300、1700、 2200、2860、3850、 5000	♂♀: > 5000		
			♂♀ 各10	皮下	1000、1500、2200、 2860、3850、5000	♂♀: > 5000		
1-2	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 各10	経口	100、200、296、384、 500、650、845、1000	♂:650 ♀:540	住友化学 (1976)	113
			♂♀ 各10	経皮	1250、2500	♂♀: > 2500		
			♂♀ 各10	皮下	♂:250、500、750、 1000、2500、5000、 7500、10000 ♀:250、500、1000、 2500、3750、5000、 7500、10000	♂: > 10000 ♀:約10000		
		ラット	♂♀ 各10	経口	100、200、296、384、 500、650、845、1000	♂:430、♀:470		
			♂♀ 各10	経皮	1250、2500	♂♀: > 2500		
			♂♀ 各10	皮下	500、1000、2500、 5000、7500、10000	♂:7800 ♀:6600		
5-4	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀ 各10	吸入	70、140、275、 343.3、550、 685 mg/m <sup>3</sup> 3時間全身暴露	♂♀: > 685 mg/m <sup>3</sup>	名古屋市立 大学 住友化学 (1976)	116
		ラット	♂♀ 各8	吸入	70、140、275、 343.3、550、 685 mg/m <sup>3</sup> 3時間全身暴露	♂♀: > 685 mg/m <sup>3</sup>		
2	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂5	皮膚 塗布	0.5 mL/皮膚 (4 cm × 5 cm)	刺激性なし	住友化学 (1976)	118
	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	♂3 (非洗眼) ♂5 (洗眼)	点眼	0.1 mL/眼	刺激性なし		

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 <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
3	皮膚感受性 36日間観察	モルモ ット	♂8	殺虫剤 指針 (昭和 40年) に準じた 方法	1%、5%溶液で感作 (皮内注射、初回 0.05 mL、2~10回目 0.1 mL)および 誘発(皮内注射、 0.05 mL)	皮膚感受性なし	住友化学 (1976)	120
4-1 (GLP)	急性神経毒性 14日間	ラット	♂♀ 各12	経口	0、10、50、200	♂♀:50	残留農業 研究所 (2007)	122
4-2 (GLP)	急性神経毒性 14日間 (小脳におけ る病理試験)	ラット	対照群 ♂10 投与群 ♂15	経口	0、220	急性神経毒性試験 で認められた小脳 病変は再現されず、 偶発的な変化と考 えられた。	残留農業 研究所 (2007)	128
5-1	亜急性毒性 (6ヵ月)	ラット	♂♀ 各16	飼料 混入	0、375、750、1500、 3000 ppm	♂:92.9 (1500ppm) ♀:110 (1500 ppm)	奈良県立 医大付属 ガンセン 住友化学 (1974)	130
5-2	亜急性毒性 (3ヵ月)	イヌ	♂♀ 各4	経口	0、10、100、2000	♂♀:100	Inveresk Research International (英国) (1976)	135
5-3	回復性	ラット	♀48	飼料混入	4週間 0、2500 ppm (投与期間) 8週間 0 ppm (回復期間)	肝臓肥大等が 回復した。	ICI(英国) (1977)	139
5-4	亜急性 吸入毒性 (4週間)	マウス	♂♀ 各18	吸入 3時間/日 4週間	0、20、50、 100 mg/m <sup>3</sup> 4時間全身曝露	♂♀:50 mg/m <sup>3</sup>	名古屋市立 大学 住友化学 (1976)	143
		ラット	♂♀ 各14	吸入 3時間/日 4週間	0、20、50、 100 mg/m <sup>3</sup> 4時間全身曝露	♂♀:50 mg/m <sup>3</sup>		
6 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 (90日間)	ラット	♂♀ 各10	飼料混入	0、300、1000、 3000 ppm	♂:63.7(1000 ppm) ♀:75.1(1000 ppm)	残留農業 研究所 (2005)	150
7-1	慢性毒性・ 発癌性 (24ヵ月)	マウス	♂♀ 各75	飼料混入	0、20、500、 4000 ppm	♂:1.9(20 ppm) ♀:59.3(500 ppm)	Bio/dynamics Inc.(米国) American Histolabs Inc.(米国) McConnel & Rapp(米国) (1977)	155
7-2	慢性毒性・ 発癌性 (24ヵ月)	マウス	♂♀ 各75	飼料混入	♂ 0、20、500、 2000 ppm ♀ 0、20、2500、 5000 ppm	♂:114.8(500 ppm) ♀:5.4(20 ppm)	Bio/dynamics Inc.(米国) American Histolabs Inc.(米国) McConnel & Rapp(米国) (1980)	175
7-3	慢性毒性・ 発癌性 (98週間)	マウス	♂♀ 各70	飼料混入	0、250、1000、 2500 ppm	♂:106.0(1000 ppm) ♀:124.8(1000 ppm)	ICI社 (英国) (1977)	201

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 <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
7-4	慢性毒性・ 発癌性 (24 ヶ月)	ラット	♂♀ 各 60	飼料混入	0、20、100、500 ppm	♂:4.7 (100 ppm) ♀:6.0 (100 ppm)	Bio/dynamics Inc. (米国) American Histolabs Inc. (米国) Environmental Pathology Services (米国) (1983)	223
7-5	慢性毒性・ 発癌性 (24 ヶ月)	ラット	♂♀ 各 60	飼料混入	0、500、1000、 2500 ppm	♂:41.9 (1000 ppm) ♀:47.7 (1000 ppm)	ICI 社 (英国) (1977)	240
7-6	慢性毒性 (12 ヶ月)	イヌ	♂♀ 各 6	飼料混入	0、5、100、1000	♂♀:5	CTL (英国) (1982)	257
8-1	繁殖毒性	マウス	♂♀ 各 20	飼料混入	0、300、1000、 3000 ppm	親動物: P: ♂69.7、♀106 F <sub>1</sub> : ♂70.3、♀97.1 F <sub>2</sub> : ♂84.3、♀104 (300 ppm) 児動物: P: ♂255、♀332 F <sub>1</sub> : ♂242、♀318 F <sub>2</sub> : ♂268、♀371 (1000 ppm) 繁殖性: P: ♂764、♀971 F <sub>1</sub> : ♂688、♀917 F <sub>2</sub> : ♂819、♀1080 (3000 ppm)	広島大学 住友化学 名古屋保健衛生 大学 (1981)	270
8-2	繁殖毒性	ラット	♂12 ♀24	飼料混入	0、20、100 ppm	親動物: P: ♂10.033、 ♀10.503 F <sub>1</sub> : ♂9.732、 ♀10.771 F <sub>2</sub> : ♂9.067、 ♀10.000 (100 ppm) 児動物: P: ♂10.033、 ♀10.503 F <sub>1</sub> : ♂9.732、 ♀10.771 F <sub>2</sub> : ♂9.067、 ♀10.000 (100 ppm) 繁殖性: P: ♂10.033、 ♀10.503 F <sub>1</sub> : ♂9.732、 ♀10.771 F <sub>2</sub> : ♂9.067、 ♀10.000 (100 ppm)	Bio/dynamics Inc. (米国) (1977)	281
8-3	催奇形性	マウス	♀27~32	経口	♀0、15、50、150	母動物: 150 胎児: 150 催奇形性なし	愛知県 心身障害 コロニ- 住友化学 (1976)	288

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 <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
8-4	催奇形性	ラット	♀29~34	経口	♀0、10、20、50	母動物：20 胎児：50 催奇性なし	愛知県 心身障害 ユニ- 住友化学 (1976)	292
8-5 (GLP)	催奇性試験	ウサギ	♀19~23	経口	0、600、1200、1800	母動物：なし 胎児：600 催奇性なし	ICI 社 (英国) (1980)	296
9-1	変異原性 (DNA 修復試験)	枯草菌、M45、H17		<i>in vitro</i>	-S9 : 20, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000, 20000 μg/プレート	陰性	残留農業 研究所 (1978、1983)	301
9-2	変異原性 (DNA 修復試験)	枯草菌 M45 <i>rec</i> <sup>-</sup> 、H17 大腸菌 W3623 <i>pol</i> <sup>-</sup> 、W3623 ネズミチフス菌 TA1538 <i>uvr</i> <sup>-</sup> 、TA1978		<i>in vitro</i>	-S9 : 10000 μg/プレート	陰性	住友化学 (1981)	303
9-1	変異原性 (復帰突然 変異試験)	ネズミチフス菌： TA100、TA98、TA1535、 TA1537、TA1538 大腸菌：WP2 <i>hcr</i>		<i>in vitro</i>	±S9 : 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 μg/プレート	陰性	残留農業 研究所 (1978、1983)	305
9-2	変異原性 (復帰突然 変異試験)	ネズミチフス菌： TA1535、TA1538 大腸菌： W3623、W3102		<i>in vitro</i>	-S9 : 100、1000、 10000 μg/プレート	陰性	住友化学 (1981)	308
9-3	変異原性 (復帰突然 変異試験)	ネズミチフス菌： TA100、TA98、TA1535、 TA1537、TA1538		<i>in vitro</i>	マウス肝臓、腎臓、 肺 S9 ±S9 : 10、100、 1000、5000 μg/プレート	陰性	住友化学 (1981)	310
9-4 (GLP)	変異原性 ( <i>in vitro</i> 染色体異常 試験)	チャイニーズハムス ター肺由来 CHL/IU 細 胞		<i>in vitro</i>	-S9 : 78.3、157、313 μg/mL (6 時間及び 24 時間処理) +S9 : 78.3、157、313 μg/mL (6 時間処理)	陰性	住友化学 (2003)	316
9-1	変異原性 (宿主經由 試験)	マウス、 ネズミ チフス菌 (G46 株)	♂6	経口	♂ : 50、200 mg/kg (2 回投与) ( <i>in vitro</i> 試験 : 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/プレート)	陰性	残留農業 研究所 (1978)	318
9-5	変異原性 (染色体異常 試験)	マウス 骨髄 細胞	♂6	腹腔内	1 回投与 : 1500、 3000、6000 5 回投与 : 750、 1500、3000	陰性	住友化学 (1980)	320
9-6	変異原性 (染色体異常 試験)	ラット 骨髄 細胞	♂8	腹腔内	1 回投与 : 600、 3000、6000 5 回投与 : 600、 3000、6000	陰性	ICI 社 (英国) (1976)	322

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 <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
10-1	生態の機能に及ぼす影響 (薬理作用)	ウサギ・モルモット	抽出回腸に対する作用 (マグヌス法) ①ウサギ抽出腸管 (0, $\leq 10^{-5}$ , $4 \times 10^{-5}$ , $4 \times 10^{-4}$ g/mL) : 影響なし ②モルモット抽出腸管 (0, $4 \times 10^{-4}$ g/mL) : 影響なし ネコの瞬膜、血圧、呼吸に対する作用 ①瞬膜 (静脈内, 0, $\leq 2$ , 4, 8, 12 mg/kg) : 影響なし ②血圧 (静脈内, 0, $\leq 2$ , 4, 8, 12 mg/kg) : 4 mg/kg 以上で血圧降下 ③呼吸 (静脈内, 0, $\leq 2$ , 4, 8, 12 mg/kg) : 影響なし ウサギの心電図に対する作用 ①心電図 (静脈内, 0, $\leq 4$ , 8, 12 mg/kg) : 影響なし				広島大学 (1976)	324
10-2	生態の機能に及ぼす影響 (睡眠・脳波)	マウスの睡眠に対する作用 (ヘキサバルピタール) ①睡眠 (♂♀各5, 腹腔内, 0, 200, 400, 1000, 2000 mg/kg) : 影響なし ウサギの急性脳波に対する作用 ①急性脳波 (♂2, ♀4, 静脈内漸増投与, 0, 3, 10, 30, 100 mg/kg) : 影響なし * : 徐波振幅増大、棘波出現、投与後 3~20 分に全例死亡 (投与限界量)					残留農業研究所 (1975)	328
11	解毒法および治療法	フェノバルピタール、ベントバルピタールおよびジフェニルヒダントインの単独もしくは併用によるペルメトリンの急性中毒症状・死亡に対する影響 : フェノバルピタール、ベントバルピタールおよびジフェニルヒダントインの単独もしくは併用により、治療効果がみられ、生存率の上昇がみられた。					住友化学 (1977)	332
12-1	補足試験 (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 $\alpha$ 、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ベー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 (2001)	334
12-2	補足試験 (アンドロゲンレセプターおよびエストロゲンレセプターを介した <i>in vivo</i> 評価試験)	①Hershberger 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、5日間反復経口投与、0, 25, 50, 75 mg/kg/day) : 影響なし ②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日間強制経口投与、0, 37.5, 75, 150 mg/kg/day) : 影響なし					住友化学 (2001)	338
12-3	補足試験 (肺および肝臓腫瘍の発現作用様式検討試験)	【経時的変化1】 ♀CD-1系マウス 2~6匹/時点、3, 7, 14, 28日間混餌投与、0, 5000 ppm (ペルメトリン)、2500 ppm (イニアジド (INH) (肺の陽性対照))、500 ppm (フェノバルピタール射撃 (PB) (肝臓の陽性対照)) ペルメトリンは肺においてクララ細胞増殖を継続的に亢進し、その影響のピークは投与7~14日目であること、増殖亢進作用はINHよりも弱いことが示された。肝臓についてはPBと同様にペルメトリンも投与初期に肝細胞の増殖を亢進した。また、ペルメトリンはマウス肝臓において核内レセプターCARに加え、主にPPAR $\alpha$ を活性化することが示唆された。					住友化学 (2012)	347-1
12-4	補足試験 (肺および肝臓腫瘍の発現作用様式検討試験)	【経時的変化2】 ♀CD-1系マウス 6~10匹/時点、7, 14日間混餌投与、0, 5000, 10000 ppm (ペルメトリン)、2500 ppm (イニアジド (INH) (肺の陽性対照))、500 ppm (フェノバルピタール射撃 (PB) (肝臓の陽性対照))、5000 ppm (クロリアレート (CLO) (肝臓の陽性対照)) ペルメトリンは肺においてクララ細胞増殖を投与後7~14日間継続的に亢進すること、増殖亢進作用はINHよりもはるかに弱いことが示された。クララ細胞の形態学的変化はペルメトリン投与によるものとINH投与によるものと間で類似していた。肝臓についてはPBおよびCLOと同様にペルメトリンも投与初期に肝細胞の増殖を亢進した。また、ペルメトリン投与によりCYP4A活性の顕著な増加が認められることから、ペルメトリンはマウス肝臓において主にPPAR $\alpha$ を活性化することが示唆された。					住友化学 (2012)	347-14

