ピレスロイド系殺虫剤 **Empenthrin**
(**Vaporthrin^R**, **S-2852F**)の哺乳動物毒性

金子 秀雄, 川口 忍, 三崎 義則, 小山雄一郎,
中山 厚美, 川崎 一, 広橋 敦子, 吉武 彬,
山田 宏彦

住友化学工業株式会社, 生物環境科学研究所

MAMMALIAN TOXICITY OF
EMPENTHRIN (VAPORTHRIN^R, S-2852F)

Hideo Kaneko, Shinobu Kawaguchi, Yoshinori Misaki, Yuichirou Koyama,
Atsumi Nakayama, Hajime Kawasaki, Atsuko Hirohashi, Akira Yoshitake,
and Hirohiko Yamada

Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.
1-98 Kasugade-Naka, Konohana-Ku, Osaka 554, Japan

Accepted July 31, 1992

Abstract.....1. Acute toxicity : Empenthrin ((*RS*)-(*EZ*)-1-ethynyl-2-methyl-2-pentenyl (1*R*)-*cis/trans*-chrysanthemate) caused some toxic signs such as muscular fibrillation, tremor, hypersensitivity, decrease of spontaneous activity, ataxic gait, limb paralysis, irregular respiration, excretion of oily substance, loose stool and urinary incontinence in oral acute toxicity studies at 1000 mg/kg and above in rats, and at 2000 mg/kg and above in mice. The oral LD₅₀ value was estimated greater than 5000 mg/kg (male) and greater than 3500 mg/kg (female) in rats and greater than 3500 mg/kg (both sexes) in mice. In both rats and mice, the toxic signs were not found at 2000 mg/kg by dermal administration. The dermal LD₅₀ value was estimated greater than 2000 mg/kg (both sexes) in both rats and mice. The LC₅₀ value in rats for the acute inhalation toxicity of empenthrin was estimated to be greater than 4610 mg/m³ for both sexes. The LC₅₀ value in mice was determined to be 2700 mg/m³ for male and 2300 mg/m³ for female. Mice showed higher sensitivity to empenthrin than rats.

2. Reproductive and developmental toxicity : Empenthrin was orally administered to fetal organogenesis periods of rats at the dose levels of 50, 150

連絡先 : ☎554 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1-98

住友化学工業(株)生物環境科学研究所 金子 秀雄

and 500 mg/kg, and of rabbits at 100, 300 and 1000mg/kg. Maternal toxicity was found at 500 mg/kg in rats and at 300 mg/kg or more in rabbits. There were no teratogenicity, no embryotoxicity and no fetal retardation in rats or rabbits. In addition, there were no adverse effects on F1 pups growth, development or reproductive performance.

3. Subchronic toxicity : Empenthrin was orally administered to male and female SD rats at dose levels of 0 (corn oil), 10, 100 and 300 mg/kg for 26 weeks. Clinical signs, body weight, food and water consumption were monitored, and hematological, blood biochemical, ophthalmological and histopathological examination were carried out. As a result, changes related to administration of empenthrin were observed mainly in the liver and kidneys in rats receiving 100 mg/kg or more. Therefore, the no-effect-level of empenthrin is determined to be 10 mg/kg in both sexes of rats in this study.

Key words : Empenthrin, acute toxicity, subacute toxicity, reproductive and developmental toxicity.

緒 言

Empenthrin (Vaporthrin^R, S-2852 Forte, (RS)-(EZ)-1-ethynyl-2-methyl-2-pentenyl (1R)-cis/trans-chrysanthemate)は、合成ピレスロイド系殺虫剤の一種で、衛生害虫であるハエ、蚊に対して卓効を有し、かつ他のピレスロイド剤に比べて高い蒸気圧を有し衣料用害虫に対しても有用である (Tsuda *et al*, 1982 : Yoshida *et al*, 1986)。

今回、哺乳動物に対する毒性、即ち、急性毒性、生殖発生毒性、6ヵ月間の亜慢性毒性について検討したのでその結果を報告する。

実験材料及び実験方法

1. 被験化合物

本化合物は、淡黄色～黄赤色の澄明な油状の液体で、有機溶媒（メタノール、エタノール、アセトン、エーテル等）に可溶であるが、水にはほとんど溶けない。Fig. 1にその構造式を示す。この実験に使用したempenthrinのLot No.はPMG-80805, 40103, 60102, 89056, 20963で、純度はそれぞれ94.1, 91.4, 93.3, 94.3, 92.7%であった。抗酸化剤として

Fig. 1. Chemical structure of empenthrin.

butylated hydroxytoluene (BHT)が2 %添加されている。

2. 実験方法

1) 急性毒性試験

経口および経皮毒性試験

(1) 実験および飼育条件

6週齢のSprague-Dawley系ラットおよび5週齢のICR系マウスを日本チャールス・リバーより購入した。ラット・マウスとも2～3匹/性/ケージの割合でそれぞれ専用のアルミニウム製ケージに群飼育し、固形飼料(CRF-1, オリエンタル酵母株式会社)および上水道水を自由に摂取させた。飼育環境は、温度 $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数10～20回/時間、12時間人工照明(8:00～20:00照明)とした。試験には8日間の検疫・馴化の期間を通じて健康な動物を用いた。経口投与の場合は、投与前約20時間絶食した動物を用いた。投与時の体重範囲はラット経口投与で雄210～234g, 雌146～163g, ラット経皮投与で雄249～259g, 雌168～181g, マウス経口投与で雄24.7～29.3g, 雌19.3～23.5g, マウス経皮投与で雄29.7～33.3g, 雌22.7～26.4gであった。

(2) 方法

経口投与では、ラット、マウスとも1000, 2000, 3500および5000mg/kgの用量で、また経皮投与では両種とも2000mg/kgの用量で試験した。ラット、マウスとも1群雌雄各5匹を用い、いずれの投与経路の場合もempenithrinの原液を希釈することなく投与した。いずれの投与経路も投与後10, 30分, 1, 2, 4時間、以後毎日1回14日間症状観察を行った。経口投与についてはさらに投与後6, 8時間にも実施した。また、投与直前、投与後3, 7および14日に個体別に体重を測定した。さらに、死亡動物ならびに14日間の症状観察終了時に生存している動物全てについて剖検を実施した。

吸入毒性試験

(1) 実験方法

5週齢のSprague-Dawley系ラットおよび4週齢のICR系マウスを日本チャールス・リバー株式会社から購入し、2～3匹(ラット)あるいは5匹(マウス)単位の群飼育を行い、固形飼料(CRF-1, オリエンタル酵母株式会社)および水を自由に摂取させた。飼育環境は、経口および経皮毒性試験と同様であった。動物は入荷後7日間の検疫を行い、更にラットについては4日間(使用時体重範囲: 雄191～219g, 雌140～172g), マウスについては19日間(使用時体重範囲: 雄30.3～36.7g, 雌23.4～31.1g)の馴化を実施したのち、実験に使用した。

(2) 曝露方法

動物を金網式ケージへ個体別に収容し、チャンバー(0.56m³)内へ設置した。曝露中は動物を絶食・絶水状態にした。empenithrinの原液を0.9～3.6ml/分の割合で連続的にアトマイザーへ注入し、圧縮空気で噴射した。発生したミストを直ちにチャンバー内へ導入して動物に4時間全身曝露した。注入量、気中濃度、粒子径はTable 1に示す通りである。

Table 1. Injection rate, actual concentration of empenhrin in the air and median particle size.

