

## 8. 繁殖毒性及び催奇形性

### (1) ペルメトリン原体のマウスを用いた繁殖毒性試験

(資料 8-1)

試験機関：広島大学

住友化学工業株式会社

名古屋保健衛生大学

報告書作成年：1981年

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR-SLC系マウス、1群雄20匹、雌20匹、投与開始時6週令

投与期間：P世代；交配前10週からF<sub>1b</sub>児離乳時まで、F<sub>1</sub>世代；離乳時から育成期間(10週間)を経てF<sub>2b</sub>児離乳時まで、F<sub>2</sub>世代；離乳時から育成期間(10週間)を経てF<sub>3b</sub>児離乳時まで。

投与方法：検体を300、1000、3000 ppm含有した飼料を自由に摂取させた。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率；毎日すべての動物の行動及び中毒症状を観察した。

体重；交配期間と妊娠期間を除き週1回、各動物について測定した。交尾した雌動物については妊娠18日まで毎日、分娩した雌動物については哺育1、4、7、14および21日に測定した。

摂餌量及び摂水量；育成期間中に週1回測定した。

交配及び妊娠の確認；交配は雌雄1対1で1週間同居させ、翌日の膣栓により交尾を確認し、交尾を確認した日を妊娠0日とした。

---

#### \* (申請者注)

報告書中に投与量の設定根拠は記載されていないが、本試験の結果から毒性発現量および無毒性量が得られており、投与量設定としては妥当なものであると考えられた。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾動物数、妊娠期間、生存産児数、死産児数、性比

交尾率 = (交尾した動物数 / 交配に用いた動物数) × 100

妊娠率 = (妊娠雌動物数 / 交尾した雌動物数) × 100

生後 1、4、7、14、21 日の生存児数及び児動物体重

また、帝王切開群について次の指標を検査した。

黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、胎児性比、胎児体重、  
胎児の外表及び骨格異常

血液学的検査；各世代親動物雌雄各 10 匹について第 2 産児を離乳した後に採血し、ヘモグロビン (Hgb)、赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数について検査した。

血液生化学的検査；各世代親動物雌雄各 10 匹について第 2 産児を離乳した後に採血し、血漿中の糖、尿素窒素 (BUN)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)、GOT、GPT について検査した。

臓器重量；各世代親動物雌雄各 10 匹について第 2 産児を離乳した後に屠殺し、脳、肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、下垂体、副腎重量を測定した

肉眼的病理検査；全世代の親動物については第 2 産児が離乳してから、F<sub>1a</sub>、F<sub>2a</sub>、F<sub>3a</sub> および F<sub>3b</sub> 児動物ならびに次世代の親動物として使用されなかった F<sub>1b</sub> および F<sub>2b</sub> 児動物は離乳後にそれぞれ屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

病理組織学的検査；各世代親動物雌雄各 10 匹について第 2 産児を離乳した後に屠殺し、脳、肺、心臓、脾臓、胸腺、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、下垂体、副腎、眼球、気管、胃、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、膵臓、唾液腺、脊髄、坐骨神経、骨髄、食道、膀胱、甲状腺、前立腺、子宮について病理標本作製し、対照群と 3000 ppm 群については上記の全ての臓器について、他の群では胃、小腸、大腸、膀胱を除く全ての臓器について鏡検した。

表1 試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成期(10週) 1回目交配(1週) 妊娠(3週) 出産	雌1対雄1で交配。交配は膣検で確認(妊娠0日)	症状観察(毎日) 体重、摂餌量、摂水量を毎週測定 交尾成立動物数を記録 妊娠18日まで毎日体重測定
	哺乳(3週) 離乳 休養(10日) 2回目交配(1週) 妊娠(3週)	生後4日に各同腹児数を10匹に調整(不可能ならば雌雄同数) F <sub>10</sub> 児の屠殺 (1回目交配に準ずる) 妊娠18日に妊娠雌動物の約1/3を帝王切開	妊娠率、妊娠期間を算出。 産児数(生存及び死亡)、外表異常、性別を記録 哺乳1、4、7、14、21日の母動物体重測定 生後1、4、7、14、21日の生存児数、体重を測定 F <sub>10</sub> 児の肉眼的病理検査 (1回目交配に準ずる) (1回目交配に準ずる) 帝王切開群; 黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、胎児性比、胎児体重、外表検査、骨格検査
	出産 哺乳(3週)	(F <sub>10</sub> 児哺乳期に準ずる)	自然分娩群; (1回目交配に準ずる) (F <sub>10</sub> 児哺乳期に準ずる)
	離乳	F <sub>10</sub> 離乳児から継代用の各群雄20匹、雌20匹を選抜	P世代親動物、選抜されなかったF <sub>10</sub> 離乳児の肉眼的病理検査 P世代親動物各群雌雄各10匹について血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定、病理組織学的検査
F <sub>1</sub>	育成期(10週) 1回目交配(1週) 妊娠(3週) 出産	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	哺乳(3週) 離乳 休養(10日) 2回目交配(1週) 妊娠(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	出産 哺乳(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	離乳	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
F <sub>2</sub>	育成期(10週) 1回目交配(1週) 妊娠(3週) 出産	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	哺乳(3週) 離乳 休養(10日) 2回目交配(1週) 妊娠(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	出産 哺乳(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	離乳	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	離乳	F <sub>2</sub> 世代親動物、F <sub>20</sub> 児動物の屠殺	全F <sub>20</sub> 児動物の肉眼的病理検査 その他はP世代に準ずる

結果：概要を表2に示した。

各世代の親動物の一般状態には特記すべき変化はなく、P世代育成期の雄1000 ppm以上の投与群において体重の増加抑制を、F<sub>2</sub>世代育成期の3000 ppm投与群において摂水量の減少が認められた。また、各世代の親動物について実施した血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定、肉眼的病理検査および病理組織学的検査では、1000 ppm以上の投与群に肝重量の増加を認めたほかは特記すべき変動は認められなかった。

交尾率、妊娠率、妊娠期間に検体投与による影響は認められなかった。

児動物に対しては各世代とも3000 ppm群で離乳時までの体重増加抑制を認めたほかは一般状態、生存率には検体の影響を示唆する所見は認められなかった\*。一方、帝王切開群においても黄体数、着床数、死亡胎児数、性比および生存胎児体重に特記すべき変化は認められず、胎児の外表異常、骨格異常および化骨進行に对照群と投与群間で差は認められなかった。

なお、F<sub>1</sub>世代およびF<sub>2</sub>世代の体重には統計学的に有意な差が認められたものがあったが、3000 ppm投与群の育成期間中の体重増加量(0~10週)はF<sub>1</sub>世代およびF<sub>2</sub>世代とも对照群との間で有意差がなかったことから、これらの変化は検体投与の影響ではないと考えられた。F<sub>1</sub>世代およびF<sub>2</sub>世代の1000 ppm投与群の妊娠中または哺育期間中の体重に有意な変化がみられたが、3000 ppm投与群には変化がみ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。また、育成期間中の摂餌量及び摂水量に有意な増減が散見されたが、F<sub>2</sub>世代の3000 ppm投与群の摂水量の減少以外には一定の傾向は認められなかった。血液学的検査および血液生化学的検査項目に認められた統計学的に有意な変化は、いずれもごく軽度であり、各世代で一致した変化ではなかった。また、肝臓以外の臓器重量の統計学的に有意な変化も、各世代で一致した変化ではなく、検体投与に関連しないと考えられた。

300 ppm投与群ではF<sub>2b</sub>児動物の生後4日の生存率が有意に低値、F<sub>3b</sub>児動物の生存産児数が有意に高値あったが、他の用量および世代では对照群と差がなく検体投与による影響ではないと考えられた。児動物体重については300 ppm投与群および1000 ppm投与群でも对照群と比較して統計学的に有意な差を認めたが、一定の傾向は認められず、偶発的な変化と考えられた。また、帝王切開群の生存胎児数および生存胎児体重にも对照群と比較して統計学的に有意な差が散見されたが、各世代で一致した変化ではなく、検体投与に関連しないと考えられた。

\* (申請者注)

雌の児体重において、3000 ppm群で統計学的有意差が認められたのはF<sub>2</sub>世代のみであったが、F<sub>1</sub>およびF<sub>3</sub>世代の体重も対称群に比べて低値傾向を示していた。また、雄の3000 ppm群では全ての世代で統計学的有意差をもって低値を示したことから、3000 ppm群の雌児についてもF<sub>2</sub>を含む全ての世代において検体投与の影響ありと判断した。

以上の結果より、3世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、1000 ppm 以上の投与群で親動物に体重増加抑制および肝重量の増加がみられ、3000 ppm 投与群で児動物に体重増加抑制が認められた。繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。

したがって、無毒性量は親動物に対して 300 ppm (P: 雄 69.7 mg/kg/日、雌 106 mg/kg/日、F<sub>1</sub>: 雄 70.3 mg/kg/日、雌 97.1 mg/kg/日、F<sub>2</sub>: 雄 84.3 mg/kg/日、雌 104 mg/kg/日)、児動物に対して 1000 ppm (P: 雄 255 mg/kg/日、雌 332 mg/kg/日、F<sub>1</sub>: 雄 242 mg/kg/日、雌 318 mg/kg/日、F<sub>2</sub>: 雄 268 mg/kg/日、雌 371 mg/kg/日) と判断される。繁殖性については最高投与量の 3000 ppm (P: 雄 764 mg/kg/日、雌 971 mg/kg/日、F<sub>1</sub>: 雄 688 mg/kg/日、雌 917 mg/kg/日、F<sub>2</sub>: 雄 819 mg/kg/日、雌 1080 mg/kg/日) でも影響がなかった。

表2 結果の概要

世代		親:P 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>				親:F <sub>2</sub> 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
動物数	雄	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった												
死亡	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	3	0	1	2	2	2	1	2	0	0	2	0	
親動物	育成期	雄	-	有意差なし	↓10週	↓1, 2, 7-10週 ↓3-6週	-	↑1週	↓0.5週 ↓1, 3週	↓0-2, 5週 ↓3, 4, 10週	-	↓1週 ↓0週	↓2週	↓0-2, 6, 9週 ↓3, 8, 10週
		雌	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	↓3, 4週	↓0-3, 6-10週 ↓4, 5週	↓0週	-	↓0週 ↓2週	↑4週	↓0, 1週 ↓2週
	体重	妊娠中	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	↓1回目妊娠0-11日 ↓1回目妊娠12-15日、2回目妊娠0, 1, 4-9日	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし
		哺育期	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	↓1回目哺育1日	有意差なし	-	有意差なし	↑2回目哺育4日	有意差なし
体重増加量	雄	-	有意差なし	↓0-10週	↓0-10週	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	雌	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	↓0-10週	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	↑0-10週	
摂餌量	雄	-	↓8週	↑5週	↑5週	-	有意差なし	↑5週	↓1週	-	有意差なし	↓4週	↓4, 5週	
	雌	-	↑10週	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	↑7週	↑3, 5週	
摂水量	雄	-	有意差なし	有意差なし	↑10週	-	↓7週	有意差なし	有意差なし	-	↓1週	↓1, 7週	↓1, 3, 4週	
	雌	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	↓5週	↓5週	-	有意差なし	有意差なし	↓2, 5週 ↓3, 6週	
検体	雄	-	69.7	255	764	-	70.3	242	688	-	84.3	268	819	
	雌	-	106	332	971	-	97.1	318	917	-	104	371	1080	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。斜線：検査せず。-：対照群対照群との有意差の検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↑: P < 0.01)

Student の t 検定：体重、摂餌量、摂水量

(つづく)

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親:P 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>				親:F <sub>2</sub> 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
動物数	雄	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
血液学的検査	Hgb	雄 15.0	14.3	14.4	14.6	13.7	14.6	13.9	13.4	14.7	15.0	14.4	13.1 ↓	
	総白血球数	雄	53.7	40.5 ↓	39.9 ↓	48.0	27.4	34.7	32.5	22.1	54.3	48.7	36.0 ↓	38.9 ↓
		雌	76.9	73.1	69.9	68.0	40.5	34.1	35.6	29.8 ↓	42.5	40.8	52.3	66.9 ↑
	リンパ球	雄 74.7	/			77.5	75.8	/			84.8 ↑	73.2	/	
	好中球	雄 24.6	/			21.7	23.6	/			14.8 ↓	26.2	/	
	単球	雌 0.80	/			0.33	0.10	/			0.10	1.60	/	
	血小板数	雄 84.1	82.5	83.1	64.7	142	151	126	133	61.5	52.6	47.8 ↓	58.2	
血液生化学的検査	血糖	雄	205	222	251 ↑	197	150	130	165	177	73.0	57.9	71.7	66.1
		雌	110	88.6 ↓	106	110	143	127	120	130	54.4	74.2	87.2	82.7
	BUN	雌 21.4	18.4	19.0	18.6	27.7	29.4	22.3	21.2 ↓	23.6	24.8	26.2	30.5 ↑	
	ALP	雌 43.4	46.8	35.2	33.7 ↓	39.3	37.8	40.9	42.3	42.2	41.1	32.5 ↓	37.7	
	GOT	雄	77.2	74.9	74.3	83.1	95.8	124	77.6	68.0 ↓	65.0	75.9	54.0	71.0
		雌	130	105	60.7 ↓	49.3 ↓	118	144	179	91.4	101	101	122	105
	GPT	雄	37.2	35.2	29.3	27.7	25.7	26.6	24.4	30.6	26.9	44.7 ↑	27.6	32.6
雌		44.3	42.2	21.0 ↓	18.9 ↓	30.4	37.7	42.8	24.3	27.5	41.2	48.2 ↑	44.4 ↑	
臓器重量	脳(g)	雄	0.48	0.48	0.48	0.49	0.60	0.58	0.52 ↓	0.51 ↓	0.49	0.50	0.50	0.45 ↓
		雌	0.46	0.48	0.49	0.50 ↑	0.52	0.52	0.53	0.53	0.49	0.52	0.51	0.48
	脳(g%)	雄	0.98	1.07	0.97	1.14 ↑	1.26	1.24	1.01 ↓	1.05 ↓	1.09	1.20	1.22	1.20
		雌	1.26	1.24	1.14	1.20	1.28	1.31	1.49 ↑	1.29	1.38	1.49	1.53 ↑	1.40
	肺(g)	雄	0.24	0.25	0.25	0.24	0.29	0.29	0.28	0.25 ↓	0.29	0.29	0.26	0.27
		雌	0.23	0.22	0.23	0.24	0.28	0.25	0.24 ↓	0.27	0.24	0.25	0.30 ↑	0.25
	肺(g%)	雄	0.49	0.55	0.50	0.55 ↑	0.61	0.61	0.54	0.51	0.63	0.69	0.64	0.71
		雌	0.63	0.55 ↓	0.54 ↓	0.59	0.68	0.62	0.66	0.66	0.66	0.72	0.91 ↑	0.73
	心臓(g)	雄	0.19	0.20	0.20	0.20	0.24	0.25	0.21 ↓	0.22 ↓	0.20	0.21	0.20	0.18 ↓
		雌	0.16	0.17	0.18 ↑	0.19 ↑	0.18	0.18	0.17	0.18	0.15	0.15	0.14	0.15
	心臓(g%)	雄	0.39	0.45	0.41	0.47 ↑	0.51	0.53	0.42 ↓	0.45	0.44	0.57 ↑	0.49	0.48
		雌	0.42	0.44	0.42	0.45	0.44	0.44	0.46	0.44	0.41	0.42	0.42	0.45
	脾臓(g)	雄	0.11	0.11	0.12	0.11	0.12	0.13	0.10	0.14	0.10	0.10	0.09	0.09
		雌	0.13	0.13	0.14	0.14	0.17	0.13	0.11 ↓	0.13	0.11	0.12	0.11	0.12
脾臓(g%)	雄	0.21	0.24	0.24	0.25	0.26	0.27	0.20	0.31	0.22	0.25	0.21	0.22	
	雌	0.35	0.34	0.32	0.34	0.41	0.31	0.31	0.32	0.31	0.35	0.33	0.36	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。斜線：検査せず。  
 対照群との有意差の検定 (↑ : P < 0.05, ↓ ↑ : P < 0.01)  
 Student の t 検定：血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量