資料 No. 欄のアンダーラインは、食品安全委員会未評価の試験成績を示す。

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 <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
12-5	補足試験 (肺および肝臓腫瘍の発現作用様式検討試験)					【用量反応性および回復性】 ♀CD-1 マウス各 12 匹、7 日間混餌投与、0, 20, 500, 2500, 5000, 10000 (♀のみ) ppm、7 日間混餌投与後 34 または 35 日間回復試験 肺については 2500 ppm 以上の投与群の雌でクララ細胞の増殖亢進が認められた。また、高用量群の雌で滑面小胞体増生、伸長型ミトコンドリア増加および分泌顆粒減少といった形態学的変化が認められた。これらの変化は投与中止後に回復することが示された。肝臓については 2500 ppm 以上の投与群の雌雄で肝細胞の増殖亢進が認められ、ペルオキシソームの増加/拡大といった形態学的変化、ならびに CYP4A および CYP2B 活性の顕著な増加が認められた。これらの変化は投与中止後に回復することが示された。	住友化学 (2012)	347-27
12-6	補足試験 (肺腫瘍の発現作用様式検討試験)					【クララ細胞増殖における系統差 1】 ♀BALB/cAnN 系および C57BL/6N 系マウス各 10 匹、7 日間混餌投与、0, 10000 ppm ベルメトリン投与により CD-1 系のみならず BALB/cAnN 系および C57BL/6N 系マウスにおいてもクララ細胞の増殖が亢進されることが示された。	住友化学 (2012)	347-36
12-7	補足試験 (肺腫瘍の発現作用様式検討試験)					【クララ細胞増殖における系統差 2】 ♀C57BL/6J 系および Avy 系マウス各 10 匹、7 日間混餌投与、0, 10000 ppm ベルメトリン投与により肺発癌感受性の高い系統 Avy 系で感受性の低い C57BL/6J 系よりも高いクララ細胞の増殖亢進が認められた。	住友化学 (2012)	347-40
12-8	補足試験 (肺および肝臓腫瘍の発現作用様式検討試験)					【種差】 ♀Wistar 系ラット各 12 匹、7 日間混餌投与、0, 2500 ppm ベルメトリンは終末気管支において、マウスではクララ細胞増殖を継続的に促進するのに対し、ラットでは促進しなかった。また、ラット肝臓においては細胞増殖を亢進せず、主に核内受容体 CAR を活性化することが示された。	住友化学 (2012)	347-44
12-9	補足試験 (肝臓腫瘍の発現作用様式検討試験)					【肝臓における投与初期遺伝子発現プロファイリング解析】 ♀CD-1 系マウス各 3 匹、7, 14 日間混餌投与、0, 5000 ppm (ベルメトリン)、500 ppm (フェノキシ酢酸 (PB) (肝臓の陽性対照))、5000 ppm (クロフィレート (CLO) (肝臓の陽性対照)) ベルメトリンによる肝臓腫瘍誘発の想定機序として、CLO と同様な PPAR $\alpha$ を介した細胞増殖亢進の関与が強く示唆された。	住友化学 (2012)	347-49
12-10	補足試験 (肺腫瘍の発現作用様式検討試験)					【肺における投与初期遺伝子発現プロファイリング解析】 ♀CD-1 系マウス各 5 匹、7, 14 日間混餌投与、0, 5000, 10000 ppm (ベルメトリン)、2500 ppm (イソニアジド (INH) (肺の陽性対照)) ベルメトリンによる肺腫瘍誘発機序は細胞増殖または再生に関与する遺伝子への直接的な影響ではなく、代謝プロセスの亢進に伴う二次的なクララ細胞増殖促進への関与であることが示唆された。	住友化学 (2012)	347-55
12-11	補足試験 (肺および肝臓腫瘍の発現作用様式検討試験)					【主要代謝物の影響】 ♀CD-1 系マウスおよび Wistar 系ラット各 10 匹、7 日間混餌投与、2500, 5000 ppm (PBacid (代謝物))、5000, 10000 ppm ( <i>trans</i> -Cl <sub>2</sub> CA (代謝物)) ベルメトリン投与後の肝臓腫瘍誘発機序には <i>trans</i> -Cl <sub>2</sub> CA に比して PBacid がより深く関与していることが示唆された。肺腫瘍誘発に関してはいずれの代謝物も関与はないと考えられた。	住友化学 (2013)	347-61
12-12	補足試験 (肺および肝臓腫瘍の発現作用様式検討試験)					【PPAR $\alpha$ 欠損マウスにおける評価】 ♀C57BL/6N 系由来 PPAR $\alpha$ 欠損 (KO) マウス各 3 匹および C57BL/6N 系野生型 (WT) ♀マウス 10 匹 (ベルメトリンのみ投与)、7 日間混餌投与、5000 ppm (ベルメトリン)、5000 ppm (PBacid (代謝物))、10000 ppm ( <i>trans</i> -Cl <sub>2</sub> CA (代謝物)) ベルメトリンによる肝細胞増殖亢進作用に核内受容体 PPAR $\alpha$ が必須であること、一方でクララ細胞増殖亢進作用に必須でないことが示された。同様に、PBacid による肝細胞増殖亢進作用にも PPAR $\alpha$ が関与しており、ベルメトリンによる肝臓の変化に PBacid が深く関与していることが示唆された。	住友化学 (2013)	347-70
12-13	補足試験 (肺腫瘍の発現作用様式検討試験)					【急性投与後の雌マウスの肺における細胞毒性評価】 ♀CD-1 系マウス各 6 匹、24 時間混餌投与および単回経口投与、5000, 10000 ppm (混餌)、1000 ppm (イソニアジド (INH) (混餌の陽性対照))、150 mg/kg (経口)、150, 200 mg/kg (マリ) (経口の陽性対照) 急性影響として、クマリン投与群ではクララ細胞の壊死/変性が認められ、INH 投与群では形態学的変化は認められたものの、壊死または炎症性の変化は認められなかった。ベルメトリン投与群では肺に細胞毒性を惹起せず、ベルメトリン投与によるクララ細胞の増殖亢進作用は細胞分裂促進機序によるものであることが示唆された。	住友化学 (2013)	347-77

資料 No. 欄のアンダーラインは、食品安全委員会で未評価の試験成績を示す。

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 <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
12-14	補足試験 (ペルメトリン原体およびその代謝物の血中濃度)	♀CD-1系マウス各12匹および♀Wistar系ラット各4匹、7日間混餌投与、5000 ppm、ペルメトリン、PBacid (代謝物) および <i>trans</i> -Cl <sub>2</sub> CA (代謝物) の血漿中の濃度を分析。					住友化学 (2013)	347-82
12-15	補足試験 (肝臓腫瘍の発現作用様式検討試験)	【マウス、ラットおよびヒトの培養肝細胞における CYP 酵素誘導および複製 DNA 合成に対するペルメトリン原体および主要代謝物の影響】 ♀CD-1系マウスの肝細胞、♀Wistar系ラットの肝細胞、♀ヒトの肝細胞 〈肝酵素誘導試験〉 マウスおよびラットの陽性対照：クロフィレート (CLO)、WY14643、フェノバルビタリウム (PB) および TCPOBOP ヒトの陽性対照：GW7647 〈複製 DNA 合成試験〉 マウスおよびラットの陽性対照：肝細胞増殖因子 (HGF)、上皮成長因子 (EGF) クロフィレート (CLO)、WY14643、フェノバルビタリウム (PB) および TCPOBOP ヒトの陽性対照：肝細胞増殖因子 (HGF) および上皮成長因子 (EGF) ペルメトリン、PBacid および <i>trans</i> -Cl <sub>2</sub> CA はマウスおよびヒト ( <i>trans</i> -Cl <sub>2</sub> CA を除く) の培養細胞において PPAR $\alpha$ を活性化させることが示された。しかし、ペルメトリン、PBacid および <i>trans</i> -Cl <sub>2</sub> CA はマウス培養肝細胞で複製 DNA 合成を亢進したのに対して、ヒト培養肝細胞では複製 DNA 合成を亢進しなかった。したがって、ペルメトリンならびにその主要代謝物の複製 DNA 合成に対する影響に関して、マウスとヒトの間に大きな種差が存在することを示している。複製 DNA 合成の亢進は、肝臓でのペルメトリンによるマウス腫瘍誘発作用様式の決定的なキーイベントであることから、この作用様式はヒトには適合せず、したがって、ペルメトリンはヒトにおいて発がんの危険性が低いとすることが合理的と考えられた。					住友化学 (2013)	347-85

資料 No. 欄のアンダーラインは、食品安全委員会で未評価の試験成績を示す。



B. 原体混在物および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 <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
9-2	変異原性 (DNA修復 試験) 原体混在物:	枯草菌 M45 <i>rec</i> <sup>-</sup> 、H17 大腸菌 W3623 <i>pol</i> <sup>-</sup> 、W3623 ネズミチフス菌 TA1538 <i>uvr</i> <sup>-</sup> 、TA1978		<i>in</i> <i>vitro</i>	各検体共 -S9: 10000 μg/ディスク	陰性	住友化学 (1981)	303
9-2	変異原性 (復帰突然 変異試験) 原体混在物:	ネズミチフス菌: TA1535, TA1538 大腸菌: W3623, W3102		<i>in</i> <i>vitro</i>	各検体共 -S9: 100, 1000, 10000 μg/プレート	陰性	住友化学 (1981)	308
9-2	変異原性 (宿主経由 試験) 原体混在物:	マウス、 ネズミ チフス菌 (G46株)	♂ 供試数は 記載なし	経口	[1 <i>R trans</i> ]体 600, 3000 mg/kg [1 <i>R cis</i> ]体 21, 54 mg/kg 1回経口投与	陰性	住友化学 (1981)	348
代1	急性毒性 14日間 代謝物: PBalc	ラット	♂ 供試数は 記載なし	経口	記載なし	♂: 1330	JMPR (1979)	349
	急性毒性 14日間 代謝物: Cl <sub>2</sub> CA	ラット	♂ 供試数は 記載なし	経口	記載なし	♂: 980		
代2	変異原性 (復帰変異 試験) 代謝物: PBalc	ネズミチフス菌: TA1535, TA100, TA 1537, TA1538, TA98 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in</i> <i>vitro</i>	±S9: 10, 20, 50, 100, 200, 500 μg/プレート	陰性	住友化学 (1986)	350
代3 (GLP)	変異原性 (復帰変異 試験) 代謝物: Cl <sub>2</sub> CA	ネズミチフス菌: TA1535, TA100, TA 1537, TA1538, TA98 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>		<i>in</i> <i>vitro</i>	±S9: 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学 (1985)	352

C. 製剤を用いた試験成績

1. ヘルメトリン 20%乳剤 (アディオ乳剤)