Animal species	Injected rate (ml/min)	Actual aerial concentration (mg/m ³)	Median particle size (μm)
Rat	0 *	—	—
	1.8	2,290	1.02—1.12
	3.6 **	4,610	1.02—1.11
Mouse	0 *	—	—
	0.9	1,336	1.15—1.33
	1.8	2,216	0.96—1.10
	3.6 **	4,666	0.95—1.11

* Air control group **: Maximum attainable dosage

動物の症状を曝露中とその後ラットについては15日間、マウスについては14日間観察した。また、体重測定は曝露直前と3日目、その後ラットについては8日目と15日目、マウスについては7日目と14日目に実施した。死亡動物ならびに観察期間終了時まで生存した動物について剖検を行い、更に生存例を認めた最高用量の動物については呼吸器（鼻腔、喉頭、気管、肺）の病理組織学的検査を実施した。LC₅₀は観察期間の累積死亡率からLitchfield and Wilcoxon (Litchfield et al., 1949)の方法を用いて算出した。

2) 生殖発生毒性試験 (Tesh et al., 1987; Schroeder and Daly, 1985)

(1) 試験動物および飼育条件

ラットはCD系 (Sprague-Dawley) の成熟ラットをCharles River UK社より購入し、交配前はステンレス製格子床つきポリプロピレン製ケージに、交配成立後は床敷を入れたポリプロピレン製ケージに個別に飼育した。飼料は市販の実験動物用飼料 (Labsure Laboratory Animal Diet No. 1) を、水は水道水を自由に摂取させた。飼育環境は温度20～24℃、湿度47～73%、換気回数約15回/時間および12時間毎の明暗サイクルであった。

ウサギはNew Zealand White雌ウサギをHezleton-Dutchland社より、4～5ヵ月令で購入し、金網床付のステンレス製懸架式ケージで個別に飼育し、飼料はPurina High-Fiber Rabbit Chow #5326を、水は水道水を自由に摂取させた。動物室は温度20±3℃、湿度40～60%、換気回数は10～15回/時間および、12時間毎の明暗サイクルに設定した。ラット、ウサギとも雄は交配目的にのみ同系の繁殖用動物を使用した。

(2) 被験物質の調製および投与方法

Empenhrinはコーン油に溶かして毎日新しく調製した。

投与は経口投与とし、ラットでは5 ml/kg、ウサギでは1.2 ml/kgを毎日1回投与した。

(3) 投与量の設定

投与量の設定は次のように行った。即ち、ラットの器官形成期投与試験 (SegII) では、妊娠ラットの胎仔の器官形成期に30, 100および300あるいは500, 750および1000mg/kgを

Mammalian toxicity of empenithrin

経口投与した2回の予備試験の結果より妊娠動物で体重増加の抑制がみられ、かつ評価するに十分な胎仔・仔が得られると考えられる500mg/kgを高用量として、以下150および50mg/kgを設定した。

ウサギのSegIIの投与量は、妊娠ウサギに250, 500, 1000, 2000および5000mg/kgを妊娠7日から19日までの13日間経口投与した予備試験において、2000mg/kg以上の投与群で着床数の低値と未着床率の増加が、5000mg/kg群で死亡、体重減少などがみられたことから、1000mg/kgを高用量とし、以下300および100mg/kgを設定した。

(4) ラットの器官形成期投与試験 (Tesh et al., 1987)

ラットは雌雄を1:1で交配させ、膈垢中に精子あるいは膈栓が確認された雌を交尾成立雌とし、この日を妊娠0日とした。

各群約32匹の妊娠ラットに妊娠7日から妊娠17日まで経口投与した。試験期間を通じて一般症状および生死の有無を観察し、体重および摂餌量を測定した。いずれの群も21母動物を妊娠20日に帝王切開し、胸腹部を剖検するとともに妊娠の有無をしらべた。妊娠雌は黄体数、着床数、生存胎仔数及び死亡胚・胎仔数を調べた。

生存胎仔については口腔を含む外形異常の有無および性別を観察した後、体重を測定した。体重測定後、同腹の約半数の胎仔については肉眼的に内臓観察を行い、内臓を摘出後変性アルコールで固定後、DawsonのAlizarin Red S染色法の改良法により骨格透明標本作製し、骨格および化骨数の観察を行った。

残りの約半数の胎仔についてはBouin液に固定後、Wilsonの粗大切片法により内臓異常の有無を観察した。

一方、各群残りの11母動物は自然分娩させ、妊娠期間ならびに分娩状態を観察した。分娩母動物は生後25日までF₁仔を哺育させ、哺育状態を観察した。

分娩後21日に屠殺し、胸腹部臓器を剖検するとともに着床痕数を調べ生産率を算出した。F₁仔は出生後から毎日、死亡の有無および一般状態を観察するとともに、生後1, 4, 7, 11, 14, 18, 21日および25日から剖検まで1週間ごとに体重を測定した。

生後4日に1母動物当たりの哺育仔数を無作為に雄雌4匹に調整した。雌雄のいずれかが4匹に満たない母動物については雌雄総数が8匹になるように調整し、雌雄総数が8匹以下の母動物については調整は行わなかった。

F₁仔は被毛発生、耳介開展、切歯萌出、眼瞼開裂、精巣下降および膈開口などの成長・発達を観察した。

F₁仔の機能検査としては、生後25日に離乳させた後、聴覚機能、視覚機能、空中正向反射、活動性、Y字形水迷路を用いた学習能力、運動協調性などを調べた。

行動および機能検査終了後、5週齢時に、各群雌雄各20匹のF₁仔動物を選抜し、F₁世代とし、9-10週齢時に、兄妹交配を避け、同一投与群内で雌雄1:1で交配し、生殖能力検査を行った。交尾成立雌は妊娠20日に帝王切開し、妊娠の有無および子宮内の観察を行った。

(5) ウサギの器官形成期投与試験 (Schroeder and Daly, 1985)

妊娠ウサギの妊娠7日より19日までempenthrinを経口投与し、母動物の一般症状および死亡の有無の観察、体重の測定を行った。妊娠30日にペントバルビタールナトリウムを静脈内投与し屠殺後、帝王切開を行い、胸腹部臓器を観察するとともに、黄体数、着床数、生存胎仔数および胚・胎仔死亡数を調べた。生存胎仔については、体重の測定および性別を行うとともに、全胎仔について外表、内臓および骨格異常の有無を観察した。