(つづく)

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親:P 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>				親:F <sub>2</sub> 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
動物数	雄	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
臓器重量	肝臓	雄	1.96	2.32	2.36	2.24	2.07	2.17	2.06	2.41	1.82	1.64	1.82	1.91
		雌	1.62	1.66	1.93↑	2.14↑	1.75	1.65	1.57	2.03↑	1.29	1.35	1.36	1.66↑
	肝臓 (g%)	雄	3.96	4.87↑	4.62↑	5.20↑	4.29	4.50	3.99	4.82↑	3.95	3.96	4.38↑	5.01↑
		雌	4.36	4.26	4.47	5.15↑	4.24	3.99	4.33	4.91↑	3.57	3.86	4.04↑	4.85↑
	腎臓	雄	0.74	0.76	0.74	0.72	0.93	0.87	0.79↓	0.72↓	0.77	0.84	0.79	0.61↓
		雌	0.46	0.49	0.51	0.53↑	0.52	0.52	0.49	0.53	0.40	0.41	0.40	0.42
	腎臓 (g%)	雄	1.51	1.70	1.48	1.68	1.96	1.84	1.54↓	1.47↓	1.73	2.04	1.90	1.62
		雌	1.25	1.27	1.18	1.27	1.25	1.27	1.36	1.28	1.12	1.18	1.22	1.23↑
	精巣 (g)	雄	0.26	0.25	0.26	0.24	0.31	0.30	0.23↓	0.26↓	0.26	0.24	0.24↓	0.19↓
		雌	0.53	0.55	0.52	0.56	0.66	0.63	0.45↓	0.53↓	0.58	0.59	0.57	0.51
	精巣 (g%)	雄	17.1	17.5	17.3	16.6	21.1	20.2	18.9	21.9	22.1	21.2	17.0	21.5
		雌	46.3	44.9	40.5	39.6↓	51.1	50.2	52.3	53.4	60.9	59.8	51.2	62.0
	副腎 (g)	雄	6.30	6.36	6.03	6.36	7.01	7.90	7.24	8.01	7.47	7.56	7.75	7.72
		雌	12.3	12.6	12.2	12.1	12.3	13.9	11.7	12.4	14.0	13.8	15.1	14.2
	副腎 (mg%)	雄	13.0	14.2	12.1	14.8	14.9	16.7	14.1	16.2	16.5	18.3	18.8	20.6↑
		雌	33.5	32.3	28.6↓	29.1↓	29.6	33.4	32.7	29.9	39.0	39.5	42.1	42.1
肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常は認められなかった												
病理組織学的検査		検体投与に起因する異常は認められなかった												
交尾率 (%)	雄	a	90	90	95	100	100	95	100	100	95	100	100	100
		b	94	85	100	89	79	85	100	90	95	100	100	100
	雌	a	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
		b	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
妊娠率	a	85	80	90	83	100	75	95	90	90	80	95	100	
	b	88	95	74	94	100	78	100	89	75	60	83	95	
妊娠期間	a	19.2	19.5	19.3	19.2	19.1	19.1	19.2	19.1	19.1	19.3	19.3	19.1	
	b	19.2	19.9	19.6	19.8	19.5	19.4	19.2	19.1	19.6	19.4	20.0	19.7	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。  
 対照群との有意差の検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑↑: P < 0.01)  
 Student の t 検定: 臓器重量       $\chi^2$  検定: 交尾率、妊娠率

\* (申請者注)  
 妊娠期間は申請者側で平均値を算出したものである。



(つづく)

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親:P 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>				親:F <sub>2</sub> 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>					
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000		
児動物	平均生存産児数	a	9.3	9.9	9.8	9.5	10.1	9.5	9.5	9.6	10.1	8.6	8.7	9.1	
		b	10.8	9.4	13.0	10.5	10.5	8.5	9.9	10.5	7.2	10.5↑	9.3	8.5	
	死産児数	a	3	7	5	4	2	5	10	3	1	4	24	5	
		b	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	2	2	
	生存率 (%)	生後4日	a	89.4	89.1	95.0	93.1	85.1	74.3	74.0	97.2	77.5	84.7	67.1	94.4
			b	94.5	93.9	96.2	82.4	95.0	62.1↓	68.2	87.5	98.1	83.7	97.5	100
		離乳時	a	93.1	91.4	99.3	98.6	98.8	88.6	100	94.0	92.2	97.7	87.4	82.9
			b	98.9	100	100	100	99.0	100	87.5	95.6	85.2	80.2	90.0	84.4
	性比 雄/雌	a	0.92	1.30	1.01	1.01	1.24	0.91	1.09	0.95	1.05	1.11	1.07	1.15	
		b	0.76	1.42	0.79	1.27	1.14	1.50	0.76	0.91	1.10	1.27	1.21	1.38	
	雄体重 (g)	生後1日	a	1.7	1.7	1.7	1.7	1.6	1.6	1.7	1.6	1.5	1.6	1.6	1.6↑
			b	1.7	1.8	1.7	1.7	1.8	1.7	1.7	1.7	1.8	1.6	1.9	1.8
		生後4日	a	2.7	2.6	2.7	2.6	2.6	2.5	2.7	2.6	2.1	2.4	2.2	2.1
			b	2.5	2.9	2.5	2.6	2.9	2.5	2.6	2.4↓	2.7	2.2	3.0	2.6
		生後7日	a	4.5	4.4	4.3	4.1	4.2	4.1	4.4	4.0	3.2	3.6↑	3.3	3.1
			b	4.2	4.8	4.2	4.3	4.8	4.4	4.7	3.8↓	4.0	3.6	4.6	3.9
		生後14日	a	7.5	7.4	7.3	6.7	7.0	6.8	7.1	6.1↓	5.5	6.1	6.0	5.6
			b	7.4	8.5	7.2	7.0	7.4	7.3	7.3	6.1↓	7.1	6.1↓	7.0	5.6↓
		生後21日	a	12.0	11.2	11.0	9.7↓	10.2	10.5	10.7	9.0	7.6	8.7	8.1	7.3
			b	12.1	13.4	11.5	10.2	12.1	11.3	11.1	9.6↓	10.4	7.9↓	9.9	7.7
離乳時増加量		a	10.3	9.5	9.2	8.1↓	8.6	8.9	9.0	7.4	6.1	7.0	6.5	5.7	
		b	10.5	11.6	9.8	8.5↓	10.3	9.6	9.3	8.0↓	8.6	6.3↓	8.0	5.9↓	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。  
 対照群との有意差の検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↑↑: P < 0.01)  
 χ<sup>2</sup>検定: 生存率、性比  
 順位和検定: 平均生存産児数、平均死産児数、児動物体重

(つづく)

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親:P 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>				親:F <sub>2</sub> 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
児動物	生後1日	a	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.5	1.5	1.6	1.4	1.6↑	1.5	1.6↑
		b	1.6	1.6	1.6	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6↓	1.7	1.5	1.7	1.7
	生後4日	a	2.7	2.5	2.6	2.7	2.5	2.4	2.6	2.6	2.0	2.3↑	2.1	2.1
		b	2.5	2.6	2.5	2.6	2.7	2.4	2.6	2.3↓	2.7	2.1	2.9	2.5
	生後7日	a	4.5	4.3	4.3	4.2	4.3	3.9	4.2	4.0	3.0	3.6↑	3.3	3.2
		b	4.3	4.4	4.2	4.4	4.5	4.1	4.7	3.8↓	4.1	3.5	4.5	3.8
	生後14日	a	7.6	7.5	7.3	6.8	7.2	6.9	6.8	6.1↓	5.3	6.3↑	6.2↑	5.5
		b	7.5	8.1	7.3	7.1	7.3	7.0	7.5	6.0↓	6.8	5.8	6.5	5.7
	生後21日	a	11.2	10.9	10.7	9.8	10.5	10.5	9.7	8.8↓	7.5	8.5	8.4	7.3
		b	12.1	12.5	11.5	10.5	11.4	10.3	11.9	9.1↓	9.1	8.1	9.8	7.9
	離乳時増加量	a	9.6	9.3	9.1	8.1	9.0	9.0	8.1	7.2↓	6.0	6.9	6.9	5.7
		b	10.5	10.9	9.9	8.7	9.7	8.7	10.2	7.6↓	7.5	6.6	8.0	6.2
	外表異常		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常は認められなかった											
帝王切開親動物	妊娠中体重変化	—	↑妊娠15, 16, 18日 ↑妊娠17日	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	↓妊娠7, 10, 13, 15日	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	検査親動物数	6	10	5	8	8	4	7	6	6	4	5	8	
	平均黄体数	13.8	15.0	15.6	13.8	14.4	12.3	13.0	14.3	14.5	13.5	15.2	14.0	
	平均着床数	10.0	14.1	12.6	12.9	13.6	9.8	11.7	13.0	13.2	11.3	13.0	12.8	
	死亡胎児%	17.5	14.2	13.3	20.0	17.1	20.9	12.5	17.2	24.5	11.8	11.1	13.4	
	平均生存胎児数	雄	3.7	6.0	6.0	5.8	5.8	5.3	5.0	4.2	4.8	6.5	5.8	5.1
雌	4.8	6.2	5.0	4.5	5.5	2.5↓	5.1	6.7	5.0	3.5	5.6	6.0		

太枠は検体の投与による影響であることを示す。—: 対照群  
対照群との有意差の検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↑: P < 0.01)

Student の t 検定: 体重

χ<sup>2</sup>検定: 外表異常

順位和検定: 黄体数、着床数、死亡胎児率、生存胎児数、児動物体重

(つづく)

表2 結果の概要 (つづき)

世代		親:P 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>				親:F <sub>2</sub> 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>			
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
体重	雄	1.25	1.19	1.22	1.27	1.16	1.21	1.31 ↑	1.23	1.04	1.18	1.03	1.27 ↑
	雌	1.22	1.12	1.19	1.24	1.11	1.08	1.26 ↑	1.20	0.99	1.10	1.02	1.24 ↑
外表異常 (%)													
口蓋裂		1.9	0	0	1.3	1.3	0	0	1.9	0	0	0	2.1
検査動物数		51	122	55	82	90	31	71	65	59	40	57	89
骨格変異 (%)													
椎骨分離・分岐		6.94	1.48	1.82	1.25	0.96	0	0	7.06	1.85	14.8	3.67	4.02
頸肋		0	0	0	0	1.79	2.50	1.19	16.93	8.72	0	1.67	12.5
14 肋骨		17.6	23.9	25.7	27.9	31.0	44.7	28.2	25.0	19.0	30.5	30.6	26.9
仙椎前椎骨数 27		0	0	0	0	0	2.78	0	0	0	0	0	0
胸骨分節過剰		1.39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.39
胸骨分節非対称		0	0.77	0	1.04	0	0	1.59	0	3.03	0	1.82	0
胎児	骨格												
	検査												
F <sub>1a</sub>	化骨遅延 (%)												
F <sub>2a</sub>	後頭上骨分離	0	0	0	0	0	5.00	0	0	3.18	0	0	0
F <sub>3a</sub>	胸骨分節分離	7.93	12.6	8.57	7.51	5.32	13.6	6.26	12.5	13.3	8.35	7.15	8.39
	胸骨分節小	1.85	7.54	2.86	8.84	27.4	3.58	2.38	6.16	19.3	19.6	21.7	10.6
	第2 胸骨分節未化骨	0	0	0	0	2.21	8.58	0	0	0	0	0	0
	第4 胸骨分節未化骨	0	0	0	0	2.21	8.58	0	0	1.52	0	0	0
	第5 胸骨分節未化骨	1.85	1.55	1.82	0	4.56	15.7	1.79	1.11	9.40	0	13.7	0
	第6 胸骨分節未化骨	0	0	0	0	2.21	5.00	0	0	3.18	0	0	0
骨格奇形 (%)													
肋骨分離		0	0	0	1.25	1.25	0	0	0	0	0	0	0
肋骨癒合		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↑: P < 0.01)