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 <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 各10	経口	♂; 1250, 1768, 2500, 3536, 5000, 7071 ♀; 1768, 2500, 3536, 5000, 7071, 10000	♂: 3943 ♀: 3547	ボゾリサーチセンター (1986)	354
製1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 各10	経口	884, 1250, 1768, 2500, 3536, 5000, 7071	♂: 3080 ♀: 4385	ボゾリサーチセンター (1986)	356
			♂♀ 各10	経皮	2500	♂♀: > 2500		
製1-3 (GLP)	皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	0.5 mL 500倍希釈液 0.5 mL	軽度の刺激性あり 500倍希釈液: 刺激性なし	ボゾリサーチセンター (1986)	359
製1-4 (GLP)	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	♂6 (非洗眼) ♂3 (洗眼)	眼への適用	0.1 mL 500倍希釈液 0.1 mL	強い陽性 500倍希釈液: 刺激性なし	ボゾリサーチセンター (1986)	362
製1-5 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization法)	モルモット	♀20	Maximization法	10%乳化液 0.05 mL を皮内投与あるいは30%乳化液 0.2 mL を貼布して感作、10%乳化液 0.1 mL を貼布して惹起	皮膚感作性なし	ボゾリサーチセンター (1986)	367

2. ヘルメトリン 20%水和剤 (アディオ水和剤)

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 <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製2-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 各10	経口	1865, 2424, 3151, 4096, 5325, 6923, 9000	♂: 8197 ♀: 5045	ボゾリサーチセンター (1986)	369
製2-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 各10	経口	0, 1865, 2424, 3151, 4096, 5325, 6923, 9000	♂: 8221 ♀: 6642	ボゾリサーチセンター (1986)	371
			♂♀ 各10	経皮	2500	♂♀: > 2500		
製2-3 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	500 mg	刺激性なし	ボゾリサーチセンター (1986)	373
製2-4 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6 (非洗眼) ♂3 (洗眼)	眼への適用	100 mg 500倍希釈液 0.1 mL	刺激性なし 500倍希釈液: 刺激性なし	ボゾリサーチセンター (1986)	375
製2-5 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization法)	モルモット	♂20	Maximization法	1%懸濁液 0.05 mL を皮内投与あるいは30%懸濁液 0.2 mL を貼布して感作、水和剤30%懸濁液 0.1 mL を貼布して惹起	皮膚感作性なし	ボゾリサーチセンター (1986)	378

3. ベルメトリン 10%フロアブル剤 (アディオフロアブル)

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 <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 3-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	1000、2000、3500、5000	♂♀: > 3500	住友化学 (1990)	380
製 3-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	500、1000、2100、2900、3800、5200	♂: 4200 ♀: 3400	住友化学 (1990)	381
製 3-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂♀: > 2000	住友化学 (1990)	383
製 3-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各3	皮膚貼付	0.5 mL 容量/皮膚 (2.5 cm×2.5 cm)	中等度の刺激性あり (72時間以内に回復)	住友化学 (1990)	384
	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各3	眼への適用	0.1 mL 容量	刺激性なし		386
製 3-5 (GLP)	皮膚感受性 (Buhler法)	モルモット	♀10	Buhler法	感作: 100% 惹起: 100%	感受性なし	住友化学 (1990)	388

4. ベルメトリン 10%マイクロカプセル剤 (エンバー-MC)

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 <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 4-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	5000	♂♀: > 5000	住友化学 (1990)	390
製 4-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	5000	♂♀: > 5000	住友化学 (1990)	392
製 4-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	2000	♂♀: > 2000	住友化学 (1990)	393
製 4-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各3	皮膚貼付	0.5 mL 容量/皮膚 (2.5 cm×2.5 cm)	刺激性なし	住友化学 (1989)	395
	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各3	眼への適用	0.1 mL 容量	刺激性なし		397
製 4-5 (GLP)	皮膚感受性 (Buhler法)	モルモット	♀10	Buhler法	感作: 100% 惹起: 100%	皮膚感受性なし	住友化学 (1990)	399

5. ベルメトリン0.2%エアゾル (園芸用キンチョールE)

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 <sub>50</sub> 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
* 園キ E2-1-1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	17800、23100、 30000、39000	♂♀: > 39000	大日本除虫菊 大阪大学 医学部 (1982)	401
* 園キ E2-1-2	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	4000、8000	♂♀: > 8000	大日本除虫菊 大阪大学 医学部 (1982)	402
* 園キ E2-1-3	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	吸入	3900、9600、 17600 mg/m <sup>3</sup>	♂♀: > 17600 mg/m <sup>3</sup>	大日本除虫菊 大阪大学 医学部 (1982)	403
* 園キ E2-1-4	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	0.5 mL容量/皮膚 (2.5 cm×2.5 cm)	刺激性なし	大日本除虫菊 大阪大学 医学部 (1982)	404
* 園キ E2-1-5	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂5 (非洗眼) ♂3 (洗眼)	眼への 適用	0.1 mL容量	刺激性なし	大日本除虫菊 大阪大学 医学部 (1982)	407
* 園キ E2-1-6	皮膚感作性 (Buhler法)	モルモ ット	♀10	Buhler法	感作: 100% 惹起: 100%	皮膚感作性なし	大日本除虫菊 (1982)	413

\*: 大日本除虫菊所有の試験成績

A. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) ペルメトリン原体の Maus および ラット における 急性経口、皮下、腹腔内ならびに

経皮毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：広島大学医学部

報告書作成年：1977年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：dd系マウス、8週齢、体重（7週齢時）：雄22～25g、雌20～22g、一群雌雄各10匹

SD系ラット、8週齢、体重（7週齢時）：雄250～270g、雌200～220g、一群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群ならびにそれぞれ12段階（マウス経口）、10段階（ラット経口）、6段階（マウス・ラット皮下）、7段階（マウス・ラット腹腔内）、3段階（マウス・ラット経皮）の用量を設定した投与群を設け、投与後14日間の累積死亡率よりLitchfield & Wilcoxon法を用いてLD<sub>50</sub>値を算出した。

投与方法：いずれの投与経路においても所定量のペルメトリンをコーンオイルに溶解させて、20時間絶食させた供試動物に投与した。

経口投与、皮下投与および腹腔内投与における投与液量は体重kg当たり10mL（マウス）、あるいは5mL（ラット）とした。

経皮投与においてはマウス、ラットとも5mL/kgとし、刈毛した背部皮膚（マウス約3cm<sup>2</sup>、ラット30cm<sup>2</sup>）に塗布し、塗布部位をサージカルテープで覆った。塗布24時間後にエーテルに浸した脱脂綿で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、投与後30分、1、2、3、4および24時間、その後は、毎日1回14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

結果：

動物種	dd系マウス	
	経口	皮下
投与方法		
投与量(mg/kg)	100、130、170、220、284、385、 500、650、845、1000、1300、1700	1000、1500、2200、2860、 3850、5000、
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 574(475~673) 雌 625(520~730)	雄雌共に >5000
死亡開始時間および 終了時間	投与後1日以内から開始 投与後2日に終了 (ほとんどは1日以内)	投与後1日以内から開始 投与後5日に終了
症状発現時間および 消失時間	投与後2時間から発現 投与後3日に消失	投与後3時間から発現 投与後7日に消失
毒性兆候の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 170	雄雌共に 1500
死亡例の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 284	雄雌共に 3850

動物種	dd系マウス	
	腹腔内	経皮
投与方法		
投与量(mg/kg)	500、1000、1500、2200、 2860、3850、5000	1000、2500、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4162 (3292~5032) 雌 4395 (3405~5386)	雄雌共に >5000
死亡開始時間および 終了時間	投与後1日以内から開始 投与後7日に終了	死亡例なし
症状発現時間および 消失時間	投与後2時間から発現 投与後10日に消失	投与後1日から発現 投与後4日に消失
毒性兆候の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 1000	雄雌共に 2500
死亡例の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 1500	雄雌共に 5000

動物種	SD系ラット	
投与方法	経口	皮下
投与量(mg/kg)	100、130、170、220、284、385、500、650、845、1000	1000、1500、2200、2860、3850、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 539 (430~647) 雌 464 (341~587)	雄雌共に >5000
死亡開始時間および 終了時間	投与後1日以内から開始 投与後1日に終了	投与後1日以内から開始 投与後1日に終了
症状発現時間および 消失時間	投与後2時間から発現 投与後3日に消失	投与後4時間から発現 投与後10日に消失
毒性兆候の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 170	雄雌共に 2860
死亡例の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 220	雄 3850 雌 5000

動物種	SD系ラット	
投与方法	腹腔内	経皮
投与量(mg/kg)	1000、1300、1700、2200、2860、3850、5000	1000、2500、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共に >5000	雄雌共に >5000
死亡開始時間および 終了時間	投与後1日以内から開始 投与後1日に終了	死亡例なし
症状発現時間および 消失時間	投与後2時間から発現 投与後6日に消失	不明(記載なし)
毒性兆候の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	全ての投与量で症状が発現した。	雄雌共に 2500
死亡例の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 2200	雄雌共に 5000

マウスおよびラットとも経口、皮下、腹腔内投与において、自発運動減少、立毛とそれに続く興奮、筋攣縮、振戦、歩行失調等が認められた。経皮投与では興奮等が認められたが、その程度は経口、皮下、腹腔内投与より弱かった。

解剖所見では、皮下投与したマウスおよびラットにおいて、注射部位に肉芽様の変化が認められ、また、腹腔内投与で死亡したマウスの腸間膜に軽度の充血が認められ、大腸の部分は黒変していた。

(2) ペルメトリン原体の Maus および ラット における 急性経口、皮下ならびに経皮毒性試験

(資料 1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：dd系マウス、7週齢、体重(6週齢時)：雄20~24g、雌18~22g、一群雌雄各10匹

SD系ラット、8週齢、体重(7週齢時)：雄200~250g、雌170~220g、一群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群ならびにそれぞれ8段階(マウス・ラット経口、マウス皮下)、6段階(ラット皮下)、2段階(マウス・ラット経皮)の用量を設定した投与群を設け、投与後14日間の累積死亡率よりLitchfield & Wilcoxon法を用いてLD<sub>50</sub>値を算出した。

投与方法：経口および皮下投与では所定量のペルメトリンをコーンオイルに溶解して投与した。

投与液量は体重kg当たりマウスでは10mL、ラットでは5mLとしたが、いずれの場合も5000mg/kg以上の投与量においてはペルメトリンを希釈することなく投与した。

経皮投与においてはマウス、ラットともエーテル麻酔下にて刈毛した背部皮膚(マウス約1.5cm<sup>2</sup>、ラット15 cm<sup>2</sup>)にペルメトリンを希釈することなく塗布した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検を行なった。

結果：

動物種	dd系マウス	
	経 口	皮 下
投与量(mg/kg)	100、200、296、384、500、650、845、1000	雄：250、500、750、1000、2500、5000、7500、10000 雌：250、500、1000、2500、3750、5000、7500、10000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 650 (520~813) 雌 540 (489~597)	雄 >10000 雌 約10000
死亡開始時間および 終了時間	投与後4時間から開始 投与後1日に終了	投与後1日以内から開始 投与後5日に終了 (ほとんどは2日以内)
症状発現時間および 消失時間	投与後2時間から発現 投与後3日に消失	投与後3時間から発現 投与後3日に消失
毒性兆候の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 100	雄 750 雌 500
死亡例の認められなかつた 最高投与量(mg/kg)	雄 296 雌 384	雄 7500 雌 3750



動物種	dd系マウス
投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	1250、2500
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共に >2500
死亡開始時間および 終了時間	死亡例なし
症状発現時間および 消失時間	特記すべき症状なし
毒性兆候の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 2500
死亡例の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 2500

動物種	SD系ラット	
	経口	皮下
投与量(mg/kg)	100、200、296、384、 500、650、845、1000	500、1000、2500、 5000、7500、10000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 430 (355~520) 雌 470 (379~583)	雄 7800 (6270~9710) 雌 6600 (5160~8450)
死亡開始時間および 終了時間	投与後4時間から開始 投与後1日に終了	投与後1日以内から開始 投与後2日に終了
症状発現時間および 消失時間	投与後3時間から発現 投与後6日に消失	投与後2時間から発現 投与後5日に消失
毒性兆候の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 100	雄雌共に 1000
死亡例の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 200	雄雌共に 2500

動物種	SD系ラット
投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	1250、2500
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共に >2500
死亡開始時間および 終了時間	死亡例なし
症状発現時間および 消失時間	特記すべき症状なし
毒性兆候の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 2500
死亡例の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雄雌共に 2500

ペルメトリンの種々の投与経路による急性毒性はマウスよりラットにやや強い傾向がみられるが、性別による感受性の差はなかった。中毒症状は経口、皮下投与とも同様で、自発運動減少、筋攣縮、振戦、流涎、歩行失調などであったが、その発現は比較的小さく、また長時間持続した。皮下投与では注射部位にペルメトリンの残存と生体の異物排泄のための防御反応としての肉芽組織の形成を認めた。経皮投与では中毒症状の発現はなく、皮膚に対する刺激性も認められなかった。

(3) ペルメトリン原体のマウス、ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 5-4)

試験機関：名古屋市立大学

住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR-JCL系マウス、5週齢、体重：雄 26.7~36.7g 雌 22.3~30.5g、