3) 亜急性毒性試験 (高橋, 1988)

(1) 実験動物および飼育条件

4週齢のSlc:SDラット雌雄各104匹を静岡県実験動物農業協同組合から購入し、約1週間予備飼育した後5週齢(体重範囲:雄129~147g,雌121~140g)で試験に供した。動物は実験期間を通じて温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数20回/時間ならびに12時間人工照明(6:00~18:00)に設定された動物室で床敷(ベータチップ®)を入れたプラスチック製ケージ内に2匹ずつ収容し、飼料(オリエンタル酵母工業(株)製,CRF-1)および水を自由に摂取させた。

(2) 方法

実験群構成は雌雄とも1群20匹の4群とし、各群の投与量は先に実施した本化合物のラットにおける4週間経口毒性試験(高橋,1986)(投与量:0,10,30,100,300mg/kg)の結果、肝臓重量の増加(100mg/kg以上の群)および病理組織学的に肝細胞の肥大(300mg/kg群)、腎臓重量の増加(雄100mg/kg以上の群,雌300mg/kg群)が主に認められたため最高用量を300mg/kgとし、以下100,10および0mg/kgとした。

被験化合物は使用時に各投与群ごとに投与液量が2ml/kgになるようにコーンサラダ油に混合し調製した。調製した被験化合物は胃ゾンテを用いて1日1回、連続して26週間強制的に経口投与を行った。

一般状態の観察は毎日投与前および投与後1時間30分以内に、体重、摂餌量および摂水量の測定は週1回それぞれ行った。なお、体重測定は剖検日(死亡動物も含む)にも行った。

尿検査は、全生存動物の新鮮尿について投与第26週に尿検査用試験紙(山之内製薬(株),BMテスト8-II)を用いpHの測定、蛋白、ブドウ糖、ケトン体ウロビリノーゲン、ビリルビンおよび潜血の検査を行い、さらに蛋白屈折計(株)アタゴ製、アタゴ卓上蛋白屈折計)を用いて尿比重を測定した。また、この新鮮尿の一部を遠心分離し染色後(CAMBRIDGE社製,URI-CELR®)尿沈渣の検査を行った。さらに採尿ゲージにて16時間尿を摂取し、尿量を測定した。

眼科学的検査は、投与26週目に雄の全生存動物、雌の対照群および300mg/kg群の全生存動物について角膜、虹彩および眼底の異常の有無を両眼について検査した。角膜および虹彩の検査は細隙灯検眼鏡(株)ナイツ製、ハンドスリットランプ)で、眼底検査は散瞳薬(参天製薬(株)製,ミドリン®P, Lot No. 292, MP300)を点眼し、小動物用眼底カメラ(興和(株)製,RC-2, Model 621)で両眼を検査した。

血液学的検査は、全生存動物を16時間絶食させた後、ペントバルビタールナトリウム（大日本製薬㈱，ネンブタール®）麻酔下に後大静脈より摂取したEDTA-2 K加血液（プロトロンビン時間測定には3.8%クエン酸ナトリウム加血漿）を用い、以下の項目について行った。即ち、赤血球数（RBC）、白血球数（WBC）、血色素量（HB）、血小板数（PLATELET）（以上、自動血球計数装置、東亜医用電子㈱製、CC-180A）、ヘマトクリット値（HT：毛細管遠心法）、網状赤球比率（RET：ニューメチレンブルー染色法、細胞分析装置、Microx, HEG-35A）、型別白血球分画（ライト染色法、細胞分析装置、Microx, HEG-35A）およびプロトロンビン時間（Quick 1 段法、リオプラスチン「モチダ」1号、DADE社製Auto-FI）。また、赤血球数、ヘマトクリット値および血色素濃度よりWintrobeの赤血球平均恒数〔平均赤血球血色素量（MCH：単位micro microgram=MMG）、平均赤血球容積（MCV：単位cubic micron=CM）および平均赤血球血色素濃度（MCHC：単位%）〕を算出した。

血液生化学的検査は、全ての生存動物について血液学的検査と同様の麻酔処理にて腹大動脈より採取した血液から血清を分取し以下の項目について行った。：アルカリフォスファターゼ（ALP：PNP法）、トランスアミナーゼ（GOT：Henry変法，GPT：Wroblewski変法）、総蛋白（TP：Biuret法）、アルブミン（ALB：BCG法）、A/G比〔アルブミン/（総蛋白－アルブミン）〕、糖（GLU：ヘキソキナーゼ法）、総コレステロール（T-CHO：Allain等によるone step酵素法）、中性脂肪（TG：Bucolo-David変法）、クレアチニン（CRNN：Jaffe法）、総ビリルビン（T-BIL：Malloy-Evelyn変法）、尿素窒素（BUN：ウレアーゼ法）、カルシウム（Ca：OCPC法）（以上、ABBOTT VP製Biochromatic Analyzer）、ナトリウムおよびカリウム（NAおよびK：炎光光度法、HITACHI 775型炎光光度計）ならびに塩素〔CL：電量滴定法（銀電極法）、Chloride counter CL-5 M〕。

剖検および病理組織学的検査は以下のように行った。すなわち採血致死せしめた動物について内臓を肉眼的に精査し、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、顎下腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、前立腺、精巣、卵巣および子宮の各臓器ならびにカーカスの重量を測定した。また、これらの重量の剖検日の体重で除し相対重量を求めた。カーカスは発育状態（腹腔内脂肪の増減）と脱水または乳腫の全身の体液バランスを察知するために測定した。

以上の各臓器に加えて、脾臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、直腸、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、気管、胸大動脈、脊髄、背部皮膚、胸骨、大腿骨骨髓、大腿骨、精囊、精巣上体、膀胱、乳腺（雌のみ）、膈、食道、舌、ハーダー腺、眼球について10%中性緩衝ホルマリン液（眼球はブアン液）で固定した後、常法によりパラフィン切片を作製しH. E.染色を行い光学顕微鏡により病理組織学的検査を行った。肝臓、腎臓は全群全例について、他の臓器は対照群および300mg/kg群の全例について検査した。なお、副腎、胃は雄の10および100mg/kg群の全例についても、精巣、精巣上体は10および100mg/kg群で剖検時に異常の認められたものについても検査した。なお体重、摂水量、摂餌量、尿量、尿比重、血液学的検査、血液生化学的検査および臓器重量の測定値は、平均値、標準偏差の算出および多重比較検定法による統計学的意性の検定を行った。

検定方法はBartlett法により測定値の分散を95%信頼限界で検定し、等分散の場合は一元配置分散分析を行った。その結果、群間で有意の場合のみDunnettの方法による平均値の比較を行った。また、分散が等しくない場合には、Kruskal-Wallisの検定を行った。尚、病理組織学的検査結果については、Mann-Whitney検定を行った。