順位和検定: 胎児体重

χ<sup>2</sup>検定: 外表異常、骨格検査

(2) ペルメトリン原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 8-2)

試験機関: Bio/dynamics Inc. (米国)

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: Long-Evans 系ラット、1 群雄 12 匹、雌 24 匹 (P および  $F_1$  世代の交配に用いた動物数は 1 群雄 10 匹、雌 20 匹)、投与開始時 6~7 週令

投与期間: P 世代; 交配前 8 週から  $F_{1b}$  児の離乳時まで、 $F_1$  世代; 離乳時から育成期間 (10 週間) を経て  $F_{2b}$  児離乳時まで、 $F_2$  世代; 離乳時から育成期間 (12 週間) を経て  $F_{3c}$  児離乳時まで。

(1975 年 10 月 15 日~1977 年 10 月 4 日)

投与方法: 検体を 20、100 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。また、対照群には基礎飼料のみを摂取させた。

[投与量設定根拠]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



結果：概要を表2に示した。

親動物に対しては、いずれの世代においても、一般状態、体重、摂餌量および肉眼的病理検査などに検体投与の影響は認められなかった。また、児動物の生存率や体重にも検体投与の影響はなかった。

繁殖能に関しては、交尾率、妊娠率、授胎率および妊娠期間のいずれにも、検体投与に起因する影響は認められなかった。

なお、育成期間中の体重および摂餌量、ならびに母動物の体重で一過性にみられた有意な差は、より高用量あるいは世代を越えて認められていないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。また、雄の20 ppm投与群の総白血球数は対照群に比して有意に低値であったが、100 ppm投与群では有意差がなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。児動物生存率については対照群と投与群の間に統計的有意差が散見され、F<sub>2b</sub>児動物の100 ppm投与群では生後4日体重が有意に増加したが、いずれも一貫した変化ではなく、検体投与による影響ではないと考えられた。

以上の結果より、3世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、100 ppmでも、親動物および児動物の一般毒性ならびに繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物に対して100 ppm (P: 雄 10.033 mg/kg/日、雌 10.503 mg/kg/日、F<sub>1</sub>: 雄 9.732 mg/kg/日、雌 10.771 mg/kg/日、F<sub>2</sub>: 雄 9.067 mg/kg/日、雌 10.000 mg/kg/日) と判断される。繁殖性については最高投与量の100 ppm (P: 雄 10.033 mg/kg/日、雌 10.503 mg/kg/日、F<sub>1</sub>: 雄 9.732 mg/kg/日、雌 10.771 mg/kg/日、F<sub>2</sub>: 雄 9.067 mg/kg/日、雌 10.000 mg/kg/日) でも影響がなかった。

表 2 結果の概要

世代		親 : P 児 : F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>			親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>			親 : F <sub>2</sub> 児 : F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub> , F <sub>3c</sub>			
投与量 (ppm)		0	20	100	0	20	100	0	20	100	
動物数	雄	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
一般状態		検体投与に起因する異常は認められなかった									
死亡	雄	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
	雌	0	0	2	0	1	1	1	0	1	
体重 変化	育成期	雄	—	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	↑1, 7, 12週 ↑2週
		雌	—	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	—	↓12週	↑1週
	妊娠中	—	有意差なし	↓2回目 妊娠6日	—	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	
	哺育期	—	有意差なし	有意差なし	—	↓1回目 哺育14日	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	
摂餌量 (育成期)	雄	—	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	
	雌	—	↑1, 8週	有意差なし	—	↓5週 ↓10週	↓10週	—	↓2週	有意差なし	
検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg/day)	雄	—	1.978	10.033	—	1.999	9.732	—	1.920	9.067	
	雌	—	2.178	10.503	—	2.141	10.771	—	2.140	10.000	
血液学的検査 : 雄 総白血球数 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		/						16.8	13.4 ↓	14.9	
肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常は認められなかった									
交尾率 (%) <sup>b</sup>	雄	a	100	100	100	100	100	100	100	100	100
		b	100	100	100	100	100	100	100	91.7	100
		c	/						90.9	75.0	100
	雌	a	85	85	95	100	95	95	100	95.8	95.8
		b	100	95	95	90	95	95	100	90.9	95.2
		c	/						83.3	73.7	100

斜線 : 検査せず。— : 対照群。

a : P 世代は育成期 1、4、8 週目、F<sub>1</sub> 世代は育成期 2、5、10 週目、F<sub>2</sub> 世代は育成期 2、7、12 週目の検体摂取量を平均した。

b : P 世代および F<sub>1</sub> 世代の交配に関しては、全動物ではなく、雄 10 例、雌 20 例を用いた結果である。

対照群との有意差の検定 (↓↑ : P < 0.05、↓↑ : P < 0.01)

t 検定 : 体重、摂餌量、血液学的検査

χ<sup>2</sup> 検定 : 交尾率

(つづく)



表2 結果の概要 (つづき)

世代		親:P 児:F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>			親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>			親:F <sub>2</sub> 児:F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub> , F <sub>3c</sub>			
投与量 (ppm)		0	20	100	0	20	100	0	20	100	
親動物	妊娠率	a	82.4	88.2	78.9	75.0	78.9	78.9	91.7	95.7	87.0
		b	90.0	73.7	84.2	72.2	68.4	89.5	38.1	30.0	65.0
		c	/			/			33.3	35.7	55.6
	授胎率	a	90.0	100	100	100	100	90.0	100	100	100
		b	100	90.0	100	90.0	90.0	100	50.0	54.5	75.0
		c	/			/			40.0	44.4	66.7
	妊娠期間	a	22.3	22.2	22.1	22.2	22.6	22.4	22.6	22.4	22.5
		b	22.2	22.6	22.3	22.3	22.5	22.4	22.5	22.0	22.2
		c	/			/			22.5	22.3	22.6
児動物	平均生存産児数	a	10.4	9.5	9.5	10.8	9.1	10.9	9.6	11.1	10.9
		b	8.8	9.7	10.5	10.3	8.5	9.7	6.1	10.0	9.9
		c	/			/			10.6	9.0	9.2
	平均死産児数	a	1.0	0.3	0.3	0.4	0.9	0.4	0.3	0.2	0.7
		b	0.8	0.8	0.1	0.5	1.0	0.2	0.5	1.0	0.2
		c	/			/			0.2	0.6	0.0
外表異常		検体投与に起因する異常は認められなかった									
生存率 (%)	出産時	a	91.3	97.3 ↑	97.2	96.4	90.7	96.4	96.8	98.3	94.4
		b	91.9	92.5	99.4 ↑	95.0	89.4	98.2	92.5	95.2	98.5
		c	/			/			98.1	93.8	100
	生後 0~4日	a	85.6	95.1 ↑	86.2	96.3	96.3	97.5	90.1	95.3	93.1
		b	96.2	94.1	97.5	96.3	85.5 ↓	95.8	91.8	75.0 ↓	94.6
		c	/			/			100	100	96.7
	生後 4~14日	a	100	100	100	100	99.2	98.5	89.2	89.2	77.7 ↓
		b	76.6	83.3	96.4	96.4	97.8	97.9	95.1	97.4	95.2
		c	/			/			97.9	100	98.7
	生後 14~21日	a	98.3	99.2	100	99.3	99.2	100	98.0	99.4	99.3
		b	100	100	99.2	100	100	99.3	100	100	100
		c	/			/			100	100	98.7

斜線：検査せず。

c：児数の調整前、d：児数の調整後

対照群との有意差の検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑↑: P < 0.01)

Studentのt検定：妊娠期間、平均生存産児数、平均死産児数

χ<sup>2</sup>検定：妊娠率、授胎率、生存率

(つづ)

表 2 結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>			親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>			親 : F <sub>2</sub> 児 : F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub> , F <sub>3c</sub>				
投与量 (ppm)		0	20	100	0	20	100	0	20	100		
児 動 物	離乳時性比	a	0.96	0.64	0.92	1.09	1.11	1.19	0.92	1.17	1.37	
		b	0.77	1.00	1.08	1.12	1.00	1.25	0.95	1.05	1.11	
		c	斜線			斜線			0.74	0.80	0.90	
	体 重 (g)	出産時	a	5.8	5.9	6.1	6.1	6.2	6.2	6.1	6.1	6.2
			b	6.1	5.9	6.0	6.0	6.0	6.4	5.9	5.8	5.9
			c	斜線			斜線			5.9	5.9	6.4
		生後 4 <sup>日</sup>	a	9.9	9.6	9.8	9.3	9.7	9.9	8.7	8.6	8.8
			b	9.5	9.0	9.3	8.9	9.4	10.1 ↑	9.1	9.6	9.2
			c	斜線			斜線			9.0	9.4	9.8
		生後 14 日	a	斜線			25.9	25.5	27.1	26.9	25.6	26.3
			b	28.4	28.5	26.6	27.2	26.8	28.4	24.6	28.1	26.0
			c	斜線			斜線			25.3	26.0	24.7
	生後 21 日	a	37.8	37.2	35.3	38.9	37.6	41.7	40.7	40.8	41.7	
		b	41.1	39.8	37.1	40.1	39.4	41.3	37.4	41.2	39.1	
		c	斜線			斜線			37.9	40.4	39.0	
	一般症状		検体投与に起因する異常は認められなかった									
	肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常は認められなかった									
	眼科学的検査 (F <sub>3c</sub> )		斜線						検体投与に起因する異常は認められなかった			

斜線 : 検査せず。

c : 児数の調整前

対照群との有意差の検定 (↓↑ : P < 0.05, ↓↓ : P < 0.01)

Student の t 検定 : 体重

χ<sup>2</sup>検定 : 性比

(3) ペルメトリン原体のマウスにおける催奇形性試験

(資料 8-3)

試験機関：愛知県立心身障害者コロニー発達障害研究所

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系妊娠マウス（12週齢以上）

1群 27～32匹（帝王切開群；1群 17～22匹、自然分娩群；1群 10匹）

投与期間：妊娠7～12日の6日間

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、15、50および150mg/kgの投与レベルで妊娠7日から妊娠12日\*）までの6日間、毎日1回経口投与した。

なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

\*）墮栓を認めた日を妊娠0日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

帝王切開群

母動物：体重を妊娠0日と投与開始日から妊娠末期まで毎日測定し、一般状態を投与開始日から妊娠末期まで毎日観察した。妊娠18日に頸椎脱臼にて安楽死させ、直ちに開腹して着床数、生存胎児数および死亡胎児数を調べた。

生存胎児：体重測定、性別および外表異常の観察を行った。全胎児について骨格標本作製して骨化進行状態および骨格異常の有無を検査した。

自然分娩群

母動物：体重を妊娠0日と投与開始日から妊娠末期まで毎日測定し、一般状態を投与開始日から妊娠末期まで毎日観察した。自然分娩後は一般状態および哺育状態を毎日観察し、3週間の哺乳後に頸椎脱臼にて安楽死させ、子宮の着床痕数を観察し、分娩児数と対比した。

新生児：産児数、生存児数、生存児の性別および外表異常の有無の観察、体重測定を行った。哺育期間中には、一般状態および発育分化状態を観察し、体重を週1回測定した。生後6週齢に安楽死させて、剖検および主要臓器（脳、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣）の重量を測定した。

結果：概要を次頁の表に示した。

母動物；体重は対照群と投与群との間に差がなく、中毒症状も認めなかった。また、妊娠維持、妊娠期間、分娩率、分娩後の哺育状態に検体投与の影響は認められなかった。

胎児；平均着床数、生存胎児数、性比及び生存胎児体重には群間で差を認めなかった。外表異常および骨格異常の発生頻度には検体投与の影響は認められなかった。

新生児；体重、生存率、生後分化の時期、一般行動には変化はみられず、6週齢における剖検、臓器重量及びその体重比にも検体投与の影響は認められなかった\*。

以上の結果より、本剤を妊娠7～12日に150 mg/kg/dayの用量で経口投与したところ、いずれの検査項目においても母動物、胎児及び新生児に対して検体投与の影響が認められなかったことから、母動物、胎児・新生児に対する無毒性量は150 mg/kg/dayであると考えられた。また、最高投与量の150 mg/kg/dayにおいて、催奇形性は認められなかった。

---

\*（申請者注）

新生児の臓器重量の測定において、雌の150 mg/kg群で肝臓および腎臓重量が低値を示したが、雄動物では有意差は認められなかったこと、さらに、900 mg/kg相当(3000 ppm)まで投与したマウス繁殖性試験において、親動物の肝臓および腎臓重量は逆に高値を示していることから、催奇形性試験における重量の低下は偶発的なものと考えられた。