1群雌雄各 10匹

SD-JCL系ラット、6週齢、体重：雄 140~215g 雌 115~168g、

1群雌雄各 8匹

観察期間：7日間

曝露方法：脱臭ケロシンに溶解させた検体を、噴射圧 1.0kg/cm<sup>2</sup>、噴射量 0.28mL/分、通気量 50L/分の条件下で噴射し、生じたミスト中にマウス、ラットを3時間曝露させた。

曝露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	70, 140, 275, 343.3, 550, 685
粒子径分布 (%) ≤5 (μm)	100 (1.1μmを約50%含む)
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、3時間、全身曝露

観察・検査項目：曝露中及び曝露後7日間、中毒症状と毎日の体重を記録した。

申請者注：チャンバー容積(640 L)については生データより確認した。

結 果：

投与方法	吸 入	
	マウス	ラット
設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	70, 140, 275, 343.3, 550, 685	
動物種	マウス	ラット
LC50 (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>1)</sup>	雄 > 685 雌 > 685	雄 > 685 雌 > 685
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	曝露後 4 時間以内	曝露後 4 時間以内
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>1)</sup>	70	70
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> ) <sup>1)</sup>	685	685

1) 設定濃度で示した。

70 mg/m<sup>3</sup> 群では中毒症状の発現を認めなかった。

140 mg/m<sup>3</sup> 以上の群では中毒症状として種、性別に関係なく、興奮、流涎、尿失禁および運動失調が観察されたが、中毒症状は 2~4 時間で消失した。

マウスでは雄、雌とも曝露後、噴射濃度と相関性をもって体重の減少がみられた。343.3 mg/m<sup>3</sup> 以下の群では曝露後 2 日でほぼ初体重に回復したが、550 mg/m<sup>3</sup> 以上の群における体重の回復は遅延し、その傾向は雌より雄の方が著明であった。

ラットでは雄に軽度の体重増加抑制をみるものがあるが、曝露濃度との相関性は明らかではなく、また、雌では中毒症状を認めた群においても特記すべき体重の変化はなかった。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

ペルメトリンのウサギを用いた皮膚および眼に対する刺激性試験

(資料 2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：日本白色種ウサギ、体重 2.0~2.8 kg、一群雄 5 匹（眼に対する刺激性試験の第 II 群（24 時間後洗眼群）は一群雄 3 匹）

（皮膚に対する刺激性試験）

観察期間：7 日間

投与方法：殺虫剤指針（昭和 40 年）に準じて試験した。刈毛した動物の背中 of 皮膚（4 cm × 5 cm）に検体 0.5 mL を塗布した。

観察項目：適用の 1、24、48、72 時間および 7 日後に適用部分の刺激性変化（紅潮、腫脹、痂の形成など）の有無等を観察した。

結 果：観察された刺激性変化は以下の表のとおりである。

紅潮、腫脹などの刺激性反応は全く認められなかった。

したがって、ペルメトリンは皮膚に対して刺激性がないと結論した。

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	7 日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	20	0	0	0	0	0
	浮腫	20	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0

(眼に対する刺激性試験)

観察期間：21日間

投与方法：検体 0.1 mL を左眼に適用し、5匹（第 I 群）は 5 分後に、3 匹（第 II 群）は 24 時間後に洗眼した。

観察項目：適用の 1、24、48、72 時間後および 7、14、21 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、EPA ガイドライン (Federal register 37, 8534 (1972)) に従って採点した。

結果：観察された刺激性変化は次表のとおりである。

第 I 群、II 群とも角膜、虹彩、結膜のいずれにも特記すべき変化は全く認められなかった。

したがって、ペルメトリンは眼に対して刺激性がないと結論した。

項目			最高 評点	適用後時間							
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日	21 日	
第 II 群	動物 番号 1	角 膜	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角 膜	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角 膜	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
合 計			39	0	0	0	0	0	0		
平 均			13	0	0	0	0	0	0		
第 I 群 (5 匹平均)	角 膜	4	0	0	0	0	0	0	0		
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	
	合 計			13	0	0	0	0	0	0	

第 I 群：適用の 5 分後に洗眼した。

第 II 群：適用の 24 時間後に洗眼した。

3. 皮膚感作

ペルメトリンのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1976年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ハートレー系モルモット、体重 200~250 g、一群雄 8 匹

観察期間：感作開始後 36 日間

試験操作：殺虫剤指針（昭和 40 年）に準じた方法

感作；背部を剃毛し、検体の 5%あるいは 1%コーンオイル溶液を隔日に計 10 回、初回は 0.05 mL、2 回目以降は 0.1 mL を皮内注射した。一方、陽性対照群には、2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.1%コーンオイル溶液 0.1 mL を隔日に 3 回皮内注射した。

惹起；最終感作の 2 週間後に、感作時と同濃度（5%あるいは 1%）の検体のコーンオイル溶液 0.05 mL を皮内注射した。陽性対照には DNCB の 0.1%コーンオイル溶液 0.05 mL を皮内注射した。

観察項目：惹起 24 時間後に適用部位の充血、膨隆、腫脹の有無等を観察したのち安楽死させ、適用部位を剥離して肉眼的観察を行った。

結 果：観察時間（惹起 24 時間後）における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

	群		供試動物数	感作反応動物数					陽性率 <sup>b)</sup> (%)	
				皮膚反応 <sup>a)</sup>						計 <sup>b)</sup>
	感作	惹起		-	±	+	++	+++		
検体	5%検体	5%検体	8	2	6	0	0	0	0/8	0
	無処理	5%検体	8	4	4	0	0	0	0/8	0
	1%検体	1%検体	8	6	2	0	0	0	0/8	0
	無処理	1%検体	8	6	2	0	0	0	0/8	0
陽性対照	0.1%DNCB	0.1%DNCB	8	0	0	0	3	5	8/8	100
	無処理	0.1%DNCB	8	8	0	0	0	0	0/8	0

- a) - ; 正常、  
 ± ; 限局性の充血、膨隆 (5 mm φ 以下)  
 + ; びまん性の充血、腫脹 (10 mm φ 以下)  
 ++ ; 強い充血、腫脹 (10 mm φ 以上)  
 +++ ; 強い腫脹を伴った充血

- b) 直接的な刺激作用によると考えられる限局性の充血、膨隆は陽性反応とみなさず感作期間中、検体 5%、1%および DNCB 群において、感作部位に軽度の発赤、膨隆が認められたが、漸次消失した。惹起によって検体 5%および 1%感作群ともに、適用部位の軽い発赤、膨隆が認められたが、無処理対照群にも同様の皮膚反応が認められた。一方、陽性対照群においては、明瞭な膨脹充血が認められた。

以上の結果から、ペルメトリンの皮膚感作性は陰性であると結論した。



#### 4. 急性神経毒性

##### (1) 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 4-1)

試験機関：財団法人 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar Hannover 系 SPF (BrlHan:WIST@Jcl[GALAS]) ラット、1 群雌雄各 12 匹

投与開始時週齢；6 週齢

観察期間：14 日間

投与方法：検体をコーン油に懸濁して 0、10、50 及び 200 mg/kg の用量で、雌雄それぞれ 1 群各 12 匹のラットに胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。

用量設定根拠；

##### 観察・検査項目及び結果：

死亡率；全動物について生死を毎日観察した。

試験期間中、投与後 1 日に 200 mg/kg 群の雌 1 例が死亡した。

また、投与後 1 日に 200 mg/kg 群の雄 1 例がケージの金網に鼻部を挟んで痙攣している状態で発見されたため、事故による安楽殺として投与後 1 日を以って試験から除外した。

一般状態；全生存動物について一般状態を毎日観察した。

投与に関連していると考えられる一般状態の変化は認められなかった。

また、投与後 1 日における 200 mg/kg 群の雄 1 例の安楽殺動物における事故発見時の一般状態は、被験物質投与による影響を適正に反映していないと判断し、毒性評価の対象にはしなかった。

詳細な症状の観察；全生存動物について、投与前 1 回と投与後 7 時間、さらに投与後 7 日および 14 日に、観察動物を無作為化して、詳細な症状の観察を実施した。観察は、投与日以外は午前、動物の配分を知らされていない特別に訓練を受けた観察者が、ケージ内あるいは外（オープンフィールド）で以下の項目を対象に実施し、それらの程度をスコアリングして記録した。

体位/姿勢、呼吸状態、蠕縮、振戦、痙攣、警戒性、攻撃性、眼球突出、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、粘膜、分泌物/付着物、筋緊張、取り扱いに対する反応、運動協調性、瞳孔径、瞳孔機能、常同行動、異常行動、被毛（粗剛）、立毛、皮膚色、活動性、探索行動、歩行異常、立ち上がり、糞個数、糞の状態、尿の状態

投与後 7 時間の観察において認められた、投与に関連していると考えられる症状の発生頻度を次表に示す。ただし、活動性および立ち上がりについてはオープンフィールドにおける 1 分間の平均カウントを示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	10	50	200	0	10	50	200
症状\検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
うずくまり姿勢		0	0	0	1	0	0	0	0
振戦		0	0	0	6 ↑	0	0	0	8 ↑
痙攣		0	0	0	2	0	0	0	3 ↑
警戒性	亢進	0	0	1	2	0	0	0	4 ↑
	低下	0	0	0	1	0	0	0	0
歩行異常		0	0	0	1	0	0	0	1
常同(身繕い)		0	0	0	1	0	0	0	3 ↑
分泌物/付着物(鼻周囲部)		0	0	0	2	0	0	0	1
運動協調性低下		0	0	0	1	0	0	0	0
瞳孔機能低下		1	1	2	3	1	2	0	6 ↑
活動性		214	151	169	192	403	310	382	284 ↓
立ち上がり	スコア 0	6	4	7	9	0	2	0	3
	1-5	5	8	5	2	5	5	5	7
	6-10	1	0	0	0	2	4	5	2
	11-15	0	0	0	1	2	1	2	0
	16-20	0	0	0	0	3	0	0	0
	有意差検定		-	-	-		-	-	

表中の数値は所見を有する動物数を示す。  
 対照群との有意差検定は Dunnett 型の多重比較法を用いて行った  
 (↑↓:p≤0.05, ↑:p≤0.01, - :有意差無し)。

投与当日 (投与後 7 時間) の詳細な症状の観察で、200 mg/kg 群の雌雄ともあるいははいずれかにおいて認められた、振戦、痙攣、活動性低下、立ち上がり低下、瞳孔機能低下、常同的な身繕い、歩行異常および運動協調性低下は、被験物質投与による神経系への影響を示すと考えられた。また、警戒性の軽度な亢進 (スコア 1) は正常な動物でもしばしば認められるものの、200 mg/kg 群の雄 2 例 雌 4 例が投与当日に示した本症状は、全

身性の振戦に伴った症状であると思われた。さらに投与当日に雄1例で認められたうずくまり姿勢および警戒性低下は、当該動物が発症していた連続性の痙攣に伴った症状であると考えられた。投与当日における50 mg/kg以下の用量群と投与後7日および14日における全ての用量群では、被験物質投与に起因する症状は認められなかった。

機能検査：全生存動物について、投与前1回と投与後7時間、さらに投与後7および14日の詳細な症状の観察と同時に、以下の項目について機能検査を実施した。

感覚運動反応（位置視覚、接近反応、触覚反応、痛覚反応、聴覚反応、空中立ち直り反射）、体温、握力（前肢、後肢）、着地時開脚幅、自発運動量

機能検査において対照群と比較して有意差が認められた検査項目を下表に示す。

観察項目		雄			雌		
		10	50	200	10	50	200
投与量 (mg/kg)		10	50	200	10	50	200
検査項目\検査動物数		12	12	11	12	12	12
投与後 7時間	握力（後肢）	102	102	84 ↓	102	101	97
	体温	99	99	101	99	100	101 ↑
	聴覚反応亢進	0	0	2	0	0	5 ↑
7日	体温	100	100	100	101	101	101 ↑

対照群との有意差検定はDunnett型の多重比較法を用いて行った(↑↓:p<0.05, ↑↑↓:p<0.01)。握力、体温における表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。聴覚反応亢進における表中の数値は所見を有する動物数を示す(対照群は雄0、雌1)。

投与量 (mg/kg)		0	10	50	200	
検査動物数		12	12	12	12	
自発運動量 (投与後7時間)	雄	0-10分	1002±413	935±370	1062±316	614±304↓
		10-20分	238±256	213±203	352±329	203±247
		20-30分	17±37	23±51	111±216	129±168
		30-40分	8±16	2±3	11±27	85±140
		40-50分	15±17	14±29	39±88	127±206
		50-60分	31±86	101±160	51±139	138±228
		Total	1310±597	1287±553	1624±835	1297±757
	雌	0-10分	1156±315	990±339	1001±493	663±468↓
		10-20分	386±346	210±307	233±391	138±214
		20-30分	71±114	164±309	98±168	102±153
		30-40分	50±149	47±151	3±7	86±135
		40-50分	51±114	16±52	3±7	92±172
		50-60分	33±103	73±233	1±3	114±175↑
		Total	1746±746	1500±1205	1340±871	1196±942