実験結果および考察

1) 急性毒性試験

1. 経口および経皮毒性試験

ラットおよびマウスにempenthrinを経口ならびに経皮投与した時の推定LD₅₀値と最小中毒量をTable 2に示す。

中毒症状としてラットでは1000mg/kg以上、マウスでは2000mg/kg以上の用量群で両種とも経口投与時のみ、振戦、自発運動減少、失調性歩行および呼吸不規則を認めた。さらにマウスでは、過敏および排泄をラットでは筋攣縮、四肢麻痺、軟便および尿失禁を認めた。死亡は最高投与量である5000mg/kg群（ラットの雄を除く）でのみ認めた。一方、ラット、マウスとも経皮投与においては上限投与量である2000mg/kgにおいても症状の発現および死亡を認めなかった。また、経口投与時のみ、若干の体重増加抑制をラットの雄高用量群および、マウスの雌高用量群に認めた。死亡動物および観察終了時に生存していた動物の剖検所見については、ラット、マウスともいずれの投与経路においてもempenthrinに起因

Table 2. The oral and dermal estimated LD₅₀ values and the minimum toxic dose of empenthrin in rats and mice.

Animal Species	Dosing route	LD ₅₀ mg/kg		MTD ^{a)} mg/kg	
		Male	Female	Male	Female
Rat	oral	>5,000	>3,500	<1,000	<1,000
	dermal	>2,000	>2,000	ND ^{b)}	ND ^{b)}
Mouse	oral	>3,500	>3,500	3,500	2,000
	dermal	>2,000	>2,000	ND ^{b)}	ND ^{b)}

^{a)} MTD : minimum toxic dose

^{b)} ND : not determined

する変化を認めなかった。

2. 吸入毒性試験

ラットおよびマウスにempenthrinを4時間全身曝露したときの死亡率およびLC₅₀値をTable 3に示す。

中毒症状として、ラットでは2290mg/m³以上の用量で、またマウスでは1336mg/m³以上の用量で自発運動減少、呼吸不規則、流涎、筋攣縮および尿失禁を認めた。更にラットでは鼻汁および強直性痙攣（4610mg/m³のみ）を、マウスでは2216mg/m³以上で立毛、跳躍、

Mammalian toxicity of empenthrin

Table 3. The inhalation LC₅₀ values of empenthrin in rats and mice.

Animal species	Aerial concentration of empenthrin (mg/m ³)	Mortality (%)		LC ₅₀ value (mg/m ³)	
		Male	Female	Male	Female
Rat	2,290	0	0		
	4,610	0	0		
				>4,610	>4,610
Mouse	1,336	0	20		
	2,216	20	40		
	4,666	100	100		
				2,700	2,300

振戦を，4666mg/m³では発声，閉眼，下痢および尾端の黒色化をも認めた。マウスにおいて3日目に体重の減少を中および高用量で認めたが，その後の発育は順調であった。ラットでは体重増加への影響はなかった。剖検および呼吸器の病理組織学的検査においてはempenthrinに起因する変化はなかった。以上のごとく，empenthrinの急性吸入毒性はラットよりもマウスにおいて強く発現した。

2) 生殖発生毒性試験

1. ラットの器官形成期投与試験

いずれの群でも死亡はなかった。500mg/kg投与群で，振戦および筋緊張の増加などの症状の発現がみられ，投与期間中の体重増加の抑制および投与初期に摂餌量の低値がみられた。50および150mg/kg群では，投与の影響はみられなかった。帝王切開時の剖検ではいずれの群でも投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。これにより，母動物に対するempenthrinの一般毒性学的な無影響量は150mg/kgと考えられた。

帝王切開所見ではTable 4に示したようにいずれの投与群でも，黄体数，着床数，胚・胎仔死亡率に差はなく，胚・胎仔致死作用はなかった。

胎仔体重にも影響はなかった。胎仔の外表異常としては，150mg/kgではドーム型頭蓋および無尾・鎖肛が各1例，500mg/kgでは，ドーム型蓋が1例，内臓異常としては50mg/kgで心脈管異常が1例，500mg/kgで，水頭症が2例みられていたが，いずれも発現頻度は低く，用量相関もなく，偶発的なものと考えられた。また，投与に起因すると考えられる骨格変異の発現頻度の高値は認められなかった。

母動物の分娩時およびF₁仔の観察結果をTable 5および6に示した。いずれの投与群においても妊娠期間，分娩，哺育への影響はみられなかった。

F₁仔の生存率，体重，成長・発達，各種機能検査にも投与の影響はなかった。またF₁仔の生殖能力検査においても，交尾率，受胎率には差はなく生殖能力に影響はなかった。また，子宮内所見およびF₂胎仔にも投与の影響はなかった。

2. ウサギの器官形成期投与試験

Table 4. Prenatal development of rat fetuses (F_1) obtained from dams treated orally with empenhrin.

Dose (mg/kg)	0	50	150	500
No. of dams	21	21	21	21
No. of corpora lutea : mean $\pm$ S. D.	16.20 $\pm$ 1.8	16.50 $\pm$ 2.2	16.30 $\pm$ 1.5	15.90 $\pm$ 1.6
No. of implantation sites : mean $\pm$ S. D.	14.60 $\pm$ 2.1	15.50 $\pm$ 1.7	15.10 $\pm$ 1.2	14.70 $\pm$ 1.7
Pre - implantation loss : %	10.80	6.30	8.10	7.80
No. of resorbed fetuses : mean $\pm$ S. D. (%)	1.05 $\pm$ 1.02 (7.2)	0.52 $\pm$ 0.72 (3.4)	0.95 $\pm$ 0.98 (6.3)	0.48 $\pm$ 0.69 (3.2)
No. of live fetuses : mean $\pm$ S. D.	13.50 $\pm$ 2.6	15.0 $\pm$ 1.9	14.20 $\pm$ 1.8	14.20 $\pm$ 1.8
Sex ratio : male/female	147/137	143/172	136/162	146/152
Body weights of fetuses : g. mean $\pm$ S. D.	3.29 $\pm$ 0.07	3.42 $\pm$ 0.06	3.23 $\pm$ 0.07	3.35 $\pm$ 0.07
No. of fetuses with external malformation				
No. of fetuses examined	284	315	298	298
Head slightly domed (%)	—	—	1 (0.3)	1 (0.3)
Agenesis of tail, imperforate anus (%)	—	—	1 (0.3)	—
No. of fetuses with visceral malformation				
No. of fetuses examined	140	156	146	144
Moderate internal hydrocephaly (%)	—	—	2 (1.4)	—
Gross cardiovascular malformation (%)	—	1 (0.6)	—	—
No. of fetuses with skeletal malformation				
No. of fetuses examined	144	159	152	154
All vertebrae caudal to 12th thoracic vertebra absent, no tail	—	—	1 (0.7)	—

Table 5. Postnatal development of rat young (F₁) during lactation period obtained from dams treated orally with empenhrin.