結果の概要

投与量 (mg/kg)		対照群	15	50	150		
1群当たり動物数		22	20	18	17		
親動物	一般状態	異常なし					
	死亡数	0	0	0	0		
	体重	—	有意差なし	↑妊娠 7、9、10、11、15日	↑妊娠 11日		
	着床所見	検査母動物数	22	20	18	17	
		平均着床数	12.6	12.0	13.1	13.0	
		平均生存胎児数	雄	5.95	6.35	6.06	5.76
			雌	5.95	3.90	5.83	6.59
	胎児死亡率 (%)	6.56	13.7	10.6	4.75		
	生存胎児体重	雄	1.45	1.46	1.44	1.50	
		雌	1.39	1.41	1.41	1.45	
外表検査胎児数	262	205	214	210			
眼瞼開存	1	3	1	2			
口蓋裂	1	2	0	4			
曲尾	2	0	0	0			
眼瞼開存/口蓋裂	0	1	0	0			
眼瞼開存/口蓋裂/脳ヘルニア	0	2	0	0			
眼瞼開存/脳ヘルニア	0	0	0	1			
眼瞼開存/小頭症/短尾	0	0	0	1			
骨格検査胎児数	262	205	214	210			
骨格変異 (%) <sup>a)</sup> :							
脊椎骨の分離/分裂	34 (11.8)	19 (8.81)	8 (3.20)	13 (5.89)			
頸肋	34 (12.4)	25 (10.8)	15 (5.84)	22 (9.71)			
14 肋骨	71 (27.3)	62 (30.6)	65 (31.8)	80 (36.5)			
仙椎前椎骨数 25	1 (0.57)	0	2 (0.69)	1 (0.45)			
仙椎前椎骨数 27	0	1 (0.50)	0	0			
胸骨分節癒合	0	2 (1.00)	0	1 (0.37)			
胸骨分節異常骨化	32 (16.0)	24 (11.0)	15 (7.06)	21 (0.40)			
胸骨分節非対称	5 (1.63)	8 (4.08)	3 (1.28)	3 (1.19)			
上後頭骨分離	0	1 (0.36)	0	0			
胸骨分節分離	5 (1.60)	3 (1.61)	3 (1.51)	4 (1.79)			
胸骨分節小	8 (2.95)	1 (0.42)	1 (0.35)	1 (0.45)			
第2 胸骨分節未骨化	0	0	0	1 (0.45)			
第4 胸骨分節未骨化	0	0	0	1 (0.45)			
第5 胸骨分節未骨化	0	0	0	1 (0.45)			
第6 胸骨分節未骨化	0	0	0	1 (0.45)			
骨格奇形 (%) <sup>a)</sup> :							
腰椎体分離/癒合	0	1 (0.50)	0	0			
肋骨分離	0	0	1 (0.43)	0			
上後頭骨未骨化	0	0	0	1 (0.45)			
肋骨癒合	0	0	0	1 (0.45)			

帝王切開群

胎児動物

		投与量 (mg/kg)	対照群	15	50	150			
		1群当たり動物数	10	10	10	10			
親動物	一般状態		異常なし						
	死亡数		0	0	0	0			
	体重		—	有意差なし	↑妊娠9日、 ↑分娩後0週	↓妊娠11日 ↓妊娠12、14日			
	繁殖に 対する 影響	検査母動物数	10	10	10	10			
		妊娠期間	19.0	18.9	18.9	19.0			
		平均着床数	12.5	12.4	12.5	13.3			
		平均産児数	11.8	11.8	11.4	11.7			
		分娩率 (%)	94.2	92.0	92.3	89.1			
	死亡児数		0	0	1	3			
	自然分娩群	平均生存産児数		11.8	11.8	11.3	11.4		
性比 (雄/雌)		55/63	77/41	54/59	59/55				
一般状態		異常なし							
発育分化状態		異常なし							
平均 体重 (g)		生後0日	雄	1.66	1.68	1.72	1.62		
			雌	1.58	1.63	1.64	1.56		
		生後21日	雄	11.2	10.3	11.1	9.96		
			雌	10.6	10.2	10.8	9.66		
		生後42日	雄	31.5	29.7	30.2	↓29.3		
			雌	23.5	24.8	23.9	23.7		
離乳時生存率 (%)		91.7	97.8	98.3	85.9 <sup>b)</sup>				
42日目生存率 (%)		91.7	93.3	98.3	83.6 <sup>b)</sup>				
出生児		剖検		異常なし					
		臓器 重量	雄	脳	絶対	0.46	0.47	0.46	0.45
					相対	1.48	↑1.58	1.54	1.54
	精巣			絶対	0.23	0.21	0.22	↓0.20	
			相対	0.73	0.71	0.74	0.68		
	雌		脾臓	絶対	0.12	0.12	0.10	0.11	
				相対	0.50	0.48	↓0.43	0.47	
		肝臓	絶対	1.36	1.43	1.35	↓1.23		
	相対		5.80	5.78	5.68	↓5.20			
	腎臓	絶対	0.32	0.33	0.33	↓0.29			
		相対	1.37	1.33	1.40	↓1.23			

— : 対照群

a) 発現率 (%) は各腹での百分率を求めた後、各群の平均値を求めた。

b) 全児食殺の1例を含む

分娩率 = 出産児動物数 / 着床数 × 100

対照群との有意差の検定 (↓↑ : P < 0.05、↓↑↑ : P < 0.01)

Student の t 検定 : 体重、体重増加量、生存率、着床数、生存胎児数、臓器重量

χ<sup>2</sup> 検定 : 性比

順位和検定 : 胎児死亡率、胎児体重、胎児の奇形及び異常の発現率

(4) ペルメトリン原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 8-4)

試験機関：愛知県立心身障害者コロニー発達障害研究所

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：Sprague-Dawley 系妊娠ラット（12週齢以上）、

1群 29～34 匹（帝王切開群；1群 20～24 匹、自然分娩群；1群 9～11 匹）

投与期間：妊娠 9～14 日の 6 日間

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、10、20 および 50 mg/kg の投与レベルで妊娠 9 日から妊娠 14 日\* までの 6 日間、毎日 1 回経口投与した。

なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

\*）腫栓形成を認めた日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

帝王切開群

母動物；体重を妊娠 0 日と投与開始日から妊娠末期まで毎日測定し、一般状態を投与開始日から妊娠末期まで毎日観察した。妊娠 20 日に頸椎脱臼にて安楽死させ、直ちに開腹して着床数、生存胎児数および死亡胎児数を調べた。

生存胎児；体重測定、性別および外表異常の観察を行った。雌雄それぞれ半数の胎児については骨格標本作製して骨化進行状態および骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

自然分娩群

母動物；体重を妊娠 0 日と投与開始日から妊娠末期まで毎日測定し、一般状態を投与開始日から妊娠末期まで毎日観察した。自然分娩後は一般状態および哺育状態を毎日観察し、3 週間の哺乳後に頸椎脱臼にて安楽死させ、子宮の着床痕数を観察し、分娩児数と対比した。

新生児；産児数、生存児数、生存児の性別および外表異常の有無の観察、体重測定を

行った。哺育期間中には、一般状態および発育分化状態を観察し、体重を週1回測定した。生後6週齢に安楽死させ、剖検および主要臓器（脳、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣）の重量を測定した。

結果：概要を次頁の表に示した。

母動物；50 mg/kg/day 投与群において、軽度の中毒症状（運動失調、軽度な筋攣縮及び興奮）が認められた。

妊娠期間中の体重は帝王切開群の各投与群とも軽度増加抑制傾向がみられ、10 および 50 mg/kg/day 投与群では妊娠末期体重に有意差がみられた。一方、自然分娩群では妊娠期間中は 10 mg/kg/day 投与群に軽度の増加抑制がみられたのみで、分娩後には各投与群とも対照群と比較して分娩後2～3週に有意な低値がみられた。このように、体重の増加抑制は投与量との相関関係が明らかではなかった。

妊娠維持、妊娠期間、分娩率、分娩後の哺育状態には検体投与の影響は認められなかった。

胎児；平均着床数、生存胎児数、性比及び生存胎児体重には群間で有意差を認めなかった。外表異常、骨格異常および内臓異常の発生頻度には検体投与の影響は認められなかった。

新生児；体重、生存率、生後分化の時期、一般行動には変化はみられず、6週齢における剖検、臓器重量及びその体重比にも検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠9～14日に50 mg/kg/dayの用量で経口投与したところ、投与に関連した母動物への影響として、軽度の中毒症状や体重増加の抑制が認められた。したがって、母動物に対する無毒性量は20 mg/kg/dayであった。一方、胎児及び新生児には検体投与の影響が認められなかったことから、胎児・新生児に対する無毒性量は50 mg/kg/dayであると考えられた。また、最高投与量の50 mg/kg/dayにおいて、催奇形性は認められなかった。



結果の概要

投与群 (mg/kg)		対照群	10	20	50	
1群当たり動物数		21	20	21	24	
親動物	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	運動失調 軽度の筋攣縮 興奮	
	死亡数	0	0	0	0	
	平均体重	—	↓妊娠 13、15、 16、18~20 日 ↓妊娠 17日	有意差なし	↓妊娠 11、13、 17、18日	
	体重変化	—	↓妊娠 0-20日	有意差なし	↓妊娠 0-20日	
着床所見	検査母動物数	21	20	21	24	
	平均着床数	13.2	13.8	13.5	12.2	
	平均生存胎児数	雄	5.9	7.3	6.3	5.9
		雌	6.7	5.6	6.6	4.7
	死亡胎児率 (%)	5.01	6.48	4.09	11.1	
生存胎児体重	雄	3.38	3.10	3.28	3.17	
	雌	3.22	2.98	3.28	3.12	
外表検査胎児数	263	258	272	254		
臍帯ヘルニア (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.52)		
内臓検査胎児数	127	123	129	120		
異常なし						
胎児動物	骨格検査胎児数	136	135	143	134	
	骨格変異 (%) <sup>a)</sup> :					
	14 肋骨	38 (27.0)	35 (28.0)	25 (16.2)	34 (24.9)	
	仙椎前椎骨数 25	0	0	1 (0.95)	0	
	仙椎前椎骨数 27	0	2 (1.55)	2 (1.28)	2 (2.08)	
	胸骨分節非対称	3 (2.00)	0	2 (1.34)	1 (1.04)	
	上後頭骨分離	2 (1.59)	0	1 (1.00)	3 (1.79)	
	胸骨分節分離	2 (1.63)	2 (1.55)	3 (2.27)	3 (2.34)	
	胸骨分節小	89 (63.1)	73 (54.7)	70 (47.6)	85 (63.8)	
	第2 胸骨分節未骨化	1 (0.80)	6 (3.34)	2 (1.43)	0	
	第4 胸骨分節未骨化	1 (0.80)	2 (1.11)	1 (0.68)	0	
	第5 胸骨分節未骨化	57 (42.8)	46 (32.5)	44 (33.9)	68 (50.2)	
	第6 胸骨分節未骨化	58 (44.4)	57 (41.5)	41 (32.4)	59 (46.7)	
	骨格奇形 :					
	液状肋骨	0	2 (1.43)	0	1 (0.93)	
肋骨癒合	0	0	1 (1.00)	0		
胸椎体小	0	0	0	1 (0.93)		

帝王切開群

胎児動物

投与群 (mg/kg)		対照群	10	20	50		
1群当たり動物数		9	11	10	10		
親動物	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	運動失調 軽度の筋攣縮 興奮		
	死亡率	0	0	0	0		
	平均体重	—	↓妊娠 15、16、 18日 ↓分娩後2週 ↓分娩後3週	↓分娩後2、3週	↓分娩後3週		
	繁殖 に 対 す る 影 響	検査母動物数	9	11	10	10	
		妊娠期間	22.2	22.2	22.0	22.2	
		平均着床数	12.6	12.3	13.4	13.9	
		平均産児数	11.3	10.5	12.5	13.2	
		分娩率 (%)	90.9	85.2	94.4	94.9	
	死産児数	3	3	1	0		
	平均生存産児数		11.0	10.3	12.4	13.2	
性比 (雄/雌)		47/52	50/63	71/53	58/74		
一般状態		異常なし					
発育分化状態		異常なし					
出生児	平均 体重 (g)	生後 0日	雄	6.17	5.87	↓5.80	6.02
			雌	5.78	5.44	5.46	5.55
		生後 21日	雄	38.3	43.2	40.0	39.6
			雌	38.5	41.2	39.6	37.2
	生後 42日	雄	156	156	145	149	
		雌	125	127	119	117	
	離乳時生存率 (%)		52.5 <sup>b)</sup>	↑88.3	↑91.8	↑92.1	
	42日目生存率 (%)		50.1 <sup>b)</sup>	↑88.3	↑91.8	↑92.1	
剖検		異常なし					
臓器 重量	精巣	絶対	1.47	1.56	1.47	1.47	
		相対	0.94	↑1.00	↑1.02	0.98	

太枠内は検体の影響であることを示す。—：対照群

a) 発現率 (%) は各腹での百分率を求めた後、各群の平均値を求めた。

b) 2母体が全児を食殺したため低下

分娩率 = 出産児動物数 / 着床数 × 100

対照群との有意差の検定 (↓↑ : P < 0.05、↓↑↑ : P < 0.01)

Student の t 検定 : 体重、体重増加量、生存率、着床数、生存胎児数、臓器重量

χ<sup>2</sup>検定 : 性比

順位和検定 : 胎児死亡率、胎児体重、胎児の奇形及び異常の発現率

(5) ペルメトリンのウサギにおける催奇形性試験

(資料 8-5)

試験機関：I. C. I. 社(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1980 年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Dutch 系妊娠ウサギ (体重：1.84~3.30 kg)、1 群 19~23 匹

試験期間：1979 年 7 月 9 日 交配開始

1979 年 9 月 4 日 胎児観察終了

投与方法：検体を 0.5% Tween80 水溶液に懸濁し、0、600、1200 および 1800 mg/kg の投与レベルで妊娠 6 日から 18 日\*) までの 13 日間、毎日 1 回経口投与した。

なお、対照群には 0.5% Tween80 水溶液を同様に投与した。

\*) 交配日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般状態および生死を毎日観察し、体重は妊娠 0 日、6~18 日 (毎日)、24 日および 29 日に測定した。動物は妊娠 29 日に屠殺し、剖検した。試験期間中の死亡または屠殺例も同様に剖検した。妊娠子宮については重量測定後、黄体数、着床数、生存及び死亡胚・胎児数を検査した。

生存胎児；個体別に体重を測定し、胎児の色、呼吸および運動性を指標として生存性を評価した。全胎児について外表異常を検査した。約 1/2 の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。なお、胎児の性別は、内生殖器で判定した。

結 果：概要を次頁の表に示した。

母動物；検体投与の影響として、1800 mg/kg 投与群で振戦が観察され、有意な体重増加抑制が認められた。体重増加抑制は600および1200 mg/kg 群でも認められたが妊娠29日までに回復性がみられた。

流産及び死亡が各投与群に認められた。死亡例の多くで排便減少または無排便が観察され、剖検において投与群で胃内の被毛が対照群に比べて多かったことから、死亡は胃内の多量の被毛によると思われたが、関連する行動の変化は観察されなかった。また、投与量増加に伴う流産及び死亡数の増加は認められなかった。