表中の数値は10分間のカウント数を、平均値±SDで示す。対照群との有意差検定はDunnett型の多重比較法を用いて行った(↑↓:p<0.05)。

投与当日（投与後7時間）における機能検査では、200 mg/kg群の雌雄で測定開始から10分間の自発運動量減少、雄で後肢握力低下、雌で測定開始後50分から60分の自発運動量増加、聴力反応亢進および体温上昇が対照群と比較して有意に変化した。さらに200 mg/kg群では、対照群と比較して有意差は認められなかったものの聴覚反応亢進が雄2例で認められた。

統計学的に有意な変化が認められた機能検査項目のうち、200 mg/kg群の雌における測定開始後50分から60分の有意な自発運動量増加は、測定データの変動が大きな時点で偶発的についた有意差であると判断した。また、200 mg/kg群の雌における投与後7日の体温にも有意差が付いたが、やや高めの値を示した個体が多かったものの、対照群の値（38.0～39.3℃）に対して38.4～39.3℃と実質的な差はなく、体温上昇を引き起こすと考えられる所見は全く認められなかったことから、異常な体温上昇とは言えなかった。投与後14日では統計学的有意差が認められた項目はなく、被験物質投与に起因すると思われるスコアの変動もなかった。10 mg/kg群および50 mg/kg群の機能検査項目では、いずれの検査時点においても投与による影響は認められなかった。

体重変化；全生存動物について、投与開始前の機能検査実施日、投与日（試験0日）、投与後7日および14日に測定した。また、切迫殺および死亡動物については、殺処分あるいは死亡発見日にも体重を測定した。

投与後7日および14日の体重測定では、いずれの用量群の雌雄においても投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；観察期間終了後（投与後14日）に、各群各性5匹ずつを剖検した。剖検の対象とする動物は、詳細な症状観察および機能検査で異常が認められた動物の中から選出した。異常が認められた動物が5匹に満たなかった場合には、残りの動物の中から不足の匹数を選出した。動物は、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与により麻酔し、全身灌流固定の後、剖検した。剖検では各個体の全身を詳細に観察し、肉眼的異常を記録した。また、観察期間中に安楽死させた動物および死亡した動物については、速やかに剖検を実施した後、廃棄した。

投与後14日に行った生存動物の剖検では、いずれの用量群の雌雄においても投与による影響は認められなかった。

また、投与後1日に死亡した200 mg/kg群の雌1例の肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

病理組織学的検査；0及び200 mg/kg群の剖検対象動物から採取した下表に示す組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

坐骨神経および脛骨神経は樹脂包埋後、厚切り切片を作製し、トルイジンブルー染色を施した。その他の組織はパラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を

施した。統計計算は、Wilcoxonの順位和検定(片側)を用いた。

前脳(大脳皮質、基底核、海馬、視床、視床下部を含む)、中脳<sup>a</sup>、小脳<sup>a</sup>、橋<sup>a</sup>、延髄<sup>a</sup>、眼球(網膜を含む、両側)、視神経(両側)、脊髄<sup>b</sup>(頸膨大および腰膨大)、脊髄神経節(頸部および腰部)、脊髄神経の前根および後根(頸部および腰部)、近位の坐骨神経<sup>b</sup>(坐骨切痕部、片側)、近位の脛骨神経<sup>b</sup>(膝部、片側)、脛骨神経の腓腹筋分岐部(片側)、腓腹筋(片側)

a: 視交叉中央部、視索後端(漏斗前端部)、乳頭体後端、橋の中位部、台形体後端および菱形窩後端で横断切片を作製

b: 横断および縦断切片を作製

病理組織学的検査で認められた組織病変を次表に示す。

性別	雄		雌	
	0	200	0	200
投与量(mg/kg)	0	200	0	200
組織・病変\検査動物数	5	5	5	5
小脳				
神経細胞壊死(プルキンエ細胞) 軽度	0	1	0	0
神経細胞壊死(顆粒層) 軽度	0	1	0	0
眼球				
網膜異形成 軽微	1	0	2	3
脊髄(頸膨大部)				
軸索変性 軽微	0	1	0	1
脊髄(腰膨大部)				
軸索変性 軽微	0	1	0	0
坐骨神経(近位部)				
軸索変性 軽微	1	0	0	1
軽度	0	1	0	0
脛骨神経(近位部)				
軸索変性 軽微	1	2	0	1
軽度	0	0	0	1
脛骨神経(腓腹筋分岐部)				
軸索変性 軽微	1	2	2	0
軽度	0	0	0	1

表中の数値は所見を有する動物数を示す。検定はWilcoxonの順位和検定(片側)を用いて行った。

200 mg/kg群の雄1例のみに認められた小脳の神経細胞壊死は、本用量を上回る220 mg/kgを雄ラットに投与した「ペルメトリン原体:ラット小脳における病理組織学的変化検討試験(資料4-2)」において小脳病変は全く認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。また、軽微あるいは軽度な軸索変性および網膜異形成は、本週齢のラットにおいてしばしば認められる変化であり対照群でも同様に認められたことから、被験物質投与に起因する変化ではないと考えられた。さらに、これらの所見の発生

頻度および程度を比較した結果、統計学的な有意差は認められなかった。したがって、200 mg/kg 群においても投与による影響は認められないと考えられた。

以上の結果から、200 mg/kg の用量で当該被験物質を単回投与した場合、神経系機能に投与後 7 日までに消失する一過性の毒性影響を生じるものの、神経系の構造には変化を及ぼさないことが示唆された。また、50 mg/kg 以下の用量群においては、神経毒性を示唆する機能学的および神経病理学的変化ともに認められなかった。よって、ペルメトリン原体を Wistar 系ラットに単回経口投与した場合の急性神経毒性における無毒性量 (NOEL) は、雌雄ともに 50 mg/kg であると判断される。

(2)ペルメトリン原体のラットを用いた小脳における病理組織学的変化検討試験

(資料 4-2)

試験機関：財団法人 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar Hannover 系 SPF (BrlHan:WIST@Jcl[GALAS]) ラット、対照群 雄 10 匹  
被験物質投与群 雄 15 匹、投与時 6 週齢

観察期間：14 日間

投与方法：検体をコーン油に懸濁して 0 及び 220 mg/kg の用量で胃ゾンデを用いて単回強  
制経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

死亡率；全動物について生死を毎日観察した。

投与後 1 日に 220 mg/kg 群で 15 例中 3 例の死亡が認められた。

一般状態；全生存動物について、投与日は投与直前ならびに投与翌日からは 1 日 1 回、  
一般状態の観察を行った。

投与による影響は認められなかった。

詳細な状態の観察；全生存動物について、投与後 7 時間、7 日および 14 日に詳細な症状  
の観察を行った。特に急性経口投与神経毒性試験（資料 4-1）において被験物  
質投与によって発現した振戦、痙攣、歩行異常および聴覚反応の 4 つの症状はス  
コアリングして記録した。

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。

表 用量 (mg/kg)	性別					
	雄			雌		
中 検査時期 (日)	0	7	14	0	7	14
の 症状\検査動物数	10	10	10	15	12	12
は振戦	0	0	0	10 ↑	0	0
は痙攣	0	0	0	2	0	0
の 聴覚反応亢進	0	0	0	3	0	0

を示す。

対照群との有意差検定はFischerの直接確率法を用いて行った ( $\uparrow$ : $p \leq 0.01$ )。

投与当日 (投与後7時間) に220 mg/kgにおいて振戦、痙攣および聴覚反応亢進が認められた。その他の症状は認められなかった。

体重変化; 全生存動物について、投与直前および投与後7日および14日に、全生存動物について測定した。また、死亡動物については死亡発見時の体重を測定した。投与後7日および14日の体重測定では、投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査; 14日間の観察期間終了後に全生存動物をペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与により麻酔し全身灌流固定の後、剖検した。剖検では各個体の全身を特に脳を中心として観察し、肉眼的異常を記録した。観察期間中の死亡動物は死後変化を防ぐため発見後速やかに剖検し、肉眼的異常を記録した。

投与後14日に行った生存動物の剖検では、投与による影響は認められなかった。また、220 mg/kg群の死亡動物の剖検では、膀胱の尿貯留が2例に認められた。

病理組織学的検査; 生存動物は、14日間の観察期間終了後にペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与により麻酔し、リン酸緩衝1%グルタルアルデヒド:2%パラホルムアルデヒド混合液で全身灌流固定の後、脳を10%中性緩衝ホルマリン液中で浸漬固定した。死亡動物の脳は、10%中性緩衝ホルマリン液中で浸漬固定した。小脳組織は、パラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して標本作製し、光学顕微鏡を用いて病理組織学的検査を実施した。

小脳の病理組織学的検査において、220 mg/kg群の死亡例を含む全例で異常は認められなかった。

以上の結果から、先に実施した急性経口投与神経毒性試験 (資料4-1) において、200mg/kg群で雄5例中1例に小脳病変が認められたが、200 mg/kgより高用量である220 mg/kgを雄15例に投与しても小脳病変は全く認められなかったことから、小脳病変と被験物質投与が関連する可能性は極めて低く、偶発的な変化であったと判断される。



5. 亜急性毒性

(1) ペルメトリンのラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料 5-1)

試験機関：奈良県立医大附属ガンセンター

住友化学工業株式会社

報告書作成年：1974年

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：SD系ラット、1群雌雄各16匹、投与開始時5週齢

投与期間：6ヶ月間

投与方法：コーンオイルに溶解したペルメトリンを0、375、750、1500、3000ppmの濃度で粉末飼料に混入し、6ヶ月間摂食させた。なお、対照群を含めて飼料中のコーンオイル濃度は2%とし、検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。3000ppm投与群の雌雄に過敏、振顫が認められた。試験期間中、各投与群、対照群とも死亡はなかった。

体重変化；週1回測定した。対照群との間に有意な差は認められなかった。

摂餌量および飲水量；飼料及び飲料水の摂取量は各ケージ毎に1週間単位で測定し、各ラットの平均一日当たりの摂取量を算出した。対照群との間に有意な差は認められなかった。

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。

投与量 (ppm)		375	750	1500	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	22.5	46.0	92.9	185
	雌	27.5	52.3	110	221

血液学的検査；投与期間終了時に、対照群、1500および3000ppm投与群の全動物の腹部下行大動脈より採血し、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血沈速度について検査した。

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	
	1500	3000	1500	3000
投与量 (ppm)				
ヘマトクリット値	↓ 94	99	↑ 105	99
ヘモグロビン量	↓ 95	98	100	99
白血球数	↓ 74	102	93	↑ 119

t検定 ↑ ↓ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

ただし、その変化はいずれも生理的な変動の範囲内にあると考えられるものであった。<sup>1)</sup>

血液生化学検査；血液学的検査と同時にナトリウム、カリウム、カルシウム、総蛋白量、アルブミン、血糖、尿素窒素、尿酸、総ビリルビン、アルカリ性ホスファターゼ、トランスアミラーゼ(GOT)、トランスアミラーゼ(GPT)、コリンエステラーゼ、コレステロール\*、ロイシンアミノペプチダーゼ\*\*、乳酸脱水素酵素\*\*について検査した。

(\*は対照群と1500および3000ppm投与群、\*\*は対照群と3000ppm投与群についてのみ検査)

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			
	375	750	1500	3000	375	750	1500	3000
ナトリウム	↑ 102	101	101	99	100	100	↑ 101	100
カリウム	↓ 95	↓ 93	↓ 92	98	↓ 93	103	↓ 88	↓ 94
アルブミン	↑ 104	101	100	103	103	102	105	97
血糖	102	102	↑ 115	100	102	100	109	100
尿酸	↑ 114	↑ 111	109	108	101	↑ 110	104	99
総ビリルビン	↑ 116	113	↓ 75	109	↑ 144	103	97	↓ 54
尿素窒素	↑ 117	100	99	108	103	105	104	98
コレステロール	-	-	115	↑ 121	-	-	↑ 124	↑ 117
アルカリ性ホスファターゼ	103	94	103	102	91	↓ 58	↓ 64	87
GOT	99	99	↓ 81	93	96	94	92	95
GPT	↓ 70	↓ 60	↓ 69	94	124	112	104	85
コリンエステラーゼ	99	112	107	94	93	94	92	↓ 83

t検定 ↑ ↓ (P<0.05) ↑ ↓ (P<0.01)

申請者注1) :

1500ppm群における雄のヘマトクリット値、ヘモグロビン量および白血球数の低値、雌のヘマトクリット値の高値は用量反応性に欠け、検体投与の影響ではないと考えられる。また、雌3000ppm群において白血球数の増加が認められたが軽微な変化であり、また、各臓器において骨髄など造血系への影響や、炎症性的変化が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

