

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## トルプロカルブ原体のイヌを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験

(資料 毒-10)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、5～6 ヶ月齢、体重：雄 8.4～10.0kg、雌 7.9～9.7kg  
1 群雌雄各 4 匹

投与期間：52 週間 (雄 2010 年 8 月 25 日～2011 年 8 月 23～24 日)  
(雌 2010 年 9 月 2 日～2011 年 8 月 31～9 月 1 日)

投与方法：検体を 0、1000、4000 及び 16000ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間にわたって  
隨時摂取させた。検体を混入した飼料は 4 週ごとに調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：

一般状態及び生死を毎日観察し、触診を含む以下の詳細な状態観察を毎週 1 回実施した。詳細な状態観察では、各観察項目についてスコアー付けを行った。

ホームケージ：活動性、異常な体位/姿勢、異常行動、振戦、痙攣

ケージから取り出す時： 社交性(無関心、友好的、攻撃性)

オープンフィールド：活動性、異常な体位/姿勢、異常行動、振戦、痙攣、  
異常歩行、呼吸状態、皮膚・被毛の状態、眼球状態、  
眼瞼閉鎖、瞳孔の状態、流涎、流涙、分泌物、眼球結膜、  
口腔粘膜、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する  
反応、接触刺激に対する反応

触診： 皮膚の異常、筋肉の変化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与期間を通じていずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

一般状態変化について、検体投与と関連付けられる変化は認められなかった。また、詳細な状態観察における観察項目のスコアには、雌雄とも対照群と各検体投与群の間で差は認められなかった。

#### 体重変化：

全動物について、投与開始時及び投与 13 週までは毎週 1 回、その後は 4 週毎に体重を測定した。また、剖検日の麻酔前に全動物の最終体重を測定した。

体重変化の概要を以下に図示する。

全投与期間を通じ、対照群と投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、16000ppm 投与群の雌雄で投与 1 週目に顕著な体重減少が認められた。同群の雄の体重は、その後、対照群と同等まで回復したが、雌においては試験期間を通じて低いまま推移した（上図参照）。以上の変化は、検体投与による毒性影響と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

4000ppm 以下の投与群では検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量；個体別摂餌量を毎日計測し、各週の群別平均摂餌量をこれらの個体別摂餌量から算出した。

摂餌量の変化を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	1000	4000	16000	1000	4000	16000
1週						
2週						
3週						
4週						
5週						
1-52週平均						

16000ppm 投与群の雌雄で投与 1 週の摂餌量が顕著に低下し、雄では統計学的な有意差を伴った。雌では投与 2 週においても摂餌量は少ない傾向を示したが、その後は、試験期間を通じて対照群と同等であった。以上の変化は検体投与による毒性影響と判断された。

4000ppm 投与群の雌においても投与 1 週の摂餌量が低下する傾向が認められたが、体重への影響が認められなかったことから毒性影響とは考えられなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

#### 検体摂取量

投与量 (ppm)		1000	4000	16000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	27.0	105	440
	雌	27.3	109	473

眼科学的検査；

投与開始前及び投与 52 週時に全動物の以下の部位について検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底

検体投与に関連した所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 血液学的検査：

投与開始前、投与 13 週、26 週及び 52 週時に、一晩絶食させた全動物の橈側皮静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、赤血球ヘモグロビン濃度分布幅 (RDW)、血小板数、網状赤血球数、総白血球数、白血球分類比（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、非染色性大型細胞）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

なお、剖検時に胸骨骨髓塗抹標本を作製したが、造血系への影響を示唆する所見が認められなかつたため検査は行わなかつた。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

#### 血液学的検査

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1000	4000	16000	1000	4000	16000
ヘマトクリット値	BT						
	52 週						
ヘモグロビン量	BT 週						
	13 週						
赤血球数	26 週						
	52 週						
血小板数	26 週						
リンパ球	BT						

BT:投与開始前

検体投与の影響は認められなかつた。

4000 ppm 以上の投与群の雌では、投与 26 週の検査で血小板数の統計学的に有意な高値がみられた。しかしながら同様の変化は 13 週及び 52 週の検査においてはみられず、また用量相関性がみられないことから検体投与による影響とは判断されなかつた。

他にも統計学的有意差が散見されたが、投与開始前ののみの変化であるかもしくは用量相関性がない変化であることから検体投与に関連しない変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 血液生化学的検査：

投与開始前、投与 13 週、26 週及び 52 週時に、全動物について以下の項目を検査した。検査には血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血漿を用いた。

アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGPT)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

#### 血液生化学的検査

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1000	4000	16000	1000	4000	16000
アルカリホスファターゼ	13 週						
	26 週						
	52 週						
AST	13 週						
	26 週						
	52 週						
クレアチニン	BT						
	13 週						
尿素窒素	26 週						
	52 週						
総コレステロール	BT <sup>#</sup>						
	13 週 <sup>#</sup>						
	26 週 <sup>#</sup>						
	52 週 <sup>#</sup>						
トリグリセリド <sup>#</sup>	13 週 <sup>#</sup>						
	26 週 <sup>#</sup>						
	52 週 <sup>#</sup>						
無機リン	13 週						
ナトリウム	13 週						
塩素	BT						
	13 週						
	26 週						
	52 週						