胎児の着床後早期及び後期死亡数の増加傾向が1200および1800 mg/kg 投与群で認められた。

生存胎児；胎児体重の低値が1800 mg/kg 投与群に認められた。子宮重量、同腹児総重量及び生存胎児数は対照群に比べて各投与群で減少し、1200 mg/kg 投与群の子宮重量及び同腹児総重量については統計学的な有意差が認められたが、1800 mg/kg 投与群では統計学的な有意差がみられなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

骨格奇形および骨格変異については検体投与による影響は認められなかったが、化骨進行度において、四肢の化骨遅延傾向が1800 mg/kg 投与群に認められた。性比、生存性、外表検査および内臓検査においては検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、ペルメトリンを妊娠ウサギの妊娠6～18日に経口投与したところ、投与に関連した母動物への影響として最低用量の600 mg/kg/day から体重増加抑制、1800 mg/kg/day で振戦の発現が合わせて認められた。帝王切開の結果、1200 mg/kg 以上の投与量で胚・胎児致死作用が認められ、生存胎児において、1800 mg/kg の投与量で胎児の体重低値及び四肢化骨遅延傾向が認められた。従って、母動物における無毒性量は得られなかったが、胎児における無毒性量は600 mg/kg/day であった。また、最高投与量の1800 mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	600	1200	1800	
1 群当り動物数		19	21	20	23	
親動物	非妊娠動物数	4	2	0	2	
	妊娠動物数 (妊娠 29 日まで妊娠が維持された動物数)	15	13	14	13	
	死亡動物数(誤投与による死亡を除く)	0	2	2	2	
	誤投与による死亡及び除外動物数	0	1	1	4	
	流産した動物数	0	3	3	2	
	全胚児死亡動物数	0	0	1	2	
	生存胎児が得られた動物数	15	13	13	11	
	一般状態:					
		振戦	0	0	0	5
		排便減少/無排便	2	4	6	8
	体重増加量 (kg)	妊娠 0~18 日	0.157	↓ 0.033	0.079	↓ 0.014
		妊娠 0~29 日	0.308	0.248	0.261	↓ 0.136
	剖検					
		胃内に正常以上の被毛貯留	2	2	3	2
		胃内に過剰量の被毛貯留	0	2	5	5
	合計	2	4	8*	7	
子宮内所見	平均黄体数	7.0	6.7	6.2	7.7	
	平均着床数	6.7	5.7	5.3	6.9	
	着床後早期死亡数 (率)	2 (1.8)	5 (5.7)	14 (16.1)	18 (18.8)	
	着床後後期死亡数 (率)	2 (1.8)	2 (2.3)	4 (4.6)	6 (6.3)	
	生存胎児数 (群内総数)	110	80	69	72	
	同腹児重量 (g/litter)	345	294	↓ 247	266	
胎児	胎児体重 (g/foetus)	34	35	34	31	
	性比 (雄/雌)	51/59	41/39	34/35	35/37	
	外表検査	検査胎児数	110	80	69	72
		痕跡尾	0	1	2	0
		複数の異常の合併 <sup>a)</sup>	0	0	1	0
		両前肢屈曲	0	0	1	0
		後肢損傷	0	0	1	0
	内臓検査	検査胎児数	53	40	34	37
		側脳室軽度拡張	2	1	1	1
		第 3 脳室軽度拡張	0	0	0	1
		側脳室中等度拡張	0	0	0	1
		心室中隔欠損	0	0	1	0
心房極小		0	0	0	1	

投与群 (mg/kg/日)		0	600	1200	1800
胎 児 骨 格 検 査 <sup>b)</sup>	右腎盂軽度拡張	2	1	1	0
	両腎盂軽度拡張	2	1	0	0
	検査胎児数	57	40	35	35
	泉門軽度拡大	7 (12.3)	7 (17.5)	4 (11.4)	10 (28.6)
	泉門中等度拡大	1 (1.8)	0	4 (11.4)	0
	前頭骨不完全骨化	0	0	0	2 (5.7)
	頭頂骨不完全骨化	7 (12.3)	2 (5.0)	4 (11.4)	4 (11.4)
	頭頂間骨不完全骨化	0	1 (2.5)	1 (2.9)	0
	後頭骨不完全骨化	0	0	1 (2.9)	0
	舌骨不完全骨化	8 (14.0)	9 (22.5)	5 (14.3)	6 (17.1)
	脊椎骨化数 37	1 <sup>c)</sup> (1.8)	0	0	0
	脊椎骨化数 39	0	1 (2.5)	0	0
	脊椎骨化数 41	0	2 <sup>c)</sup> (5.0)	0	0
	脊椎骨化数 42	0	0	1 <sup>d)</sup> (2.9)	0
	脊椎骨化数 43	0	1 (2.5)	1 <sup>e)</sup> (2.9)	0
	脊椎骨化数 44	10 (17.5)	5 (12.5)	4 (11.4)	9 (25.7)
	脊椎骨化数 45	38 (66.7)	22 (55.0)	17 (48.6)	21 (60.0)
	脊椎骨化数 46	7 (12.3)	8 (20.0)	11 (31.4)	5 (14.3)
	脊椎骨化数 47	1 (1.8)	1 (2.5)	1 (2.9)	0
	寛骨連結の腹側移動	0	0	1 (2.9)	2 (5.7)
	腰椎欠損	0	0	0	1 (2.9)
	鎖骨不完全骨化	0	0	1 (2.9)	0
	肋骨の複合異常 <sup>f)</sup>	0	0	1 (2.9)	0
	第12肋骨短小	0	0	1 (2.9)	0
	13肋骨 (過剰肋骨)	18 (31.6)	18 (45.0)	14 (40.0)	13 (37.1)
	第11肋骨分岐	0	0	0	1 (2.9)
	胸骨分節不完全骨化	20 (35.1)	9 (22.5)	12 (34.8)	9 (25.7)
	胸骨分節未骨化	0	0	5 (14.3)	2 (5.7)
	胸骨分節位置異常	0	1 (2.5)	3 (8.6)	0
	胸骨分節癒合	1 (1.8)	1 (2.5)	2 (5.8)	0
	胸骨分節分離	1 (1.8)	0	1 (2.9)	0
	胸骨分節異常骨化	1 (1.8)	1 (2.5)	0	0
	恥骨不完全骨化	0	1 (2.5)	6 (17.1)	6 (17.1)
恥骨変位	0	0	1 (2.9)	0	
腓骨不完全骨化	0	0	1 (2.9)	0	
距骨不完全骨化	8 (14.0)	13 (32.5)	10 (28.6)	14 (40.0)	
距骨未骨化	0	0	1 (2.9)	0	
踵不完全骨化	0	0	2 (5.7)	0	
化骨進行度 評価 <sup>g)</sup>					
	前肢	1.92 (15)	1.99 (13)	2.00 (13)	2.25 (11)
	後肢	1.67 (15)	1.58 (13)	1.63 (12)	1.92 (11)

太枠内は検体の影響であることを示す。

a) 生存性低下、前肢屈曲、腹壁裂、右後肢欠損、左後肢短・屈曲及び趾欠損、口蓋裂、腰椎欠

損、肋骨短小、曲尾

- b) ( )内の数値は検査胎児数に対する異常発現胎児数の割合 (%)
  - c) 尾損傷の1例を含む。
  - d) 多数の脊椎骨は位置異常および不完全骨化
  - e) 多数の脊椎骨は不完全骨化
  - f) 左第4、5、6肋骨弓状肥厚、左第7、8、9肋骨痕跡、右第4、5肋骨軽度変形、右第6、7肋骨癒合
  - g) 1 (良好) ~4の4段階で評価。
    - 1: 中手骨/中足骨および指骨の第1、第2および第3節が完全に骨化。
    - 2: 中手骨/中足骨および指骨の第1および第3節が完全に骨化。第2節の一部が未骨化。
    - 3: 中手骨/中足骨が完全に骨化、指骨の第1および第3節は全て存在し、その大部分が完全に骨化。第2節は多くが未骨化であるが、部分的に骨化している場合も含む。
    - 4: 一つの中手骨または中足骨が部分的に骨化し、残りの中手骨または中足骨は完全に骨化。指骨の第2節は未骨化。指骨の第1節と第3節の多くは完全に骨化しているが、部分的にしか骨化していない場合も含む。
- 各腹での平均を求めた後、各群の平均値を求めた。( )内の数値は評価対象腹数。後肢は分類基準を超えて骨化遅延がみられた1200 mg/kg群の1腹を除く。

対照群との有意差の検定

- Studentのt検定 (↓↑:  $P < 0.05$ , ↓↑↑:  $P < 0.01$ ): 体重、体重増加量、黄体数、着床数、  
吸収胚数・率、胎児死亡率、生存胎児数、子宮重量、胎児体重、性比
- Fisherの正確検定 (\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ): 所見発現頻度

## 9. 変異原性

### (1) 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：残留農薬研究所

報告書作成年：1978年、1983年（追加試験）

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

試験方法：枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) 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 DMSO に溶解し、20、100、200、500、1000、2000  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  の 6 濃度で実施した。また、さらに高濃度における追加試験を同一条件下、2000、5000、10000、20000  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  の 4 濃度で実施した。

[濃度設定根拠]：

試験結果：結果を次表に示した。

両試験において、検体はいずれの濃度においても、両株に対し全く生育阻止を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C では両株の間に著明な生育阻止帯の差を生じた。陰性対照として用いた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、ペルメトリンは本試験条件下で DNA 損傷誘発性を有しないものと判断される。



薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	S9 mix の有無	阻止帯 (mm)		差 (mm)
			M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)	0	—	0	0	0
ペルメトリン	20	—	0	0	0
	100	—	0	0	0
	200	—	0	0	0
	500	—	0	0	0
	1000	—	0	0	0
	2000	—	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	10	—	5	4	1
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.1	—	9	1	8

追加試験

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	S9 mix の有無	阻止帯 (mm)		差 (mm)
			M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)	0	—	0	0	0
ペリメトリン	2000	—	0	0	0
	5000	—	0	0	0
	10000	—	0	0	0
	20000	—	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	10	—	6	6	0
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.1	—	8	1	7

(2) ペルメトリンの細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 9-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981 年

検 体：ペルメトリンのラセミ体及び 4 種類の異性体 [(+)-トランス体、(+)-シス体、(-)-トランス体及び(-)-シス体]

検体純度：

試験方法：枯草菌 (*Bacillus subtilis*)、大腸菌 (*Escherichia coli*) 及びネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の修復機構欠損株 (M45*rec*<sup>-</sup>、W3623*pol*<sup>-</sup>及び TA1538*uvr*<sup>-</sup>) とそれらに対応する野生株 (H17、W3623 及び TA1978) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の非存在下で、DNA 損傷誘発性を検定した。

検体はそれぞれ DMSO に溶解し、10000 µg/ディスクの 1 濃度で実施した。

[濃度設定根拠]：

試験結果：結果を次表に示した。

検体 (ラセミ体及び 4 種類の異性体 [(+)-トランス体、(+)-シス体、(-)-トランス体及び(-)-シス体]) は 10000 µg/ディスクの濃度において、3 種類の細菌の修復機構欠損株と野生株のいずれに対しても、全く生育阻害を示さなかった。一方、陽性対照として用いた 4-ニトロキノリン-N-オキシド及び N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジンではそれぞれの野生株と比較して、修復機構欠損株に強い生育阻害が認められた。

以上の結果より、ペルメトリンのラセミ体及び 4 種類の異性体 [(+)-トランス体、(+)-シス体、(-)-トランス体及び(-)-シス体] は本試験条件下で DNA 損傷誘発性を有しないものと判断される。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ ディスク)	S9 mix の 有無	大腸菌			枯草菌			ネズミチフス菌			
			阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)	
			W3623 <i>pol</i> <sup>-</sup>	W3623		M45 <i>rec</i> <sup>-</sup>	H17		TA1538 <i>uvr</i> <sup>-</sup>	TA1978		
対照 (DMSO)	0	—	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
検体	ラセミ体	10000	—	0	0	0	0	0	0	0	0	
	(+)-トランス体	10000	—	0	0	0	0	0	0	0	0	
	(+)-シス体	10000	—	0	0	0	0	0	0	0	0	
	(-)-トランス体	10000	—	0	0	0	0	0	0	0	0	
	(-)-シス体	10000	—	0	0	0	0	0	0	0	0	
陽性 対照	4NQO	10	—	3.7	1.0	2.7	8.5	4.7	3.8	2.3	0.2	2.1
	MNNG	10	—	9.8	2.3	7.5	5.9	0.4	5.5	3.7	1.1	2.6

注) 阻止帯の長さは生育阻止円直径からディスクの直径 8 mm を引いた値 (阻止円径が < 8.0 mm の場合、阻止帯は 0 mm とした)。

陽性対照 4NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

(3) 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：残留農薬研究所

報告書作成年：1978年、1983年（追加試験）

検体：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) 及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。また、さらに高濃度における追加試験を 5000 及び 10000 µg/プレートの 2 濃度で実施した。試験は 2 連制とし、各試験 1 回行った。

[濃度設定根拠]：

試験結果：結果を次表に示した。

両試験において、検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの濃度においても（追加試験では 10000 µg/プレートの最高濃度まで）、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、β-プロピオラクトン、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレン及び *N*-エチル-*N*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジンでは S9 mix 非存在下において、また、2-アミノアントラセンでは S9 mix 存在下において、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、ペルメトリン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		
			WP2 $hcr$	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)	0	-	25	12	131	6	18	28
ペルメトリン	10	-	21	8	120	6	14	29
	50	-	30	15	112	6	20	28
	100	-	31	9	119	4	14	22
	500	-	27	5	115	4	15	31
	1000	-	19	8	124	8	10	26
	5000	-	23	4	119	8	14	28
対照 (DMSO)	0	+	17	7	125	6	13	22
ペルメトリン	10	+	19	6	124	7	16	26
	50	+	21	9	130	7	16	22
	100	+	26	6	134	8	17	25
	500	+	27	5	122	2	17	15
	1000	+	24	9	113	9	16	20
	5000	+	26	9	128	6	10	20
* 陽 性 対 照	AF-2	0.25	-	1445				
		0.05	-			1068		
		0.1	-					277
	$\beta$ PL	50	-		566			
	9AA	200	-				>10000	
	2NF	50	-					>3000
	2AA	10	-	28	6	191	25	26
		+	621	372	>3000	338	>3000	>3000