いずれの変動も著明なものではなく、ペルメトリン投与に起因する特記すべき変化は認められなかった。<sup>2)</sup>

尿検査；第13および26週に3000ppm投与群と対照群のラット雌雄各8匹を対象に蛋白、ブドウ糖、ケント体、潜血反応、ビリルビン、ウロビリノーゲンについて検査した。

対照群との間に有意な差は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時、全動物を対象に脳、肺、肝、腎、脾、心、精巣/卵巣、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体の各重量を測定した。

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			
投与量(ppm)		375	750	1500	3000	375	750	1500	3000
体重		99	100	102	100	98	94	99	98
脳	重量	97	100	97	101	↓94	99	97	102
	対体重比	100	100	91	100	95	105	98	105
肺	重量	89	84	88	93	99	101	106	103
	対体重比	89	82	↓79	92	100	107	107	104
肝臓	重量	97	98	106	↑123	98	98	104	↑120
	対体重比	98	98	104	↑124	100	105	106	↑124
腎臓	重量	98	105	107	↑113	98	99	96	100
	対体重比	98	104	98	↑112	100	104	98	102
下垂体	重量	↓88	94	↓88	↓90	93	103	87	99
	対体重比	↓88	94	↓82	↓91	94	109	↓88	102
甲状腺	重量	89	92	↓72	116	88	↑119	↑118	↑126
	対体重比	90	91	↓66	116	90	↑127	↑121	↑130
副腎	重量	91	91	↓87	↑112	↓86	↓83	↓88	94
	対体重比	92	90	85	↑111	↓87	↓88	↓88	95

t検定 ↑ ↓ (P<0.05)、↑ ↓ (P<0.01)

申請者注 2) :

雌 3000ppm で認められた総ビリルビンの低下は、一般的に毒性学的意義のない事が知られており、毒性影響ではないと考えられる。雌3000ppmで認められた血清コリンエステラーゼの低下は、アルブミンの低下や肝障害を示唆するGPTなどのパラメーターの変動を伴っていないことに加え、同用量群において雌雄とも同程度の肝重量の増加や病理変化を呈しているにも関わらず雄で低下が認められないため、毒性影響とは考えられなかった。雄3000ppm、雌1500、3000ppmで認められたコレステロールの高値(雄: 3000ppm: 96.5±5.11、雌: 1500ppm: 93.5±3.83、3000ppm: 88.2±3.21 mg/dL) は対照群と比較し有意な増加を示したものの、用量反応性は認められず、当該試験の対照群個別値の最高値(雄: 57-119 mg/dL、雌: 53-96 mg/dL) の範囲内に入る程度のみの変動であった。加えて、病理組織学的検査から当該群動物に肝細胞腫大が認められたものの、コレステロールの高値を支持する異常は他に認められなかったことから当該変化には毒性学的意義はないと判断した。また、その他の項目についても明確な用量反応性が認められず、ペルメトリン投与とは関連のない変化と考えられた。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

太字は投与に関連していると判断された影響を示す。

3000ppm投与群に肝重量およびその体重比の軽度の増加を認めた。腎臓では3000ppm雄にのみ有意の増加を認めたが、その変動は軽度であり、正常動物においてもこの程度の変動は認められるので、投与による影響かどうか不明である。下垂体、副腎重量にも対照群との間に有意の増減が認められたが、投与量との間に相関性は明らかでなく、特記すべき変化とはいえない。甲状腺重量では雌750ppm以上に有意の増加が認められた。しかしその変化は軽度であり、用量反応性も明らかではなく、通常正常動物においてもこの程度の変動は認められるので、偶発的な変動と思われ、投与に関連ある変化とは考え難い。その他の臓器には特記すべき変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時、全動物を対象に、主要臓器の形、色、硬さ、光沢、断面などを肉眼的に観察した。

3000ppm投与群に肝の軽度腫大がみられた。

病理組織学的検査；投与期間終了時、対照群、1500および3000ppm投与群の全動物を対象に脳、肺、肝、腎、脾、心、精巣/卵巣、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、眼、脊髄、気管、骨髄、リンパ節、食道、胃、小腸、大腸、唾液腺、膵、膀胱、前立腺/子宮について検索した。

3000ppm群の雌雄にごく軽度の肝実質細胞の肥大が認められた。

その他、検体投与による影響と考えられる変化は認められなかった。

申請者注：

雄3000ppm群で認められた腎重量の有意な増加は、血液生化学、尿検査、病理組織学的検査（後述）に腎毒性を示唆する変化が認められなかったことから、検体投与による影響を反映した変化ではないと考えられた。

また、脳および肺で認められた有意な変動は用量反応相関がなかったため、偶発的な変動と思われる、投与に関連した変化ではないと考えられた。

なお、3000ppm群で認められた肝重量の増加については、病理組織学的検査（後述）における肝実質細胞の肥大を含めて適応性変化と考えられ、血液生化学的検査において関連する毒性変化も認められなかったことから毒性学的意義はないものと考えられた。

以上のように、3000ppm投与群の雌雄において、中毒症状として過敏、振顫が認められ、また肝重量の軽度の増加および肝実質細胞の軽度の肥大が認められた以外は、いずれの項目もペルメトリンに起因する変化は認められなかった。

従ってペルメトリンの無毒性量は雌雄ともに1500ppm（雄；92.9 mg/kg/day、雌；110 mg/kg/day）であると判断する。

---

申請者注：

肝実質細胞の肥大について

「肝実質細胞の肥大」について、報告書中では「肝実質細胞の腫大」と記載されているが、「肥大」と「腫大」は同義であるため本抄録ではすべて「肝実質細胞の肥大」と表記した。また、3000ppm群で認められた肝実質細胞の肥大については、前述の通り肝重量の増加を含めて適応性変化と考えられ、血液生化学的検査において関連する毒性変化も認められなかったことから毒性学的意義はないものと考えられた。

(2) ペルメトリンの犬における3ヵ月間経口毒性試験

(資料 5-2)

試験機関：Inveresk Research International (英国)

報告書作成年：1976年

検 体：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、

投与期間：3ヵ月間(13週間) (投与開始：1975年10月15日)

投与方法：ペルメトリンをゼラチンカプセルに入れ、0、10、100、2000 mg/kgの用量で毎日1回3ヵ月間強制経口投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；毎日数回、一般状態と生死を観察した。

2000 mg/kg 投与群で毎日投与1~2時間後、一過性の軽度の振戦が観察された。

この症状は全投与期間を通じて見られた。

試験期間中、各投与群、対照群とも死亡はなかった。

体重変化；毎週一回、測定した。対照群との間に有意な差は認められなかった。

摂餌量および飲水量；毎日測定した。対照群との間に有意な差は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前および投与開始4、12週後に全動物を対象にヘモグロビン量、総赤血球数、血球容積、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、網赤血球数、総白血球数、白血球分類、血小板数について検査した。

対照群との間に有意な差は認められなかった。

血液生化学検査；投与開始前および投与開始4、12週後に、尿素窒素、血糖、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、ロイシンアミノペプチダーゼ、乳酸脱水素酵素、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸脱水素酵素、ナトリウム、カリウム、塩化物、総蛋白、アルブミン、コレステロール、蛋白電気泳動について検査した。

下表に示す通り、100 および 2000 mg/kg 投与群で投与開始 4 週後、血糖値が減少したが、その程度から、毒性学的には意味のない変化と考えられる。

性別	雄			雌			
	投与量(mg/kg)	10	100	2000	10	100	2000
血糖*		109	105	83	106	75	77

分散分析を行い、次いで t 検定

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

\*：投与開始 4 週間後の測定値

尿検査；投与開始前および投与開始 4、12 週後に pH、比重、アルブミン、ブドウ糖、ケトン体、血液、胆汁色素、ウロビリノーゲン、沈渣について検査した。

対照群との間に有意な差は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および投与開始 4、12 週後に全動物の眼を検査した。

対照群、投与群とも異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時、全動物を対象に脳、下垂体、心、肺、肝、脾、膵、胸腺、腎、甲状腺、副腎、精巣/卵巣、前立腺/子宮の各重量を測定した。

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。

投与量(mg/kg)		10	100	2000
体重		102	106	91
肝臓	重量	110	120	107
	対体重比	108	114	↑118

分散分析を行い、次いで 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 とした場合の値を表したものの。

2000 mg/kg 投与群で肝臓の対体重比重量の軽度の増加が認められたが、病理組織学的な異常が認められないことから、毒性学的には意味のない変化であると考えられる。

肉眼的病理検査；投与期間終了時、全動物を対象に、主要臓器の剖検を実施した。

2000 mg/kg 投与群の動物 2 頭の腎表面に白色斑点がみられた。

また、対照群 2 頭、10 mg/kg 投与群 6 頭、100 mg/kg 投与群 1 頭、2000 mg/kg 投与群 1 頭の小腸および大腸に粘膜下出血の局在が認められた。

これらの変化はいずれもペルメトリン投与に起因する変化ではないと考えられる。このうち、小腸および大腸に粘膜下出血については、その出現に用量相関性

はなく、床の敷材の中から木の切れはしを食べたことによるものと考えられる。

病理組織学的検査；投与期間終了時、対照および高用量群を対象に脳、下垂体、心、肺、肝、脾、膵、胸腺、腎、甲状腺、副腎、精巣／卵巣、前立腺／子宮、頸部および腸間膜リンパ節、膀胱、精巣上体、胆嚢、唾液腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、骨、骨格筋、坐骨神経、気管、食道、舌、大動脈、乳腺、皮膚について検索した。

病理組織学的検査の結果を表1に示す。

ペルメトリン投与に起因する変化は認められなかった。

以上のように、ペルメトリン 2000 mg/kg によって一過性の軽度の振戦が見られた以外は、いずれの項目もペルメトリンに起因する毒性変化は認められなかった。

従って、本試験の無毒性量は雄で 100 mg/kg/day、雌で 100 mg/kg/day であると判断する。

---

#### 申請者注

剖検で認められた腎臓の白色斑点について

剖検において 2000 mg/kg 投与群の 2 頭で腎臓に白色斑点がみられたが、いずれも本剤投与による影響ではないとされている。この理由としては次の通り考えられる。すなわち、上記動物のうち 1 頭では同部位の病理組織学的検査において回虫の仔虫の遊走がみられ、それに起因した変化であると考えられる。他の 1 頭については、腎臓の病理組織学的検査において回虫の存在を確認することはできなかったものの、同例では肝臓および腸間膜リンパにおいて回虫の仔虫が認められていることから、先の動物と同様に腎臓の白色斑点についても回虫の仔虫に起因したものと考えられる。これらのことから、腎臓で認められた同変化はいずれも自然発生的な回虫の仔虫の遊走に起因しており、ペルメトリン投与によるものではないと考えられる。



表 1 病理組織学的所見

性別		雄				雌			
		0	10	100	2000	0	10	100	2000
	投与群 (mg/kg)	0	10	100	2000	0	10	100	2000
臓器	所見\検査動物数	4	-	-	4	4	-	-	4
肺	寄生虫性肉芽腫	0	-	-	3	1	-	-	1
	充血	0	-	-	1	0	-	-	1
臓器	所見\検査動物数	4	-	-	4	4	-	-	4
肝臓	門脈周囲性単核細胞浸潤	2	-	-	0	0	-	-	1
	門脈周囲性単核細胞・好酸球浸潤	0	-	-	1	0	-	-	0
	小葉中心性単核細胞浸潤	1	-	-	0	0	-	-	1
	門脈周囲性慢性炎症	0	-	-	1	0	-	-	1
	被膜線維化	0	-	-	0	1	-	-	0
	寄生虫性肉芽腫	0	-	-	0	0	-	-	1
臓器	所見\検査動物数	4	-	-	4	4	-	-	4
腎臓	間質性好酸球浸潤	1	-	-	0	0	-	-	0
	硝子円柱	1	-	-	0	0	-	-	0
	無機物残屑、腎乳頭	1	-	-	2	2	-	-	4
	寄生虫性肉芽腫	0	-	-	1	0	-	-	0
	寄生虫性肉芽腫、被膜下	0	-	-	0	1	-	-	0
寄生虫性肉芽腫、皮質	0	-	-	0	0	-	-	1	
臓器	所見\検査動物数	4	-	-	4	4	-	-	4
腸間膜リンパ節	好酸球浸潤、髓質	0	-	-	1	0	-	-	0
	寄生虫性肉芽腫、皮膜下	0	-	-	0	0	-	-	1
	充血、皮髓境界部	0	-	-	0	1	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	4	-	-	4	4	-	-	4
胃	無機物残屑、胃底腺領域	1	-	-	1	1	-	-	0
	大型リンパ濾胞、胃底腺領域	1	-	-	0	0	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	4	-	-	4	4	-	-	4
結腸	粘膜下充血	2	-	-	0	0	-	-	0
臓器	所見\検査動物数	4	-	-	4	-	-	-	-
精巣	無精子症	1	-	-	1	-	-	-	-
	精子形成低下	0	-	-	2	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	4	-	-	4	-	-	-	-
精巣上体	過染色性核を有する細胞	1	-	-	3	-	-	-	-
	精子数の減少	1	-	-	0	-	-	-	-
	精子消失	0	-	-	2	-	-	-	-
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	4	-	-	4
卵巣	未成熟 (正常卵胞)	-	-	-	-	2	-	-	3
	未成熟 (小型卵胞)	-	-	-	-	2	-	-	0
	未成熟 (卵胞、発育初期)	-	-	-	-	0	-	-	1
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	4	-	-	4
子宮	子宮内膜腺の分泌増加	-	-	-	-	1	-	-	1