Dose (mg/kg)	0	50	150	500
No. of dams	11	11	11	11
Gestation index : % ^{a)}	100	100	100	100
Post implantation survival index : % ^{b)}	93	91	92	95
Live birth index : % ^{c)}	99	98	98	96
Body weight of young at birth :	5.8±0.6	6.0±0.6	6.2±0.5	5.8±0.7
	g, mean ± S. D.			
Viability index on day 4 : % ^{d)}	83	94	91	97
Body weights of young on Day 25	59.7±5.1	58.6±6.1	62.7±5.0	56.5±6.0
	: g, mean ± S. D.			
Weaning index : % ^{e)}	99	100	100	100

- ^{a)} Gestation index : (No. of females with live offspring/No. of pregnant females)×100
^{b)} Post implantation survival index : (No. of offspring born/ No. of implantations)×100
^{c)} Live birth index : (No. of offspring alive on Day 1/No. of offspring born)×100
^{d)} Viability index : (No. of offspring alive on Day 4 after birth/No. of alive offspring)×100
^{e)} Weaning index : (No. of live weanings/No. of offspring alive on Day 4 after culling)×100

Table 6. Growth of rat young (F₁) after weaning obtained from dams treated orally with empenhrin.

Table 6. Growth of rat young (F ₁) after treatment					
		Dose (mg/kg)			
		0	50	150	500
No. of young (F ₁) (Male/Femal)		20/20	20/20	20/20	20/20
Body weights of young : g, mean $\pm$ S. D.					
at 5 - week - old					
male		130 $\pm$ 15	126 $\pm$ 12	138 $\pm$ 13	126 $\pm$ 15
female		110 $\pm$ 13	110 $\pm$ 9	116 $\pm$ 10	108 $\pm$ 11
at 9 - week - old					
male		336 $\pm$ 35	333 $\pm$ 25	354 $\pm$ 25	337 $\pm$ 26
female		207 $\pm$ 14	211 $\pm$ 17	219 $\pm$ 19	213 $\pm$ 14*
Fertility : %, male/female					
Copulation index ^{a)}		100/100	100/100	100/100	100/100
Fertility index ^{b)}		90/90	100/100	85/85	100/100
Fetus (F ₂)					
Pre - implantation loss : %		14.3	12.3	5.2	11.5
No. of live fetuses : mean $\pm$ S. D.		13.0 $\pm$ 2.0	14.7 $\pm$ 2.4	14.1 $\pm$ 1.8	13.4 $\pm$ 2.3
Body weight : g, mean $\pm$ S. D.		3.17 $\pm$ 0.07	3.15 $\pm$ 0.06	3.33 $\pm$ 0.05*	3.22 $\pm$ 0.06
Resorbed fetuses : %		4.9	4.1	5.9	6.6
No. of fetuses with external malformation (%)		—	1 (0.4)	1 (0.4)	—

* : Significant different from the control, $P < 0.05$ ^{a)} Copulation index : (No. of animals with successful copulation/No. of mated animals) $\times$ 100^{b)} Fertility index : (No. of pregnant animals/No. of animals with successful copulation) $\times$ 100

Mammalian toxicity of empenithrin

1000mg/kg群の1例が投与期間終了後に死亡したが、原因は明らかではなかった。投与期間中に体重増加の抑制傾向が、300および1000mg/kg群で認められた。一般症状および剖検では投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。以上より、母動物に対する一般毒性学的な無影響量は100mg/kgであった。また、100および1000mg/kgで早産が各1例認められたが、ウサギでは通常よく認められるものであり用量相関もなく、偶発的であり、妊娠維持に影響はないものと考えられた。

帝王切開所見では、Table 7に示したように、いずれの投与群においても、黄体数、着床数、胚・胎仔死亡数および生存胎仔数に差はなく胚・胎仔致死作用はなかった。

胎仔体重、頭臀長にも差はなかった。胎仔の外表異常としては、対照群では腹壁破裂および外脳症が各1例、100mg/kg群では舌突出と左前肢の短肢の複合奇形が1例、300mg/kg群では二分脊椎およびドーム型頭蓋が各1例みられた。また胎仔の内臓異常としては、胆嚢欠損、腎盂拡張などが、内臓変異としては尿管拡張および蛇行などが、骨格異常としては舌骨弓湾曲、胸骨核の癒合などが、対照群を含む各群で認められた。これらの異常および変異はいずれも低頻度の発現であり、用量相関もなく、historical dataの範囲内の発現であり偶発的なものと考えられた。

3) 亜慢性毒性試験

(1) 臨床観察所見および死亡

投与直後に一過性の流産が300mg/kg群の雄で投与第38日以降（1～18例）、雌で36日以降（2～18例）投与終了時まで、また、100mg/kg群の雄で81日（2例）、83日（1例）に認められた。

死亡は、雄において対照群で投与第177日に1例、300mg/kg群で投与第56日、投与第67日、投与第113日に各1例、雌では300mg/kg群で投与第143日、投与第170日に各1例認められた。対照群の1例は腫瘍性、300mg/kg群の全例は投与過誤による死亡であり、被験物質投与に起因したものではなかった。

(2) 体重

雄の300mg/kg群では投与第6週以後に平均体重が対照群に対して4～5%の増加抑制傾向を示し、さらに、投与第12～15週に時には対照群に対して6～7%の低下（ $P < 0.05$ ）を示した。

(3) 摂餌量

雄の100mg/kg群では投与第21、24および26週時に平均摂餌量が対照群に対して5～10%の低下（ $P < 0.05 \sim 0.01$ ）を示し、さらに、300mg/kg群では投与第2週および投与第16週から投与終了時まで対照群に対して10～15%の増加（ $P < 0.05 \sim 0.01$ ）を示した。

雌の300mg/kg群では投与第1、2週および投与第7週から投与終了時まで平均摂餌量が対照群に対して10～30%の増加（ $P < 0.05 \sim 0.01$ ）を示した。

(4) 摂水量

雄の1000mg/kg群では投与第10、12、16、17、21、25および26週時に平均摂水量が対照

Table 7. Prenatal development of rabbit fetuses (F_1) obtained from dams treated orally with empenhrin.