\*陽性対照

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

$\beta$  PL:  $\beta$ -プロピオラクトン

9AA: 9-アミノアクリジン

2NF: 2-ニトロフルオレン

2AA: 2-アミノアントラセン

追加試験

(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			
			WP2 <sub>hcr</sub>	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
対照 (DMSO)	0	-	8	5	116	4	22	21	
検体	5000	-	13	8	92	2	10	20	
	10000	-	13	9	109	5	9	21	
対照 (DMSO)	0	+	11	7	105	5	30	33	
検体	5000	+	12	7	107	6	26	27	
	10000	+	16	7	106	6	19	34	
* 陽 性 対 照	AF-2	0.04	-	177					
		0.01	-			527			
		0.1	-						615
	ENNG	10	-		944				
	9AA	80	-				>2000		
	2NF	2	-					306	
	2AA	40	-	16					
			+	>1000					
		2	-		7		6		
			+		130		99		
		0.5	-			121		15	23
			+			406		332	270

\*陽性対照

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

9AA : 9-アミノアクリジン

2NF : 2-ニトロフルオレン

2AA : 2-アミノアントラセン

(4) ペルメトリン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：1981年

検体：ペルメトリンのラセミ体及び4種類の異性体 [(+)-トランス体、(+)-シス体、(-)-トランス体及び(-)-シス体]

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* TA1535、TA1538 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* W3623、W3102 株) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はそれぞれ DMSO に溶解し、100、1000、10000 µg/プレートの3濃度で実施した。試験は2連制とし、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 (ラセミ体及び4種類の異性体 [(+)-トランス体、(+)-シス体、(-)-トランス体及び(-)-シス体]) は 10000 µg/プレートの最高濃度まで、いずれの菌株に対し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 *N*-メチル-*N*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン及び 4-ニトロキノリン-*N*-オキシド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、ペルメトリンのラセミ体及び4種類の異性体 [(+)-トランス体、(+)-シス体、(-)-トランス体及び(-)-シス体] は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				
			大腸菌		ネズミチフス菌		
					塩基対置換型	フレームシフト型	
			W3623	W3102	TA1535	TA1538	
対照 (DMSO)	0	—	5	29	14	25	
検 体	ラセミ体	100	—	5	19	18	24
		1000	—	3	27	15	18
		10000	—	9	38	17	29
	(+) -トランス体	100	—	8	18	31	28
		1000	—	9	25	18	33
		10000	—	7	40	12	32
	(-) -トランス体	100	—	9	19	24	27
		1000	—	3	25	18	22
		10000	—	6	25	15	27
	(+) -シス体	100	—	7	24	22	27
		1000	—	9	31	19	23
		10000	—	10	27	17	35
(-) -シス体	100	—	9	26	18	33	
	1000	—	7	31	27	27	
	10000	—	6	25	19	29	
陽 性 対 照	MNNG	1	—	193	1275	3000	153
	4NQO	1	—	93	218	231	382

陽性対照

MNNG : *N*-メチル-*N*'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン

4NQO : 4-ニトロキノリン-*N*-オキシド



(5) 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 9-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検 体：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) を用い、6 系統のマウス (ICR、CDF1、BALB/c、ddY、BDF1、C57BL/6) 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 (試験 1)、及び 3 系統のマウス (ICR、ddY、B6C3F1) の肝臓、腎臓、肺から調製した S9 mix の存在下 (試験 2) で、Ames らの方法を改良した矢作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、100、1000  $\mu\text{g}$ /プレートの 3 濃度 (試験 1) あるいは 10、100、1000、5000  $\mu\text{g}$ /プレートの 4 濃度 (試験 2) で実施した。試験は 3 連制 (試験 1) あるいは 2 連制 (試験 2) とし、各 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 非存在下及び 6 系統のマウスの肝臓から調製した S9 mix 存在下で、1000  $\mu\text{g}$ /プレートの最高濃度まで、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、S9 mix 存在下、陽性対照として用いたジメチルニトロソアミンでは TA100、TA1535 株で、また、2-アセチルアミノフルオレンでは TA100、TA98、TA1538 株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

さらに検体は 3 系統のマウスの肝臓、腎臓、肺から調製した S9 mix 存在下で、5000  $\mu\text{g}$ /プレートの最高濃度まで、いずれの菌株に対し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 2-アミノアントラセ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、ペルメトリン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ものと判断される。

(試験 1)

6系統のマウス肝臓から調製したS9 mixを用いた試験 (表中の数値は3反復の平均値)

S9 mix (マウス 系統)	薬物	濃度 ( $\mu$ 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		
				TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
S9 無添加	対照 (DMSO)	0	-	20	133	13	25	2
	ベルメリン	10	-	21	131	7	26	4
		100	-	27	109	9	26	5
		1000	-	23	111	10	25	4
	陽性 対照	DMN	2000	-	14	126	2	36
	AAF	10	-	19	125	11	27	7
ICR	対照 (DMSO)	0	+	18	116	14	32	30
	ベルメリン	10	+	17	121	11	33	32
		100	+	21	125	17	27	35
		1000	+	20	123	18	30	28
	陽性 対照	DMN	2000	+	401	496	15	35
	AAF	10	+	19	593	23	845	589
CDF1	対照 (DMSO)	0	+	15	130	24	30	27
	ベルメリン	10	+	16	127	30	27	29
		100	+	16	127	19	22	27
		1000	+	16	129	21	30	27
	陽性 対照	DMN	2000	+	225	565	13	31
	AAF	10	+	20	471	15	727	93
BALB/c	対照 (DMSO)	0	+	19	104	22	34	27
	ベルメリン	10	+	23	121	17	30	29
		100	+	19	111	25	32	27
		1000	+	21	116	20	19	31
	陽性 対照	DMN	2000	+	197	527	17	30
	AAF	10	+	20	533	21	837	465

陽性対照

DMN : ジメチルニトロソアミン

AAF : 2-アセチルアミノフルオレン

(試験 1)

6 系統のマウス肝臓から調製した S9 mix を用いた試験 (続き)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

S9 mix (マウス 系統)	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			
				TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
ddY	対照 (DMSO)	0	+	20	112	21	27	33	
	ヘルメリン	10	+	20	127	20	29	34	
		100	+	19	119	14	31	31	
		1000	+	17	109	13	30	37	
	陽性 対照	DMN	2000	+	405	557	6	29	17
	対照	AAF	10	+	18	449	25	727	784
BDF1	対照 (DMSO)	0	+	20	115	26	29	34	
	ヘルメリン	10	+	25	131	33	30	28	
		100	+	17	128	31	30	29	
		1000	+	20	111	21	29	31	
	陽性 対照	DMN	2000	+	295	601	18	27	22
	対照	AAF	10	+	18	945	20	925	973
C57BL/6	対照 (DMSO)	0	+	21	117	19	37	38	
	ヘルメリン	10	+	26	123	19	30	41	
		100	+	27	96	21	31	39	
		1000	+	19	108	19	29	32	
	陽性 対照	DMN	2000	+	233	591	17	38	22
	対照	AAF	10	+	28	725	17	677	477

陽性対照

DMN : ジメチルニトロソアミン

AAF : 2-アセチルアミノフルオレン

(試験 2)

3系統のマウス肝臓から調製したS9 mixを用いた試験 (表中の数値は2反復の平均値)

S9 mix (マウス 系統)	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		
				TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
ICR	対照 (DMSO)	0	+	5	129	7	20	29
	ペルメトリン	10	+	5	111	5	17	33
		100	+	6	119	5	15	23
		1000	+	7	111	7	13	25
		5000	+	6	129	7	19	25
	陽性対照 (2AA)	1.0	+		463		438	357
		5.0	+	26		180		
ddY	対照 (DMSO)	0	+	8	112	7	15	32
	ペルメトリン	10	+	7	131	5	18	32
		100	+	6	133	5	15	25
		1000	+	7	117	7	12	21
		5000	+	5	123	7	19	25
	陽性対照 (2AA)	1.0	+		442		547	331
		5.0	+	71		366		
B6C3F1	対照 (DMSO)	0	+	7	116	6	18	27
	ペルメトリン	10	+	5	107	7	19	31
		100	+	6	139	9	19	27
		1000	+	5	126	6	22	34
		5000	+	7	127	8	19	25
	陽性対照 (2AA)	1.0	+		266		236	139
		5.0	+	19		103		

陽性対照

2AA : 2-アミノアントラセン

(試験 2)

3 系統のマウス腎臓から調製した S9 mix を用いた試験 (表中の数値は 2 反復の平均値)

S9 mix (マウス 系統)	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		
				TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
ICR	対照 (DMSO)	0	+	6	121	10	22	29
	ペルマトリン	10	+	5	108	9	15	20
		100	+	7	135	8	14	19
		1000	+	7	133	9	18	25
		5000	+	6	110	7	18	26
	陽性対照 (2AA)	0.25	+		2238		1402	1469
		1.0	+	117		670		
ddY	対照 (DMSO)	0	+	6	130	10	21	25
	ペルマトリン	10	+	6	122	6	15	22
		100	+	6	132	7	14	21
		1000	+	7	130	6	12	24
		5000	+	6	143	6	13	19
	陽性対照 (2AA)	0.25	+		2056		1745	1650
		1.0	+	118		374		
B6C3F1	対照 (DMSO)	0	+	8	128	13	22	26
	ペルマトリン	10	+	7	121	13	20	25
		100	+	13	114	12	17	25
		1000	+	8	127	14	19	25
		5000	+	8	133	11	22	26
	陽性対照 (2AA)	0.25	+		1890		1723	1304
		1.0	+	87		473		

陽性対照

2AA : 2-アミノアントラセン

(試験 2)

3系統のマウス肺から調製した S9 mix を用いた試験 (表中の数値は 2 反復の平均値)

S9 mix (マウス 系統)	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		
				TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
ICR	対照 (DMSO)	0	+	7	130	7	19	25
	ベルメリン	10	+	3	105	5	12	15
		100	+	5	107	6	14	19
		1000	+	5	124	7	15	22
		5000	+	5	100	5	14	21
	陽性対照 (2AA)	10	+	33		55		
		20	+		883		583	408
ddY	対照 (DMSO)	0	+	7	124	6	13	20
	ベルメリン	10	+	7	99	6	11	16
		100	+	7	124	4	10	25
		1000	+	6	121	5	13	17
		5000	+	6	113	5	15	19
	陽性対照 (2AA)	10	+	40		48		
		20	+		824		527	331
B6C3F1	対照 (DMSO)	0	+	7	130	8	16	30
	ベルメリン	10	+	7	124	6	17	21
		100	+	8	102	8	17	24
		1000	+	8	130	8	15	29
		5000	+	9	122	5	16	23
	陽性対照 (2AA)	10	+	34		48		
		20	+		885		518	370

陽性対照

2AA : 2-アミノアントラセン

(6)チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験

(資料 9-4)

試験施設：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検 体：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) の存在下及び非存在下で染色体異常誘発性を評価した。検体は 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。

【濃度設定根拠】：

試験結果：結果を次頁の表に示す。試験 1 (6 時間処理後 18 時間培養) では、S9 mix の存在下及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 の非存在下では 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。

陽性対照化合物のマイトマイシン C 及びシクロホスファミド群では、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。

以上の結果から、検体は本試験条件下で、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された。

S9 M i x 有 無	処 理 時 間 (h)	標 本 作 製 時 間 (h)	薬 物	濃 度 ( $\mu$ g /mL)	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 分 体 型		染 色 体 型		他	+G	-G					
								切 断	交 換	切 断	交 換								
試 験 1	無	6	24	溶媒対照 (DMSO)	1%	100	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-	
				ヘ <sup>*</sup> ルメリン	78.3*	90.2	200	1	0	1	0	0	0	1.0	0.5	-	0.0	-	
					157*	70.7	200	0	1	1	0	0	0	1.0	1.0	-	0.5	-	
					313*	62.8	200	0	0	1	0	0	0	0.5	0.5	-	0.0	-	
				陽性対照 (MMC)	0.06	87.4	200	2	25	28	0	0	0	21.5	21.0	+	0.0	-	
				有	6	24	溶媒対照 (DMSO)	1%	100	200	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0
	ヘ <sup>*</sup> ルメリン	78.3*	95.9				200	0	2	0	0	0	1.0	1.0	-	1.0	-		
		157*	89.5				200	1	0	2	0	0	0	1.0	0.5	-	0.0	-	
		313*	72.1				200	1	2	0	0	0	0	1.5	1.0	-	0.0	-	
	陽性対照 (CP)	10	68.1				200	1	45	126	0	0	1	49.5	49.5	+	0.0	-	
	試 験 2	無	24				24	溶媒対照 (DMSO)	1%	100	200	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-
				ヘ <sup>*</sup> ルメリン	78.3*	79.1		200	1	0	1	0	0	0	1.0	0.5	-	0.0	-
157*					69.7	200		0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	-	0.0	-	
313*					46.1	200		1	1	0	0	0	0	1.0	0.5	-	0.0	-	
陽性対照 (MMC)				0.02	96.1	200		1	10	22	0	0	0	16.0	15.5	+	0.0	-	
有				6	24	溶媒対照 (DMSO)		1%	100	200	0	0	2	0	0	0	1.0	1.0	-
		ヘ <sup>*</sup> ルメリン	78.3*			91.7	200	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	-	0.0	-	
			157*			78.2	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-	
			313*			49.6	200	0	0	1	0	0	0	0.5	0.5	-	0.0	-	
		陽性対照 (CP)	10			54.7	200	4	47	166	0	0	0	60.0	59.5	+	0.0	-	

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化細胞  
判定：- 陰性(5%未満)    ± 疑陽性(5%以上10%未満)    + 陽性(10%以上)  
\* 検体の析出が認められた