-: 該当臓器なし

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。(申請者注)

- (3) ペルメトリンのラットの肝臓における生化学的変化および微細構造変化の回復性試験  
(資料 5-3)  
試験機関：ICI 社 (英国)  
報告書作成年：1977 年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar 系雌ラット、1 群 48 匹、開始時 5 週齢

投与期間：ペルメトリン投与；4 週間、回復性；8 週間

投与方法：ペルメトリン 0 および 2500 ppm を含有させた飼料にコーン油、麦芽エキス及び水を混和させて固形に成形後、40 度以下で乾燥して調製した飼料を 4 週間摂食させた。

4 週間摂食後、各群から 12 匹を屠殺し検査を行った。残りの動物はペルメトリンの含有しない対照飼料で飼育し(回復性試験)、1 週後、4 週後および 8 週後において、それぞれ各群 12 匹の動物を屠殺し、回復性の検索を行った。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。ペルメトリン投与群の 1 動物に試験 1 週目に軽度の振顫を認めた以外は、試験期間中すべて正常であった。

体重変化；試験開始前に 1 回、試験終了時までは週 1 回、動物全例の体重を測定した。ペルメトリン投与期間中は対照群と比較して有意の体重増加抑制がみられたが、回復試験期間では体重増加量は対照群とほぼ同等になった。

摂餌量及び食餌効率；週 1 回測定した。摂餌量、食餌効率ともペルメトリン投与期間中は有意に減少したが、回復試験期間では、摂餌量は対照群と同じになった。食餌効率に関しては、対照群と比べやや上昇がみられた。

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。

投与量 (ppm)	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	249.0

血液生化学検査；試験開始前、投与開始後 2、4 週目に尾静脈から、回復期 1、4、8 週目に心臓穿刺により採血し、血漿アラニントランスアミナーゼ活性 (ALT) を測定した。

検査時期	投与期			回復期		
	0 週	2 週	4 週	1 週	4 週	8 週
ALT	102	↑ 125	101	98	108	104

分散分析 ↑ ↓ (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 とした場合の値を表したもの。

試験期間を通して、血漿アラニントランスアミナーゼ活性値にはペルメトリン投与に関連すると考えられる影響はなかった。

ミクロソーム酵素活性；

各群 8 匹のラットからの肝組織試料を、それぞれの屠殺時に分析し、肝チトクローム P-450 濃度および肝アミノピリン-N-脱メチル酵素活性 (APDM) を測定した。

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。

検査時期	投与期	回復期			
	4 週	1 週	4 週	8 週	
APDM	↑ 488	155	88	↑ 191	
P450	↑ 164	↑ 113	90	↑ 117	

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 とした場合の値を表したもの。

肝チトクローム P-450 濃度および肝アミノピリン-N-脱メチル酵素活性値はペルメトリン投与後で著しく増加したが、回復試験 1 週間後にはほとんど対照群の値にもどり、4 週後には対照群と同じレベルになった。回復期 8 週目になると、再び対照群の値を有意に上回ったが、原因は、この時点における対照群の値が他の時点の値に比べ、異常に低かったことによるものと考えられる。したがって、ペルメトリン投与と関連のある変化とは考えられない。

臓器重量；投与終了時に、全例につき、肝臓重量を測定した。  
結果を下表に示す。

検査時期		投与期		回復期	
		4週	1週	4週	8週
肝臓	重量	↑108	104	99	104
	対体重比	↑115	↑105	↑105	↑107

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とした場合の値を表したもの。

肝臓重量においては、ペルメトリン投与群は対照群に比較して有意に大きかった (p < 0.05)。

しかし、回復試験期間の1週後および8週後では、わずかに大きいものの有意差はなかった。4週後においては逆にわずかに小さかった。

対体重比重量においては、ペルメトリン投与期間終了時において対照群に比べ有意に大きかった (p < 0.01)。回復試験期間においては有意に (p < 0.05) 大きいものの、1週後には対照群の値に著しく近づいた。

肝臓重量が1週間以内に正常に戻っているにも関わらず、対体重比は回復期間を通じ対照値をやや上回っていたが、これは試験初期に発生したわずかな体重差が回復期間中もそのまま存在したために生じた現象ではないかと考えられる。

肉眼的病理検査；動物全例につき、肉眼的剖検を行った。対照動物1匹とペルメトリン投与群3匹に、投与とは関連がないと考えられる軽微な異常を認めた (下表)。

		性別		雌					
		投与期		回復期					
				4週		1週		4週	
投与量 (ppm)		0	2500	0	2500	0	2500	0	2500
臓器	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
腎臓	腎盂拡張	0	0	1	2	0	0	0	0
膀胱	肥厚、硬化	0	0	0	1	0	0	0	0
尿管	拡張、結石を含む	0	0	0	1	0	0	0	0
腎リンパ節	腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
大動脈周囲リンパ節	腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	腫大	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮頸部	腫大、クリーム様液体充満	0	0	0	0	0	0	0	1

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。(申請者注)

病理組織学的検査；肉眼的異常部位について病理組織学的検査を行った。対照動物1匹とペルメトリン投与群3匹に、投与とは関連がないと考えられる軽微な異常を認めた (次表)。

性別		雌							
		投与期		回復期					
		4週		1週		4週		8週	
投与量(ppm)		0	2500	0	2500	0	2500	0	2500
臓器	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
腎臓	片側性腎盂拡張、軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	片側性腎盂拡張、中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
	高度拡張および慢性腎盂腎炎	0	0	0	1	0	0	0	0
膀胱	慢性膀胱炎	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮頸部 および子宮	子宮内膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1

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。(申請者注)

また、全例の肝正中葉から肝組織片を採り、各群6匹の組織を電子顕微鏡を用いて観察した。

電子顕微鏡的所見(肝細胞におけるSERの定量値)を下表に示す。

群	投与量(ppm)	投与期		回復期	
		4週	1週	4週	8週
1	0(対照)	115.3	124.0	132.8	127.7
2	2500	159.0	143.2	135.7	123.0
差の平均値		43.7**	19.2**	2.8	-4.6
95%信頼性限界		±10.6	±10.6	±10.6	±10.6

1および2群の同腹仔間で算出した差を分散分析、\*\*有意差P<0.01

2500 ppmのペルメトリン投与後では滑面小胞体(SER)が増加したが、他の微細構造変化はみられなかった。滑面小胞体量は回復試験1週間後では回復を示し、4週および8週後で正常であった。

以上のことから、ペルメトリン投与による肝臓肥大は速やかに回復するものであり、毒性的に意味のない適応性変化であると結論された。

(4) ペルメトリン原体のマウス、ラットにおける亜急性吸入毒性試験

(資料 5-4)

試験機関：住友化学工業株式会社  
名古屋市立大学

報告書作成年：1976年

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR-JCL系マウス、5週齢、体重：雄26.8～33.3g 雌20.1～25.5g、  
1群雌雄各18匹  
SD-JCL系ラット、6週齢、体重：雄102～212g 雌114～162g、  
1群雌雄各14匹

曝露期間：4週間

曝露方法：脱臭ケロシンに溶解させた検体を、噴射圧1.0kg/cm<sup>2</sup>、噴射量0.28mL/分、通気量50L/分の条件下で噴射し、生じたミスト中にマウス、ラットを1日3時間、連続4週間曝露させた。対照群として脱臭ケロシンのみを曝露させた溶媒対照群および無処置対照群を設けた。

曝露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	20, 50, 100
粒子径分布 (%) ≤5 (μm)	100 (1.1μmを約50%含む)
チャンパー容積(L)	640
チャンパー内通気量(L/分)	50
曝露条件	ミスト、1日3時間4週間連続、 全身曝露

設定濃度設定根拠：

申請者注：チャンパー容積(640 L)については生データより確認した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

各群とも死亡はみられなかった。

ラット、マウスとも 100mg/m<sup>3</sup> 群において、毎日の曝露初期に興奮症状を認めたが翌朝までに消失し、4 週間の曝露期間中その程度は増強しなかった。曝露開始後約 2 週からマウスの雌雄の各群(溶媒対照群を含む)にそれぞれ 10~16 例に脱毛を認めたが、曝露期間終了後、約 2 週間でほとんど回復した。

体重変化；週に 2~3 回の頻度で測定した。雄ラット 100mg/m<sup>3</sup> 群で曝露 19 日目から体重増加抑制がみられた。

摂餌量及び食餌効率；各用量群と溶媒対照群の間に有意な差は認められなかった。

血液学的検査；4 週間曝露後、16 時間絶食し、マウスは眼窩静脈叢から、ラットは腹部下行大動脈から採血した。マウス、ラットとも各群雌雄各 10 匹を対象に赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、白血球分類につき検査した。ラットではさらに血液比重、ヘマトクリット値、赤血球沈降速度についても検査した。

溶媒対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

マウス

性別	雄			雌		
	20	50	100	20	50	100
設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	20	50	100	20	50	100
ヘモグロビン	102	↓ 93	↓ 93	99	100	103

t 検定 ↑ ↓ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として溶媒対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

ラット

性別	雄			雌		
	20	50	100	20	50	100
設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	20	50	100	20	50	100
ヘマトクリット	103	↑ 104	↑ 105	100	100	102

t 検定 ↑ ↓ (P<0.05) ↑ ↓ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として溶媒対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

マウス雄 50 及び 100mg/m<sup>3</sup> 群のヘモグロビン、ラット雄 50 及び 100mg/m<sup>3</sup> 群のヘマトクリットに溶媒対照群と比較し有意差を認めた。これらの変化はいずれ

もごく軽度であり、濃度との相関性も認められなかった。  
したがって、ペルメトリンの曝露に起因する変化とは考えられない。

血液生化学検査；血液学的検査と同時に総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G)、血糖、尿素窒素、ビリルビン、アルカリ性フォスファターゼ、ロイシンアミノペプチダーゼ、GOT、GPT、血清コリンエステラーゼ、コレステロールについて検査した。ラットではさらに尿酸、クレアチニンについても検査した。

溶媒対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

マウス

性別	雄			雌		
	20	50	100	20	50	100
設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	20	50	100	20	50	100
総蛋白	101	↓91	101	99	↑107	104
ビリルビン	111	↑143	↑150	349	138	144
血清コリンエステラーゼ	↓90	98	↑130	91	114	104

t検定 ↑ ↓ (P<0.05) ↑ ↓ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として溶媒対照群を100とした場合の値を表したものの。

ラット

性別	雄			雌		
	20	50	100	20	50	100
設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	20	50	100	20	50	100
血糖	115	114	↑121	111	94	105
尿素窒素	↑124	111	112	95	95	87
クレアチニン	↑110	↑113	↑119	100	↑108	↑107
ビリルビン	104	117	↑142	103	92	92
コレステロール	102	114	97	108	↑131	↑130
ロイシンアミノペプチダーゼ	101	95	↓87	114	↑133	↑152
血清コリンエステラーゼ	↑122	131	114	121	117	↑161

t検定 ↑ ↓ (P<0.05) ↑ ↓ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として溶媒対照群を100とした場合の値を表したものの。

マウス雄 20mg/m<sup>3</sup>群のコリンエステラーゼ活性値、50mg/m<sup>3</sup>群の総蛋白、ビリルビン、100 mg/m<sup>3</sup>群のビリルビン、コリンエステラーゼ活性値、雌 50mg/m<sup>3</sup>群の総蛋白が溶媒対照群と比較し有意差を認めた。ラットでも各群に溶媒対照群との有意



差を認めるものがあつたが、これらの変化はいずれも軽度であり、その程度からペルメトリンの曝露による影響とは考えられない。

**臓器重量** ; 4週間曝露後、マウス、ラットとも各群雌雄各10匹を対象に脳、肺、心臓、脾臓、胸腺、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、下垂体を測定した。ラットではさらに甲状腺、副腎についても測定した。