	Dose (mg/kg)							
	0				1000			
No. of dams	15				18			
No. of corpora lutea : mean $\pm$ S. D.	9.7 $\pm$ 2.0				9.9 $\pm$ 2.1			
No. of implantation sites : mean $\pm$ S. D.	8.9 $\pm$ 1.8				8.7 $\pm$ 2.1			
Pre-implantation loss : %	8.3				11.2			
No. of resorbed fetuses (%)	10(6.8)				6(3.5)			
No. of dead fetuses	0				0			
No. of live fetuses : mean $\pm$ S. D.	8.2 $\pm$ 1.6				8.3 $\pm$ 2.1			
Sex ratio : male % (mean $\pm$ S. D.)	57.6 $\pm$ 18.65				55.4 $\pm$ 16.9			
Body weights of fetuses								
male : g, mean $\pm$ S. D.	46.44 $\pm$ 4.85				48.54 $\pm$ 6.90			
female : g, mean $\pm$ S. D.	46.49 $\pm$ 5.63				47.00 $\pm$ 6.62			
No. of fetuses examined	123				150			
No. of fetuses with external anomalies (%)	2(1.6)				2(1.3)			
Visceral examination								
No. of fetuses with anomalies (%)	7(5.7)				7(4.7)			
Gall bladder absent	4(3.3)				2(1.3)			
Distended renal pelvis	0				4(2.7)			
No. of fetuses with variations (%)	0				3(2.6)			
Skeletal examination								
No. of fetuses with anomalies (%)	9(7.4)				12(8.0)			
Hyoid arches angulated	3(2.5)				2(1.3)			
Sternebrae — fused	4(3.3)				4(2.7)			
No. of fetuses with variations (%)	92(75.4)				104(69.3)			

* : Significant different from the control, $P < 0.05$

群に対して10～25%の増加 ($P < 0.05 \sim 0.01$) を示し、さらに300mg/kg群では投与第2週および投与第7週から投与終了時まで平均摂水量が対照群に対して20～40%の増加 ($P < 0.05 \sim 0.01$) を示した。

雌の300mg/kg群では投与第1, 25および26週に平均摂水量が対照群に対して25～50%の増加 ($P < 0.05 \sim 0.01$) を示し、この他の測定時期でも統計学的な差は認められなかったものの一貫した増加傾向を示した。

(5) 尿検査

雌雄の100mg/kg以上の群で尿蛋白の陽性例の増加傾向が認められた。また、雄の300mg/kg群で尿量の増加および尿比重の低下が統計学的に有意に認められ、雌の300mg/kg群でも統計学的に有意ではないが、同様の傾向が認められた。

(6) 眼科学的検査

被験化合物投与に関連した変化は認められなかった。

(7) 血液学的検査

雄の100mg/kg群および雌の300mg/kg群にMCHの減少、雄の300mg/kg群および雌100mg/kg以上の群に、MCHCの減少、雄の300mg/kg群に血小板数の増加が統計学的に有意に認められたが、いずれもその変動巾は小さく、また、赤血球数、ヘマトクリット値および血色素量には対照群と投与各群との間に顕著な差は認められなかったことから、被験化合物投与に起因する変化とは考え難かった。

(8) 血液生化学的検査 (Table 8, 9)

雌雄の300mg/kg群に血糖値およびトリグリセリド値 (雌の100mg/kg群を含む) の減少、雄の100mg/kg群以上の群および雌の300mg/kgに総蛋白値、アルブミン値、および総コレステロール値、雄の300mg/kg群にA/G比の増加が認められた。総蛋白およびA/G比の増加はアルブミン量の増加による変化であった。また、総コレステロールの増加も認められたが、これらの変化はいずれも酵素誘導 (Platt *et al*, 1966, 1967) に起因した変化と推測された。また、糖およびトリグリセライドの減少が認められたが、本変化は肝臓に起因した変化 (肝臓重量の増加、肝細胞の微細空胞の減少) と考えられたが、傷害性変化を示すGOTあるいはGPTに変化がみられなかったことから、被験物質の肝臓に対する影響は重篤なものとは考えられなかった。

その他、アルカリフォスターゼ値 (雄の10mg/kg以上の群で減少)、GOT値 (雄の100mg/kg以上の群、雌の300mg/kg群で減少)、GPT値 (雌雄の100mg/kg以上の群で減少)、クレアチニン値 (雌の300mg/kg群で減少)、カルシウム値 (雄の100mg/kg以上の群で増加) およびナトリウム値 (雌の300mg/kg群で増加) に統計学的に有意な変動が認められたが、アルカリフォスターゼ値、カルシウム値の変動には用量依存性が認められず、GOT値、GPT値、クレアチニン値、ナトリウム値の変動幅は小さく被験化合物投与による変化とは考え難かった。

Table 8. Blood biochemical analysis in male SD rats treated orally with empenhriq for 26 weeks.

Compound		Corn oil		Empenthrin	
Doses (mg/kg)		10		300	
No. of Animals		20		17	
ALP	(IU/L)	92 ± 19	76 ± 18*	73 ± 21**	76 ± 21*
GOT	(IU/L)	96 ± 15	96 ± 29	74 ± 9#	80 ± 10#
GPT	(IU/L)	39 ± 8	39 ± 13	27 ± 4#	27 ± 4#
GLU	(MG/DL)	165 ± 14	167 ± 30	161 ± 14	147 ± 15#
TP	(G/DL)	6.2 ± 0.3	6.3 ± 0.3	6.6 ± 0.3**	6.7 ± 0.2**
ALB	(G/DL)	3.6 ± 0.2	3.6 ± 0.2	3.9 ± 0.2**	4.0 ± 0.2**
A/G		1.37 ± 0.11	1.37 ± 0.12	1.39 ± 0.13	1.47 ± 0.10*
BUN	(MG/DL)	17 ± 2	17 ± 2	17 ± 2	17 ± 2
CRNN	(MG/DL)	0.74 ± 0.09	0.72 ± 0.11	0.73 ± 0.11	0.73 ± 0.13
T - BIL	(MG/DL)	0.25 ± 0.05	0.25 ± 0.05	0.26 ± 0.06	0.22 ± 0.04
TG	(MG/DL)	143 ± 46	135 ± 37	124 ± 28	88 ± 26**
T - CHO	(MG/DL)	66 ± 11	72 ± 15	92 ± 19**	85 ± 21**
CA	(MG/DL)	10.1 ± 0.2	10.1 ± 0.3	10.4 ± 0.3**	10.3 ± 0.3*
NA	(MEQ/DL)	138 ± 2	138 ± 2	139 ± 1	139 ± 1
K	(MEQ/DL)	4.7 ± 0.3	4.7 ± 0.4	4.7 ± 0.3	4.7 ± 0.3
CL	(MEQ/DL)	102 ± 1	103 ± 2	102 ± 1	102 ± 2

The values are expressed as mean ± S. D.

* : P<0.05, ** : P<0.01 Significant different from the control group (Dunnett parametric)

: P<0.05, ## : P<0.01 Significant different from the control group (Dunnett nonparametric)

Table 9. Blood biochemical analysis in female SD rats treated orally with empenthrin for 26 weeks.