(7) ペルメトリン原体のマウスを用いた宿主経路試験

(資料 9-1)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1978年

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR系雄マウス 7週齢、体重  $32.6 \pm 2.5$  g、一群6匹

試験方法：検体 50 及び 200 mg/kg (投与液量 20 mL/kg 体重) を強制的に 2 回 (総投与量 100 及び 400 mg/kg)、24 時間間隔で経口投与した。2 回目の投与直後にヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* G46 株) を腹腔内投与し、3 時間後に腹腔内菌液を回収して、突然変異率を求めた。

陽性対照群には、2 回目の投与時にジメチルニトロソアミン 50 mg/kg を 1 回経口投与した。

また、G46 株を用いて *in vitro* における復帰突然変異試験も行った。

[濃度設定根拠]：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は G46 株を用いた *in vitro* における復帰突然変異試験では、5000 µg/プレート の最高濃度においても、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 β-プロピオラクトンでは明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

また、宿主経路試験においても、検体投与群では対照群と比較して復帰変異率の有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いたジメチルニトロソアミン投与群では対照群と比較して著明な復帰変異率の増加が認められた。

以上の結果より、ペルメトリンは本試験条件下で、宿主経路試験において陰性であり、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

復帰突然変異試験

(表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	復帰変異コロニー数/プレート
		G46株
対照	0	4
ペルメトリン	10	5
	50	2
	100	2
	500	4
	1000	3
	5000	5
陽性対照 ( $\beta$ -プロピオラクトン)	1000	58

宿主経由試験

薬物	投与量 (mg/kg) ×投与回数	動物数	復帰変異菌数/ $10^8$ 生存菌数 (平均値 $\pm$ SD)
対照 (1%Tween80)	—	6	0.43 $\pm$ 0.19
ペルメトリン	50 $\times$ 2	6	0.46 $\pm$ 0.11
	200 $\times$ 2	6	0.52 $\pm$ 0.20
陽性対照 (DMN)	50 $\times$ 1	6	164 $\pm$ 81**

\*\* :  $P < 0.01$  (Student t-test (等分散の場合) または Aspin-Welch t-test (不等分散の場合) による両側検定)

陽性対照 DMN:ジメチルニトロソアミン

(8) ペルメトリン原体のマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験

(資料 9-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1980年

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：CD-1系雄マウス 7~9週齢、体重23~35g、一群6匹

試験方法：検体をコーンオイルに溶解し、1500、3000及び6000 mg/kgの投与レベルで1回腹腔内投与、または、750、1500及び3000 mg/kgの投与レベルで24時間間隔で5回連続腹腔内投与した。なお、対照群にはコーンオイルを同様に1回あるいは5回投与した。また、陽性対照群にはマイトマイシンCを生理食塩水に溶解して、同様に投与した。1回の投与液量は10 mL/kgとした。1回投与では投与24時間後、また、5回投与では最終投与の6時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してコルセミドで処理し、酢酸：メタノール(1:3)で固定後、2%ギムザ液で染色し骨髓細胞の染色体標本を作製した。

1個体あたり50個の分裂中期像を観察し、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。

1回投与、5回投与のいずれの検体投与群においても、染色体異常を有する細胞の出現頻度に、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。

一方、陽性対照であるマイトマイシンCでは、染色体異常を有する細胞の出現頻度に、対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から本試験条件下において、ペルメトリンはマウスの骨髓細胞に染色体異常を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

1回投与試験

薬物	投与量 (mg/kg)	投与後の 採取時間 (hr)	動物 数	観察 細胞 数	構造異常					異常 細胞 (%)
					異常数					
					ギ ヤ ッ プ	切 断	交 換	多 <sup>a)</sup> 重 異 常	細 片 化	
対照 (コーンオイル)	0	24	6	300	5	0	0	0	0	1.7
ヘルメトリン	1500	24	6 <sup>b)</sup>	300	4	2	1	0	0	2.3
	3000	24	6 <sup>c)</sup>	300	1	1	0	0	0	0.7
	6000	24	6	300	2	1	0	0	0	1.0
陽性対照 (マイトマイシンC)	4	24	6	300	71	126	88	8	0	48.0**

\*\* : P < 0.01 ( $\chi^2$ 検定)

- a) 多重異常：多数の異常をもつ細胞（10個以上）
- b) 6匹中1匹が予定した屠殺前に死亡したため、さらに4匹に投与し、その内1匹を任意に選んで標本を作成。この時死亡例なし。
- c) 6匹中2匹が予定した屠殺前に死亡したため、さらに4匹に投与し、その内2匹を任意に選んで標本を作成。この時死亡例なし。

5回投与試験

薬物	投与量 (mg/kg)	投与後の 採取時間 (hr)	動物 数	観察 細胞 数	構造異常					異常 細胞 (%)
					異常数					
					ギ ヤ ッ プ	切 断	交 換	多 <sup>a)</sup> 重 異 常	細 片 化	
対照 (コーンオイル)	0	6	6	300	5	2	0	0	0	2.3
ヘルメトリン	750	6	6	300	4	3	0	0	0	2.3
	1500	6	5 <sup>b)</sup>	250	13	0	0	0	0	5.2
	3000	6	5 <sup>b)</sup>	250	3	0	0	0	0	1.2
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.5	6	6	300	17	8	3	0	0	8.7**
	1.0	6	6	300	22	14	5	2	0	9.7**

\*\* : P < 0.01 ( $\chi^2$ 検定)

- a) 多重異常：多数の異常をもつ細胞（10個以上）
- b) 6匹中1匹が予定した屠殺前に死亡した。

(9) ペルメトリン原体のラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験

(資料 9-6)

試験機関：ICI 社 (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：Alderley Park 系雄ラット 8~10 週齢、体重 150~200 g

対照群 12 匹、検体投与群各 8 匹、陽性対照群各 5 匹

試験方法：検体を 600、3000 及び 6000 mg/kg の投与レベルで 1 回腹腔内投与、または、24 時間間隔で 5 回連続腹腔内投与した。屠殺 2 時間前にコルヒチンを腹腔内投与し、1 回投与試験では投与 24 時間後、また、5 回投与試験では最終投与の 6 時間後に動物を屠殺した。各動物から骨髓を採取して氷酢酸：メタノール (1:3) で固定後、ギムザ液で染色し骨髓細胞の染色体標本作製した。

1 個体あたり 50 個の分裂中期像を観察し、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。

1 回投与、5 回投与のいずれの検体投与群においても、染色体異常を有する細胞の出現頻度に、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。一方、陽性対照であるマイトマイシン C 及びトリメチルホスフェイトでは、染色体異常を有する細胞の出現頻度に、対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から本試験条件下において、ペルメトリンはラットの骨髓細胞に染色体異常を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

1 回投与試験

薬物	投与量 (mg/kg)	投与後の 採取時間 (hr)	動物 数	観察 細胞 数	構造異常					
					異常数					異常 細胞 (%)
					ギ ヤ ン プ	切 断	断 片	小 断 片	そ の 他	
対照	-	24	12	600	23	3	0	0	0	3.66
ペルメトリン	600	24	7 <sup>a)</sup>	350	15	2	0	0	0	4.28
	3000	24	8	400	14	1	2	0	0	3.5
	6000	24	8	400	17	2	0	0	0	4.0
陽性 対照	MMC	2.0	4 <sup>a)</sup>	200	20	1	2	0	1	10.5*
		3.5	5	250	50	12	12	3	3	21.6**
	TMP	3000	24	5	250	41	15	5	2	6

Student の t 検定 (片側) : \* : P < 0.01、\*\* : P < 0.001、値 (%) は平均値

陽性対照 MMC : マイトマイシン C

TMP : トリメチルホスフェイト

a) 屠殺前に 1 匹死亡

5 回投与試験

薬物	投与量 (mg/kg)	投与後の 採取時間 (hr)	動物 数	観察 細胞 数	構造異常						
					異常数					異常 細胞 (%)	
					ギ ヤ ン プ	切 断	断 片	小 断 片	そ の 他		
対照	-	6	12	600	21	2	0	0	0	3.0	
ペルメトリン	600	6	8	400	9	0	0	0	0	2.0	
	3000	6	8	400	12	1	0	0	0	3.0	
	6000	6	8	400	8	3	1	0	1	2.75	
陽性 対照	MMC	2.0	6	5	250	36	1	1	0	1	13.6**
		3.5	6	5	250	54	8	4	0	4	21.2**
	TMP	1500	6	5	250	38	3	3	0	0	14.0**

Student の t 検定 (片側) : \*\* : P < 0.001、値 (%) は平均値

陽性対照 MMC : マイトマイシン C

TMP : トリメチルホスフェイト

## 10. 生体の機能に及ぼす影響

### (1) ペルメトリンにおける薬理試験

(資料 10-1)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1976年

検 体：ペルメトリン原体

検体純度：

薬液の調製：検体に1/4量の乳化剤（ソルポール1200）を添加した後、Tyrodeまたは蒸留水にて希釈乳化液として実験に用いた。

ウサギ、モルモットの消化器系に対する作用

ウサギ、モルモットの摘出腸管に対する作用（MAGNUS法）

供試動物：ウサギ、モルモット

方 法：ウサギ、モルモットの回腸末端部を摘出し、Tyrode液で洗浄後、 $29 \pm 1^\circ\text{C}$ に保ち、空気を飽和したTyrode液内に懸垂し、20～40分間放置後、腸の運動の安定するのを待って実験に用いた。腸管の運動ならびに緊張度を記録した。

結 果：[ウサギ摘出腸管]

処理濃度 (g/mL)	収縮頻度	緊張度	収縮振幅
溶媒対照*	減少	増加	抑制
検体 $<10^{-6}$	正常	正常	正常
$4 \times 10^{-5}$	正常	正常	軽度の抑制
$4 \times 10^{-4}$	減少	正常	抑制

\*：検体  $4 \times 10^{-4}$  g/mL と同じ濃度 ( $10^{-4}$  g/mL) のソルポール1200

検体の希釈乳化液は  $4 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度でウサギ摘出腸管に対して抑制的に作用したが、溶媒対照でも同様の作用を示すことから、検体による特異的作用とは考えられない。従って、検体は  $4 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度においてもウサギ摘出腸管平滑筋に影響を与えないといえる。

[モルモット摘出腸管]

処理濃度 (g/mL)	緊張度
溶媒対照*	正 常
検体 $4 \times 10^{-4}$ g/mL	正 常

\*: 検体と同じ濃度 ( $10^{-4}$  g/mL) のソルポール 1200

検体は  $4 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度においてもモルモット摘出腸管平滑筋の緊張度に影響を与えなかった。

ネコの呼吸、循環器系に対する作用

ネコの呼吸量、血圧に対する作用

供試動物：ネコ、体重約 3 kg、雌雄

投与方法：60~90 mg/kg のイソミタールの腹腔内投与により麻酔し、ヘパリン 400 U/kg を静脈内投与して血液の凝固を防いだ。常法に従って気管および頸動脈にカニューレを挿入し、ガラス製U字管を介して観血的に血圧を測定し、呼吸の変動とともに記録した。薬物は全て股静脈より注射した。また、アトロピン 5 mg/kg、プロプラノロール 1 mg/kg の前処置による血圧降下反応への影響を調べた。

結 果：

投与量 (mg/kg)	血 圧	呼吸量
溶媒対照*	一過性の降下	一過性の増加
検体 $\leq 2$	変化なし	変化なし
4	軽度の降下 (投与後 2 分で回復)	一過性の増加
8	10 mmHg 降下 (投与後 3 分で回復)	一過性の増加
12	20 mmHg 降下 (投与後 4 分で回復)	一過性の増加

\*: 検体 4、8、12 mg/kg 投与時と同量 (1、2、3 mg/kg) のソルポール 1200



検体の希釈乳化液および溶媒の静脈注射により、一過性の呼吸量の増加、一過性の血圧降下が認められた。呼吸量の変化は溶媒対照でのそれと同様であり、検体による変化とは考えられない。血圧の変化は検体 4、8、12 mg/kg の投与量で用量の相関がみられた。溶媒対照でも血圧降下がみられたが、降下の発現が検体の希釈乳化液の方が溶媒対照よりもやや急激であったことより、この反応の一部は、検体作用に由来するものと思われる。尚、アトロピン、プロプラノロールの前処置により、この反応が影響を受けなかったことから自律神経系を介したものでないといえる。

#### ネコの自律神経系に対する作用

##### ネコの瞬膜に対する作用

供試動物：ネコ、体重約 3 kg、雌雄

投与方法：60～90 mg/kg のイソミタールの腹腔内投与により麻酔し、ヘパリン 400 U/kg を静脈内投与して血液の凝固を防いだ。上記（ネコの呼吸、循環器系に対する作用）の血圧、呼吸量の測定とともに、一側の瞬膜を糸をつけたセルフィンで索引し、2 つの滑車を介してヘーベルに連絡し、その運動を描記した。薬物は全て股静脈より注射した。

#### 結 果：

投与量 (mg/kg)	瞬 膜
溶媒対照	軽度に収縮
検体 ≤2	軽度に収縮
4	軽度に収縮
8	軽度に収縮
12	軽度に収縮

検体の希釈乳化液および溶媒はいずれも瞬膜を軽度に収縮した。検体の希釈乳化液による瞬膜収縮反応は 4、8、12 mg/kg の投与量の範囲内では投与量依存性を示さず、溶媒のみの投与によっても同程度の収縮がみられたことから、検体による変化とは考えられない。

### ウサギ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：ウサギ、体重約 2.5 kg、雄

投与方法：動物を背位に固定し、注射針をつけた電極を四肢に固定し、第 I、第 II 誘導の心電図を記録した。検体 0.8~12 mg/kg を耳介静脈より注射し、注射後 1、3、5、10 分後の心電図の変化を調べた。