溶媒対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

マウス

性別		雄			雌		
投与量 (mg/m <sup>3</sup> )		20	50	100	20	50	100
体重		103	101	103	105	97	98
脳	重量	↑110	105	107	102	102	100
	対体重比	106	105	104	96	104	100
肺	重量	100	100	109	86	105	95
	対体重比	96	100	105	↓79	106	94
肝臓	重量	↑111	110	104	↑109	↓88	↓89
	対体重比	108	↑109	100	104	↓90	↓91
腎臓	重量	↑115	↑118	103	110	97	97
	対体重比	↑114	↑118	101	105	97	97

t検定 ↑ ↓ (P<0.05) ↑ ↓ (P<0.01)

表中の数値は変動の目安として溶媒対照群を100とした場合の値を表したものの。

ラット

性別		雄			雌		
投与量(mg/m <sup>3</sup> )		20	50	100	20	50	100
体重		95	96	↓91	98	97	100
脳	重量	98	↓95	↓↓94	99	100	104
	対体重比	103	100	103	100	104	104
脾臓	重量	98	93	↓84	105	98	105
	対体重比	100	95	90	109	100	105
胸腺	重量	80	88	↓80	93	98	98
	対体重比	83	94	89	91	100	95
肝臓	重量	96	96	93	102	102	↑109
	対体重比	102	100	103	104	105	↑109
腎臓	重量	94	94	↓89	96	101	↑108
	対体重比	99	99	97	97	103	↑108
精巣	重量	105	97	97	—	—	—
	対体重比	↑110	101	105	—	—	—
卵巢	重量	—	—	—	101	105	↑117
	対体重比	—	—	—	103	109	↑117
下垂体	重量	91	↓89	↓↓84	98	96	101
	対体重比	95	93	92	99	99	101
副腎	重量	97	108	105	89	↓88	92
	対体重比	101	113	115	91	92	92

t 検定 ↑ ↓ (P<0.05) ↑ ↓ (P<0.01) — : 対象臓器なし

表中の数値は変動の目安として溶媒対照群を100とした場合の値を表したものの。

マウス雄 20mg/m<sup>3</sup> 群の脳、肝臓、腎臓、50mg/m<sup>3</sup> 群の腎臓重量、また雌では各群の肝臓重量が、対体重比においては、肺、肝臓、腎臓が溶媒対照群と比較して有意差を認めた。

ラット雄 50mg/m<sup>3</sup> 群の脳、下垂体、100mg/m<sup>3</sup> 群の脳、脾臓、胸腺、腎臓、下垂体の重量が、また雌 50mg/m<sup>3</sup> 群の副腎、100mg/m<sup>3</sup> 群の肝臓、腎臓、卵巢の重量が、溶媒対照群と比較して有意差を認めた。体重比では、雄 20mg/m<sup>3</sup> 群の精巣、雌 100mg/m<sup>3</sup> 群の肝臓、腎臓、卵巢に有意差を認めた。

いずれの変動もごく軽度で、曝露量との相関も明らかでなく、ペルメトリンの曝露に起因する変化とは考えられない。

肉眼的病理検査；4週間暴露後、マウス、ラットとも各群雌雄各10匹を対象に主要臓器の色、硬度、断面、大きさなどを肉眼的に観察した。  
ペルメトリンの曝露に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；4週間暴露後、マウス、ラットとも各群雌雄各10匹を対象に脳、肺、心臓、脾臓、胸腺、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、下垂体、眼球、気管、膵臓、脊髄、骨髄について検索した。ラットではさらに甲状腺、副腎についても検索した。  
観察された病理組織学的所見を表1（マウス）、表2（ラット）に示す。  
ペルメトリンの曝露に起因する変化は認められなかった。

4週間暴露後の観察；曝露期間終了後、各群マウスでは8匹、ラットでは4匹を正常環境下でさらに4週間観察した。  
平均体重は順調に増加し、とくにラットの100mg/m<sup>3</sup>群では顕著な増加を示した。  
4週間後、主要臓器の肉眼的観察および臓器重量の測定を行ったが、特記すべき変化は認められなかった。  
溶媒対照群を含む全群のマウスにみられた脱毛は3～6日目から発毛し、約2週間後には、ほとんど正常動物と同程度まで回復した。

以上の結果から、中毒症状としては、マウスおよびラットの100mg/m<sup>3</sup>群で一過性の興奮が認められ、また、ラット雄の100mg/m<sup>3</sup>群で軽度の体重増加抑制が認められた以外は、いずれの項目もペルメトリンの曝露に起因する変化は認められなかった。

従って、ペルメトリン原体の無毒性量はマウス、ラットともに50mg/m<sup>3</sup>であると判断する。

表 1 病理組織学的所見 (マウス)

性別		雄				雌			
投与群 (mg/m <sup>3</sup> )		0	20	50	100	0	20	50	100
臓器	所見\検査動物数	5	10	5	10	5	10	5	10
肺	膿瘍、線維形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	巣状膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	5	10	5	10	5	10	5	10
肝臓	巣状壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	巣状過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
臓器	所見\検査動物数	5	10	5	10	5	10	5	10
脾臓	線維形成	0	0	0	0	0	1	0	0

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。(申請者注)

表 2 病理組織学的所見 (ラット)

性別		雄				雌			
投与群 (mg/m <sup>3</sup> )		0	20	50	100	0	20	50	100
臓器	所見\検査動物数	5	10	5	10	5	10	5	10
肺	膿瘍	1	0	0	1	0	0	1	2
	膿瘍、泡沫細胞浸潤	0	0	1	1	0	0	0	0
	膿瘍、気管支肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺炎、泡沫細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	出血	0	0	1	3	0	0	0	0

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。(申請者注)

## 6. 反復経口投与神経毒性

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：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar 系 BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢（体重；雄 151～184 g、雌；110～151 g）

投与期間：13 週間（90 日間）

投与方法：検体をコーンオイルに溶解後、300、1000 及び 3000 ppm の濃度で基礎飼料に混合し、90 日間にわたって自由に摂取させた。対照群にはコーンオイルを混合した基礎飼料を同様に摂取させた。検体混合飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡；少なくとも 1 日 1 回、死亡の有無を確認するとともに一般状態を観察した。

各投与群の雌雄ともに死亡例はなかった。一般状態において、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。

症状	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
不穏	0/10	0/10	0/10	10/10**	0/10	0/10	1/10	10/10**
振戦	0/10	0/10	0/10	10/10**	0/10	0/10	0/10	10/10**

対照群との有意差検定は Fisher の直接確率計算法 (片側検定) を用いた。(\*\* :  $p \leq 0.01$ )

表中の数値は [症状が認められた例数 / 観察例数] を示す。なお、太枠は検体の影響のあることを示す。

検体投与に関連した症状として、神経系に対する作用を示唆する不穏及び振戦が 3000 ppm 群の雌雄全例で投与期間中を通じて認められ、それらの発現頻度は対照群と比較して有意に増加していた。1000 ppm 群の雌 1 例では投与 70 日から 73 日の 4 日間のみ不穏が認められたが、詳細な観察及び機能検査において何ら行動変化は認められなかったことから偶発的な変化と考えられた。

詳細な症状観察；投与前、投与 1、4、8 及び 13 週に、以下の観察を実施した。

ケージ内での観察；体位、姿勢、呼吸状態、筋攣縮、振戦、痙攣  
 取り扱い時；警戒性、攻撃性、眼球突出、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、粘膜、分泌物、  
 筋緊張、取り扱い操作に対する反応、運動協調性、瞳孔径、瞳孔反射  
 オープンフィールド；常同行動、異常行動、粗毛、立毛、皮膚、活動性、探索行  
 動、異常歩行、立ち上がり、糞・尿の状態

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

症状	検査 時期	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		300	1000	3000	300	1000	3000
振戦	1 週			↑**			↑**
	4 週						↑*
	13 週						↑*
探索行動	1 週			↑**			↑**
立ち上がり回数	13 週			↓*			

対照群との有意差検定は、Kruskal-Wallis の分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett 検定 (平均順位の有差検定) を行った。

(\* :  $p \leq 0.05$ , \*\* :  $p \leq 0.01$ )

太枠は検体の影響のあることを示す。

振戦が 3000 ppm 群の雄で投与 1 週、雌で投与 1、4 及び 13 週に対照群と比べて有意に増加した。探索行動が 3000 ppm 群の雌雄で投与 1 週に対照群と比べて有意に亢進した。立ち上がり回数が 3000 ppm 群の雄で投与 13 週に対照群と比べて有意に低下した。

機能検査；詳細な症状観察時に以下の検査を実施した。

位置視覚、接近反応、触覚反応、痛覚反応、聴覚反応、空中立ち直り反射、体温、握力、着地時開脚幅、自発運動量

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		300	1000	3000	300	1000	3000
痛覚反応	1 週			↑**			
前肢握力	4 週	↓77*	92	↓74*	↓89*	94	↓84*
後肢握力	4 週	95	110	93	98	97	↓88*
着地時開脚幅	4 週	98	97	89	99	105	↑114*
	13 週	102	111	106	98	99	↑117**
自発運動量	1 週	108	108	110	125	81	↓70*

対照群との有意差検定は、Bartlett の等分散分析を行い、分散が均一の場合は一元配置分散分析を実施し、その結果、群間に有意差が認められた場合は Dunnett 検定（平均値の有意差検定）を行った。分散が不等の場合は Kruskal-Wallis の分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett 検定（平均順位の有差検定）を行った。（\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$ ）  
痛覚反応以外の項目における表中の数値は、対照群を 100 とした場合の値を示す。なお、太枠は検体の影響のあることを示す。

痛覚反応が 3000 ppm 群の雄で投与 1 週に対照群と比べて有意に亢進した。前肢握力が 300 ppm 及び 3000 ppm 群の雌雄で、後肢握力が 3000 ppm 群の雌で、投与 4 週に対照群と比べて有意に低下した。着地時開脚幅が 3000 ppm 群の雌で投与 4 週及び 13 週に対照群と比べて有意に増加した。自発運動量が 3000 ppm 群の雌で投与 1 週に対照群と比べて有意に減少した。投与 4 週に 300 ppm 及び 3000 ppm 群の雄と 300 ppm 群の雌で認められた前肢握力低下については、これらの群の同時点での筋緊張あるいは筋力に関連する項目に変化が認められなかったことから偶発的な有意差と考えられた。

体重変化；全例の体重を群分け日、投与前の機能検査実施日、投与開始日及び投与期間中毎週1回、測定した。

3000 ppm 群の雄で、投与1週から5週、及び投与7週に対照群と比較して有意な減少が認められた。

摂餌量；全例の摂餌量を投与期間中毎週1回、測定した。

3000 ppm 群の雄で投与1週に対照群と比較して有意な減少が、雌で投与12及び13週に対照群と比較して有意な増加が認められた。雌の投与12及び13週の摂餌量増加と検体投与との関連性および毒性学的意義は不明であった。

検体摂取量；摂餌量から算出した投与期間中の検体摂取量は下の通りであった。

投与量 (ppm)		300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	18.4	63.7	195
	雌	22.9	75.1	248

眼科学的検査；投与前は全例、投与13週時は対照群及び3000 ppm 群の全例について、眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体/硝子体、眼底の観察を行った。

0及び3000 ppm 群の雌雄ともに異常は認められなかった。

剖検所見；投与91日に各投与群の雌雄各5例について全身灌流固定を行った後、剖検して全身の肉眼的観察を行った。

各投与群の雌雄ともに検体に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；0及び3000 ppm 群の剖検動物の以下の臓器・組織について病理組織学的検査を実施した。末梢神経は樹脂包埋後トルイジン・ブルー染色し、その他はパラフィン包埋後ヘマトキシリン・エオジン染色した。

前脳（大脳皮質、基底核、海馬、視床、視床下部を含む）、中脳、小脳、橋、延髄、眼球（網膜を含む）、視神経、脊髄（頸膨大及び腰膨大）、脊髄神経節（頸部及び腰部）、脊髄神経前根及び後根（頸部及び腰部）、近位坐骨神経（坐骨切痕部）、近位脛骨神経（膝部）、脛骨神経の腓腹筋分岐部、腓腹筋  
各投与群の雌雄ともに検体に関連する変化は認められなかった。

以上の結果より、ペルメトリンを雌雄ラットに300、1000及び3000 ppmの濃度で90日間混餌投与したところ、検体投与に関連した変化として、3000 ppmの雌雄で振戦、不穩、探索行動亢進、雄で痛覚反応亢進及び立ち上がり回数の減少、雌で握力低下、着地時開脚幅増加



及び自発運動量減少の神経症状及び行動変化が認められた。3000 ppm の雄で摂餌量の減少及びそれに起因すると考えられる体重増加抑制が認められた。眼科学的検査、剖検、病理組織学的検査ではいずれの動物においても投与に関連した変化は認められなかった。これらのことからペルメトリンは 3000 ppm の用量において神経系機能に影響を及ぼすものその構造には変化を及ぼさないと示唆された。本試験条件下における無毒性量 (NOEL) は雄で 1000 ppm (63.7 mg/kg/day)、雌で 1000 ppm (75.1 mg/kg/day) と判断された。