Compound	Corn oil		Empenthrin	
	Does (mg/kg)			
	—		10	300
No. of Animals	20		20	18
ALP (IU/L)	42 ± 16	41 ± 15	33 ± 13	31 ± 7
GOT (IU/L)	147 ± 100	122 ± 56	88 ± 47	87 ± 51 [#]
GPT (IU/L)	64 ± 50	52 ± 38	34 ± 21 [#]	28 ± 15 [#]
GLU (MG/DL)	128 ± 15	130 ± 14	129 ± 10	117 ± 14 [*]
TP (G/DL)	6.7 ± 0.6	6.6 ± 0.4	6.8 ± 0.4	7.2 ± 0.3 [#]
ALB (G/DL)	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.4	4.3 ± 0.2 [#]
A/G	1.48 ± 0.15	1.45 ± 0.14	1.53 ± 0.24	1.50 ± 0.13
BUN (MG/DL)	18 ± 2	19 ± 4	18 ± 2	17 ± 3
CRNN (MG/DL)	0.73 ± 0.07	0.72 ± 0.06	0.70 ± 0.06	0.68 ± 0.05 [*]
T - BIL (MG/DL)	0.22 ± 0.04	0.21 ± 0.04	0.20 ± 0.04	0.21 ± 0.03
TG (MG/DL)	117 ± 30	117 ± 36	79 ± 17 [#]	71 ± 34 [#]
T - CHO (MG/DL)	102 ± 18	111 ± 21	118 ± 25	137 ± 30 ^{**}
CA (MG/DL)	10.4 ± 0.4	10.3 ± 0.3	10.4 ± 0.4	10.5 ± 0.3
NA (MEQ/DL)	137 ± 1	137 ± 1	138 ± 2	139 ± 1 ^{**}
K (MEQ/DL)	4.8 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.7 ± 0.3	4.6 ± 0.3
CL (MEQ/DL)	103 ± 2	104 ± 2	103 ± 1	103 ± 2

The values are expressed as mean ± S. D.

* : P<0.05, ** : P<0.01 Significant different from the control group (Dunnett parametric)

: P<0.05, ## : P<0.01 Significant different from the control group (Dunnett nonparametric)

(9) 臓器重量

肝臓の絶対（相対）重量が対照群の対して100mg/kg群の雄で25（23）％，雌で18（16）％，300mg/kg群の雄で23（32）％，雌で38（38）％の増加（ $P < 0.01$ ）を示した。腎臓の絶対（相対）重量が対照群に対して100mg/kg群の雄で9（8）％，300mg/kg群の雄で15（23），雌で17（16）％の増加（ $P < 0.05 \sim 0.01$ ）を示した。

その他，脳（雄の300mg/kg群で相対重量の増加），顎下腺（雄の300mg/kg群で相対重量の増加），精巣（雄の300mg/kg群で相対重量の増加）およびカーカス（雄の300mg/kg群で絶対重量の減少，雌雄の300mg/kgで相対重量の減少）に統計学的に有意な変化が認められたが体重変動に由来する変化であった。また下垂体（雄の100mg/kg群で相対重量の減少）に統計学的に有意な変化が認められたが用量依存性のない変化であった。

(10) 病理学的検査

1. 死亡例

雄の対照群の1例では，肉眼的には右腎臓に腫瘤を認め，死因は組織学的検査より腎芽細胞腫によると考えられた。

その他の5例は肉眼的には肺の腫脹，暗赤色化を認め，組織学的には肺胞内に光を強く屈折する多量の異物が認められていることから，死因は投与の過誤によるものと考えられた。

2. 生存例（Table 10, 11）

肉眼的所見には被験化合物投与に関連した変化は認められなかった。

組織学的には肝臓において雄の100mg/kg以上の群で肝細胞の微細空胞の有意な減少が認められた。腎臓においては雄の100mg/kg以上，雌の300mg/kg群で慢性腎症を示す例の有意な増加が認められ，雌の100mg/kg群でも増加傾向が認められた。副腎では，雄の300mg/kg群において，束状帯の微細脂肪滴の有意な増加が認められた。その他の臓器・組織には被験化合物投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果を4週間経口投与毒性試験（高橋，1986）の結果と比較すると4週間投与した300mg/kg群では肝細胞の肥大が認められたが26週間に投与を延長した場合は消失した。このような変化は他のピレスロイド系殺虫剤の毒性試験（関ら，1987）の結果でも認められている。また，慢性腎症はラットの加齢性病変として知られているが（河合，1980），本試験ではこの変化が早期に発生したものと考えられた。本試験で認められた腎臓に対する影響と慢性腎症の発症との関連については不明である。また，腎臓への影響（重量増加，血清クレアチニン値の変動等）は他のピレスロイド系殺虫剤の毒性試験（関ら，1987）の結果でも認められている。

Table 10. Incidence of histopathological findings in male SD rats treated orally with empenthrin for 26 weeks.

Findings	Compound			Corn oil			Empenthrin											
	Does (mg/kg)			—			10			100			300					
	No. of Animals			19			20			20			17					
	Grade *	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
Liver																		
Decrease of fine vacuoles in hepatocytes	19	0	0	0	0	20	0	0	0	12	8	0	0**	6	11	0	0**	
Bile duct hyperplasia	18	1	0	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0	16	1	0	0	
Focal necrosis	19	0	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	16	1	0	0	
Kidney																		
Chronic nephropathy	12	7	0	0	0	10	10	0	0	5	14	1	0**	0	14	3	0**	
Adrenal																		
Fine lipid droplet in zona fasciculata	17	2	0	0	0	19	1	0	0	16	4	0	0	6	11	0	0**	
Nodular hyperplasia	19	0	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	16	1	0	0	
Pituitary																		
Adenoma	18	0	1	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17	0	0	0	
Lung																		
Foam cell in alveolar space	8	10	1	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13	4	0	0	
Stomach																		
Erosion	19	0	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	16	1	0	0	
Testis																		
Atrophy of seminiferous tubule	17	1	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17	0	0	0	
Epididymis																		
Absence of sperm cell	18	0	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17	0	0	0	
Eye ball																		
Retinal atrophy	19	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16	1	0	0	

* Degree of histopathological changes : 0, No. lesion ; 1, Slight ; 2, Moderate ; 3, Marked.

No remarkable findings in heart, aorta, spleen, thymus, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, bone marrow (femur), thyroid, parathyroid, tongue, submandibular gland, esophagus, duodenum, jejunum, ileum, rectum, pancreas, trachea, urinary bladder, prostate, seminal vesicle, brain, spinal cord, Harderian gland, sternum, femur and skin (back).

— : No histopathological examination was done according to protocol.

** : Significantly different from control, $P < 0.01$

Table 11. Incidence of histopathological findings in female SD rats treated orally with empenithrin for 26 weeks.