#### 結 果：

投与量 (mg/kg)	心拍動数	波 型
溶媒対照*	一過性の増加	正 常
検体 ≤4	正 常	正 常
8	一過性の増加	正 常
12	一過性の増加	正 常

\*：検体 8、12 mg/kg 投与時と同量のソルボール 1200

検体の希釈乳化液および溶媒の静脈注射により、心拍動数において検体 8、12 mg/kg の投与量で一過性の増加がみられた。この変化は溶媒対照での増加と同様であり、検体による変化とは考えられない。従って、投与 1、3、5、10 分後の心電図の変化において、検体による特異的な作用は認められないといえる。

以上の試験結果より、本剤はネコの血圧に対して軽度の降下作用を示す以外は、ウサギおよびモルモットの摘出腸管、ネコの呼吸・瞬膜、ウサギの心電図には特異的な薬理作用を示さなかった。

(2) ペルメトリンのマウスのヘキサバルピタール睡眠およびウサギの急性脳波に及ぼす影響

(資料 10-2)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1975年

検体の純度：

マウスおよびウサギの中樞神経系に対する作用

マウスにおける睡眠延長作用

供試動物：ICR系 SPF マウス、5週齢、平均体重 雄 28.0 g 雌 24.0 g、  
一群雌雄各 5 匹

投与方法：検体をソルポールオリーブ油溶液(1%ソルポール)として腹腔内に注射し、30分後に 70 mg/kg のヘキソバルピタールを腹腔内投与して、睡眠時間を観察した。尚、睡眠時間は麻酔にかかったマウスを背位におき、自力で腹位になるまでの経過時間とした。投与量は 0 (溶媒のみ：1%ソルポールオリーブ油溶液)、200、400、1000 および 2000 mg/kg であった。

結 果：

投与量 (mg/kg)	睡眠時間 (分)	
	雄	雌
溶媒対照 (1%ソルポールを含有するオリーブ油)	29.8	21.8
検体 200	28.4	18.8
400	35.2	27.0
1000	28.4	21.0
2000	30.2	22.0

ヘキソバルピタール睡眠時間において、検体 2000 mg/kg までの投与で対照との間に有意な差は認められなかった。

#### ウサギの急性脳波に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、体重 3.0～3.5 kg、雄 2 匹、雌 4 匹、検体投与群および溶媒対照群各 3 匹

投与方法：ハロタン麻酔下のウサギを背位に保定し頸部の気管を露出してカニューレを挿入し、人工呼吸器に接続してから筋弛緩剤のガラミン (gallamine) (6 mg/kg：静脈内投与) で不動化した。脳固定装置に固定し、頭頂部を切開して頭蓋骨を露出し、電極を装着した。検体を乳化剤 (ソルポール) に溶解し、耳静脈より 3、10、30、100 mg/kg を漸増投与方法により投与した。投与間隔は 30 分以上とした。

#### 結 果：

検体投与量 (mg/kg)	脳波	
	検 体	溶媒対照
3	正 常	正 常
10	正 常	正 常
30	正 常	正 常
100*	徐波振幅増大 棘波出現	正 常

\*：投与後 3～20 分後に全例死亡

検体のウサギの急性脳波に対する作用は 3～30 mg/kg 投与では影響が認められず、100 mg/kg 投与により始めて影響があらわれ、徐波振幅増大や棘波出現が認められた。

#### ウサギ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：日本白色種ウサギ、体重 3.0～3.5 kg、雄 2 匹、雌 4 匹、検体投与群および溶媒対照群各 3 匹

投与方法：ハロタン麻酔下のウサギを背位に保定し頸部の気管を露出してカニューレを入し、人工呼吸器に接続してから筋弛緩剤のガラミン (gallamine) (6 mg/kg：静脈内投与) で不動化した。上記 (ウサギの急性脳波に対する作用) の脳波測定とともに、心電図を肢 I 誘導で描記した。検体を乳化剤 (ソルポール) に溶解し、耳静脈より 3、10、30、100 mg/kg を漸増投与方法により投与した。投与間隔は 30 分以上とした。

結 果：

検体投与量 (mg/kg)	心電図
	検 体
3	正 常
10	時に不整脈 (3例中1例)
30	不整脈 RSの振幅減少
100*	不整脈** 期外収縮 RSの振幅減少**

\*：投与後 3～20 分後に全例死亡

\*\*：溶媒(ソルポール)単独での相当量 3mg/kg 投与群で同様の症状を認めた。

以上の試験結果より、本剤はウサギの投与限界量と考えられる 100 mg/kg (致死量) 投与により徐波振幅増大や棘波出現等の脳波の変化を示す以外は、マウスのヘキソバルビタール睡眠、ウサギの急性脳波および心電図には特異的な薬理作用を示さなかった。

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	睡眠時間延長 (ヘキサフルオロエチルベンゼン睡眠)	マウス	腹腔内 (1%ソルベール- 7油溶液)	0、200、 400、 1000、 2000	雄 5 雌 5	>2000	2000	検体投与による影響は認められなかった。
	急性脳波	ウサギ (麻酔下)	静脈内 (ソルベール)	0、3、10、 30、100	3	100	30	100 mg/kg で徐波振幅増大や棘波出現が認められた。 100 mg/kg 投与の3～20分後、全例が死亡した。
呼吸器系	呼吸量	ネコ (麻酔下)	静脈内 (ソルベール 1200 を含有する蒸留水)	≤2、4、8、 12	雄 雌	>12	12	検体投与による影響は認められなかった。
	血圧	ネコ (麻酔下)	静脈内 (ソルベール 1200 を含有する蒸留水)	≤2、4、8、 12	雄 雌	4	2	4 mg/kg 以上で溶媒対照より、やや急激な一過性の血圧降下が認められた。
循環器系	心電図	ウサギ	静脈内 (ソルベール 1200 を含有する蒸留水)	≤4、8、 12	雄	>12	12	検体投与による影響は認められなかった。
		ウサギ (麻酔下)	静脈内 (ソルベール)	0、3、10、 30、100	3	100	30	100 mg/kg 投与後、全例が死亡した。 その他、検体投与による影響は認められなかった。
自律神経系	瞬膜	ネコ (麻酔下)	静脈内 (ソルベール 1200 を含有する蒸留水)	≤2、4、8、 12	雄 雌	>12	12	検体投与による影響は認められなかった。
消化器系	摘出腸管	ウサギ	<i>in vitro</i> (ソルベール 1200 を含有する Tyrode 液)	<10 <sup>-5</sup> 、 4×10 <sup>-6</sup> 、 4×10 <sup>-4</sup> g/mL	—	>4×10 <sup>-4</sup> g/mL	4×10 <sup>-4</sup> g/mL	検体投与による影響は認められなかった。
	摘出腸管	モルモット	<i>in vitro</i> (ソルベール 1200 を含有する Tyrode 液)	4×10 <sup>-4</sup> g/mL	—	>4×10 <sup>-4</sup> g/mL	4×10 <sup>-4</sup> g/mL	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

ラットにおけるペルメトリン急性中毒の治療に関する実験的研究

(資料 11)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1977年

検体：ペルメトリン原体

検体純度：

試験動物：Sprague Dawley 系雄ラット（7～8週齢） 体重：240～280 g

試験方法：検体 500 または 1000 mg/kg をラットに経口投与し、各動物に激しい振戦が認められた時点で、フェノバルビタールナトリウム、ペントバルビタールナトリウム、ジフェニルヒダントインを腹腔内投与した。

症状の再発に伴い二回目以降の薬剤投与も同様に行った。

観察は 10 日間行い、治療効果は中毒症状の消失、致死時間、生存率で判定した。

試験結果：

検体の致死量に近い 500 mg/kg を経口投与したラットの急性中毒に対して、催眠作用と抗大発作型てんかん作用を併せ持つフェノバルビタール単独（150 mg/kg の 1 回投与、50 mg/kg の 3 回投与）および抗大発作型てんかん作用を持つジフェニルヒダントイン（100 mg/kg）と催眠作用を持つペントバルビタール（35 mg/kg）の併用は顕著な治療効果を示し、100%の生存率が得られた。

より大量の検体 1000 mg/kg によって中毒したラットにおいても、これらの薬剤は著明な生存率の上昇または延命効果を示した。

ペントバルビタールおよびジフェニルヒダントインのそれぞれの単独投与では検体による中毒症状の寛解もしくは消失が見られ、前者の間歇的な繰り返し投与によって生存率が著明に上昇した。

薬剤投与による死亡数および生存率について表に示す。

薬剤投与による死亡例数、生存数

(1) ペルメトリン 500 mg/kg 投与群

薬剤名		投与量 (mg/kg)											
フェノバルビタール		0	50	50	100	100	150	0	0	0	0	0	0
ペントバルビタール		0	0	0	0	0	0	35	35	0	0	35	35
ジフェニルヒダントイン		0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	50	50
投与回数		-	1	3	1	2	1	1	4	1	2	1	2
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡例数	0-12 時間	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
	12-24 時間	8	3	0	0	1	0	8	1	2	1	7	1
	24-48 時間	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	1
	48 時間-	0	0	0	0	1	0	0	0	1	3	0	2
生存率 (%)		20	70	100	80	60	100	20	80	50	50	20	60

(2) ペルメトリン 1000 mg/kg 投与群

薬剤名		投与量 (mg/kg)					
フェノバルビタール		0	100	100	150	0	0
ペントバルビタール		0	0	0	0	35	35
ジフェニルヒダントイン		0	0	0	0	100	100
投与回数		-	1	2	1	1	2
動物数		10	10	10	10	10	10
死亡例数	0-12 時間	4	0	0	0	0	0
	12-24 時間	6	4	2	2	4	0
	24-48 時間	0	0	1	1	2	0
	48 時間-	0	0	3	0	4	9
生存率 (%)		0	60	40	70	0	10



## 12. その他試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-2



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-10



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-11

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-12

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-13

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-14

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-15

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-16

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-17

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-18



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-19

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-20

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-21

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-22

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-23

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-24

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-25

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-26



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-27

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-28

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-29

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-30

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-31

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-32

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-33

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-34



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-35

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-36

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-37

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-38

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-39

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-40

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-41

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-42



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-43

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-44

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-45

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-46

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-47

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-48

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-49

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-50



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-51

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-52

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-54

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-55

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-56

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-57

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-58



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-59

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-60

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-61

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-62

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-63

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-64

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-65

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-66



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-67

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-68

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-69

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-70

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-71

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-72

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-73

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-74



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-75

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-76

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-77

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-78

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-79

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-80

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-81

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-82



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-83

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-84

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-85

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-86

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-87

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-88

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-89

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-90



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-91

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

347-92

B. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

混在物

1. ペルメトリン異性体のマウスを用いた宿主経由試験

(資料 9-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1981年

検体：ペルメトリンの (+)-トランス体及び(+)-シス体

検体純度：

供試動物：ICR系雄マウス (7週齢)

試験方法：検体の(+)-トランス体は 600 及び 3000 mg/kg の投与レベルで、(+)-シス体は 21 及び 54 mg/kg の投与レベルで強制的に 1 回経口投与し、その直後、ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* G46 株) を腹腔内投与した。3 時間後に腹腔内菌液を回収して、突然変異率を求めた。

[投与量設定根拠]：

試験結果：結果を次表に示した。

薬物		投与量 (mg/kg)	突然変異率 ( $\times 10^{-7}$ )
対照 (コーンオイル)		10	4.1
検体	(+)-トランス体	600	0.15
		3000	0.57
	(+)-シス体	21	2.9
		54	1.0
陽性対照 (ストレプトゾトシン)		20	1400

検体の(+)-トランス体及び(+)-シス体のいずれの投与群でも対照群と比較して、突然変異率の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたストレプトゾトシンでは対照群と比較して、明らかな突然変異率の増加 (300 倍以上) が認められた。

以上の結果より、ペルメトリンの(+)-トランス体及び(+)-シス体は本試験条件下で、宿主経由試験において陰性であり、突然変異誘発性を有しないものと判断される。

代謝物

1. ペルメトリン代謝物PBalc及びCl<sub>2</sub>CAのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 代1)

文献：1979年 J M P R P. 382

検体：PBalc (3-フェノキシベンジルアルコール) 及び Cl<sub>2</sub>CA (ジクロロビニル菊酸)

検体純度：

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)
PBalc (3-フェノキシベンジル アルコール)		雄：1330
Cl <sub>2</sub> CA (ジクロロビニル菊酸)		雄：980

2. ペルメトリン代謝物 PBalc の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料代2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1986年

検体：PBalc (3-フェノキシベンジルアルコール)

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、10~500  $\mu\text{g}$ /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、いずれの濃度においても、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、ICR-191、*N*-エチル-*N*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン、ベンツ ( $\alpha$ ) ピレン及び 2-アミノアントラセ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、PBalc 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	85	15	26	8	11
PBalc	10	-	17	82	11	25	11	11
	20	-	23	87	9	26	7	11
	50	-	18	83	11	21	7	14
	100	-	14	88	9	22	8	10
	200	-	16	96	12	11	8	10
	500	-	T	T	T	T	T	T
対照 (DMSO)	0	+	17	86	7	34	18	26
PBalc	10	+	19	75	9	32	19	30
	20	+	23	75	12	45	20	29
	50	+	25	78	8	37	20	30
	100	+	23	70	9	41	20	21
	200	+	21	70	9	41	17	29
	500	+	9*	T	T	T	T	T
* 陽性 対照	ENNG	2	-	414				
	MMS	200	-		394			
	Na-azide	0.5	-			327		
	2-NF	1	-				331	
		2	-					849
	ICR-191	1	-				2220	
	2-AA	80	+	515				
		2	+			110		
B[ $\alpha$ ]P	5	+		627		323	108	147

\*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

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

2-AA: 2-アミノアントラセン

B[ $\alpha$ ]P: ベンツ( $\alpha$ )ピレン

T: 致死を示す

\*: 生育阻害あり

3. ペルメトリン代謝物  $Cl_2CA$  の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 代 3)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検 体： $Cl_2CA$  (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  $\mu\text{g}$ /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  $\mu\text{g}$ /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サルホン酸メチル、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 ( $\alpha$ ) 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、 $Cl_2CA$  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 <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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[ $\alpha$ ]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[ $\alpha$ ]P: ベンツ( $\alpha$ )ピレン

T): 致死作用を示す