Findings	Compound	Corn oil						Empenthrin									
	Does (mg/kg)	—						10									
	No. of Animals	19						20									
	Grade*	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Liver																	
Bile duct hyperplasia	20	0	0	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0	17	1	0	0
Focal necrosis	20	0	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	17	0	1	0
Altered cell focus	19	1	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	18	0	0	0
Peliosis hepatitis	19	1	0	0	0	18	2	0	0	20	0	0	0	18	0	0	0
Kidney																	
Chronic nephropathy	17	3	0	0	0	16	4	0	0	13	7	0	0	8	7	3	0**
Dilatation of pelvis	19	1	0	0	0	18	2	0	0	19	1	0	0	17	1	0	0
Pyelonephritis	18	2	0	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	18	0	0	0
Cyst formation	20	0	0	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	18	0	0	0
Interstitial nephritis	20	0	0	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	18	0	0	0
Lung																	
Foam cell in alveolar space	17	3	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	17	1	0	0
Axillary lymph node																	
Increase of macrophage	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

* Degree of histopathological changes : 0, No lesion ; 1, Slight ; 2, Moderate ; 3, Marked.

No remarkable findings in heart, aorta, spleen, thymus, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, bone marrow (femur), pituitary, thyroid, parathyroid, adrenal, tongue, submandibular gland, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, rectum, pancreas, trachea, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, mammary gland, brain, spinal cord, eye ball, Harderian gland, sternum, femur and skin (back).

— : No histopathological examination was done according to protocol.

** : Significantly different from control, $P < 0.01$

結 論

1. 急性毒性

LD₅₀値はラットでの経口投与では、雄5000mg/kg以上、雌3500mg/kg以上、マウスでは雌雄とも2000mg/kg以上、経皮投与ではラット、マウスの雌雄とも2000mg/kg以上であった。

経口投与および吸入曝露時のラット、マウスに筋攣縮、尿失禁、振戦、自発運動減少、失調性歩行、呼吸不規則などの中毒症状がみとめられたが、empenthrinの急性毒性はラットよりもマウスにおいて強く発現した。しかし経皮投与においては上限投与量である2000mg/kgにおいても症状の発現および死亡を認めなかった。マウスがラットよりも急性毒性が強く発現することは、他のピレスロイド殺虫剤の結果と類似していた(Miyamoto, 1976)。

2. 生殖発生毒性

ラットおよびウサギにおいて、着床数、胚・胎仔死亡率および生存胎仔数には差はなく、胚・胎仔致死作用は認められなかった。胎仔体重にも影響はなく胎仔の外表、内臓および骨格観察では、いずれの試験においても被験物質投与に起因する異常の発現は認められなかった。

以上のことより、本剤には胚・胎仔致死作用、催奇形性作用はなく、胎仔発育にも影響するものではなく、無影響量はラットでは500mg/kg、ウサギでは1000mg/kgであった。またラットの出生仔の発達、発育、生殖機能ならびに次世代の発生に影響を及ぼすものではなく、無影響量は500mg/kgであった。

3. 亜慢性毒性

投与期間を通じて被験化合物投与に起因した死亡はいずれの群においても認められなかったが、雌雄の300mg/kg群に投与第6週から投与終了時まで投与直後の一過性の流涎が認められ、雄の100mg/kg群においても投与第11週に少数例認められた。

雄の300mg/kg群で投与第6週以降に体重増加の抑制傾向が認められた。雄の100mg/kg以上の群と雌の300mg/kgの群で摂餌量および摂水量の増加が認められた。雌雄の100mg/kg以上の群で尿蛋白陽性例の増加傾向が認められ、また雌雄の300mg/kg群では尿量の増加および尿比重の低下が認められた。

血液生化学的検査では総蛋白値およびアルブミン値（雄の100mg/kg以上の群、雌の300mg/kg群）A/G比（雄の300mg/kg群）および総コレステロール値（雄の100mg/kg以上の群、雌の300mg/kg群）の増加ならびにトリグリセリド値（雄の300mg/kg群、雌の100mg/kg以上の群）および血糖値（雌雄の300mg/kg群）の減少が認められた。

雌雄の100mg/kg以上の群で肝臓と腎臓の絶対および相対重量の増加が認められ、また雄の100mg/kg以上の群および雌の300mg/kg群の副腎束状帯に微細脂肪滴を有する例の増加が認められた。病理組織学的検査では、雄の100mg/kg以上の群で肝細胞の微細空胞の減少が、雌雄の100mg/kg以上の群で慢性腎症を示す例の増加が、雄の300mg/kg群の副腎束状

帯に微細脂肪滴を有する例の増加が認められた。

以上の結果、100mg/kg以上の群で肝臓および腎臓を中心に被験化合物に関連した変化が認められた。従って本試験条件下でのラットにおけるempenthrinの無影響量は雌雄ともに10mg/kgであると結論した。

文 献

- 河合清之 (1980) : ラット長期飼育ワーキンググループ報告, II, ラットの長期実験成績評価に影響をおよぼす自然発生性腎病変. *EXP. Amin.*, **29** (2), 181-231.
- Litchfield, J. T. Jr. and Wilcoxon, F. (1949) : A simplified method of evaluation dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **96**, 99-113.
- Miyamoto, J (1976) : Degradation, metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. *Environ. Health Perspec.*, **14**, 15-27.
- Platt, D. S. and Thorp, J. M. (1966) : Changes in the weight and composition of the liver in the rat, dog and monkey treated with ethylchlorophenoxyisobutyrate. *Biochem. Phem. Pharmacol.*, **15**, 915-925.
- Platt, D. S. and Cockrill, B. L. (1967) : Liver enlargement and hepatotoxicity : An investigation into the effects of several agents on rat liver enzyme activities. *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 2257-2270.
- Schroeder, R. E. and Daly, I. W. (1985) : A teratology study in rabbits with S-2852F. Bio/dynamics Inc, Technical report (83-2275).
- 関高樹, 伊藤聖一, 足立春彦, 他 (1987) : ピレスロイド系殺虫剤d・d-T80-prallethrinのラットにおける1年間摂食慢性試験. *J. Tox. Sci.*, **12**, 397-428.
- 高橋響 (1986) : S-2852Fのラットにおける4週間経口投与による亜急性毒性試験. (株)野村生物科学研究所最終報告書 (NRILS 86-1672).
- 高橋響 (1988) : S-2852Fのラットにおける26週間慢性毒性試験. (株)野村生物科学研究所最終報告書 (NRILS 86-2047).
- Tesh, J.M., McAnulty, P. A., Willoughby, C. R., et al. (1987) : S-2852F Teratology study in the rat (Segment II). *Life Science Research*, Technical report (86/SUMo21/432).
- Tsuda, S., Yoshida, K., and Okuno, Y. (1982) : A new pyrethroidal compound with higher vapor pressure. *J. Pesticide Sci.*, **7**, 604-605.
- Yoshida, K., Tsuda, S. and Okuno, Y. (1984) : Practical application of empenthrin as a mothproofing agent of textile. *Sen-I Gakkaishi.*, **40**, 254-262.