BT:投与開始前、# : 参考値として示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

16000ppm 群の雌雄で、アルカリホスファターゼ値が試験期間を通じて高値であり、雄では全検査時期で、雌では投与 13 週及び 52 週時において統計学的有意差を伴った。更に同群の雄では、投与 52 週時の総コレステロールと投与 26 週時のトリグリセリド値も統計学的有意差を伴い高値であった。以上の変化は検体投与による毒性影響と判断された。

総コレステロール値は、雄の 1000ppm 投与群で投与 52 週時に統計学的有意に高値であったが、同群の値は投与開始前から高い傾向（対照群の 123%）にあり、4000ppm 投与群の投与 52 週時に有意な増加が認められていないことから、雄の 1000ppm 投与群にみられた変化は、検体投与による影響ではないと考えられた。また、投与 52 週時のトリグリセリド値が、雌の全検体投与群において対照群と比べて高値であった。しかしながら、下表に示すように、何れの実測値も同研究所における背景値の範囲内にあり、統計学的有意差を伴わないことから毒性影響ではないと考えられた。

投与 52 週時の塩素値が雄の全投与群において統計学的有意に低値であった。しかしながら、投与開始前の検査においてもその傾向は認められており、またその差もわずかであることから毒性影響ではないと考えられた。

他にも、統計学的有意差を伴う変動が散見されたが、毒性学的意義のない変化、または用量相関性のない変化であり、何れも検体投与による毒性影響ではないと考えられた。

#### 雌のトリグリセリド実測値 (mg/dL)

検査時期	投与量 (ppm)			
	0	1000	4000	16000
52 週				

尿検査；投与開始前、投与 13 週、26 週及び 52 週時に、全動物について以下の項目を検査した。

尿比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、外観、尿量、沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1000	4000	16000	1000	4000	16000
尿比重	26 週						
pH	26 週						

検体投与に起因した影響は認められなかった。

16000ppm 投与群の雌では、投与 26 週の検査で尿比重及び pH が統計学的に有意な低値を示した。しかしながら、この変化は 13 週及び 52 週の検査においては認められず、程度もわずかであることから検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量；投与終了後の剖検時に、全動物を対象に以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、剖検直前の体重に基づき各臓器の相対重量(対体重比)も算出した。

脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体(両側)、心臓、肝臓及び胆のう、腎臓(両側)、脾臓、副腎(両側)、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巢(両側)、子宮

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

#### 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1000	4000	16000	1000	4000	16000
最終体重							
肝臓	絶対重量						
	対体重比						
副腎	絶対重量						
	対体重比						

16000ppm 投与群の雌雄において肝臓の絶対重量及び対体重比に統計学的に有意な増加が、同群の雌において副腎の絶対重量及び対体重比に有意な増加が認められた。また、4000ppm 投与群の雄においては肝臓の対体重比に有意な増加が認められた。以上の所見は検体投与に伴う毒性影響と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

肉眼的病理検査：

52週間投与終了後に全ての動物について剖検し、肉眼病変を記録した。

観察された主要な病変について次表に示す。

肉眼的病理所見

性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	1000	4000	16000	0	1000	4000
肝臓： 検査動物数								
暗色化								

16000ppm 投与群の雌雄の全例(4/4例)で肝臓の暗色化がみられ、統計学的有意に発生頻度が増加し、検体投与による毒性影響と考えられた。

他に、検体投与に関連する肉眼病変は観察されなかった。

病理組織学的検査：

肉眼的病理検査を実施した雌雄全例について以下に示す臓器・組織の病理組織学的検査を実施した。顕微鏡観察は通常の方法によって作製したパラフィン切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施した組織標本を用いて行った。

脳(大脑、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺(両側)、上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓(中央部と尾部)、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓(左及び右心室壁、弁膜を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺(頸下腺及び耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部及び幽門部)、肝臓(外側右葉及び左葉、肝門部)、胆嚢、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺(幹気管支を含む右葉肺門部、左及び右後葉)、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(両側)、子宮(角部、体部及び頸部)、膣、眼球(両側；網膜、視神経を含む)、涙腺(両側)、下腿三頭筋(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、全肉眼的異常部位

観察された主要な病変について次表に示す。

### 病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	1000	4000	16000	0	1000	4000	16000
肝臓： 検査動物数								
小葉中心性肝細胞肥大								
副腎： 検査動物数								
束状帶細胞肥大								
束状帶細胞脂肪化								

16000ppm 投与群の雌雄全例(4/4 例)に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が観察され、統計学的有意を伴い発生頻度が増加した。また、統計学的有意差を伴わないが、4000ppm 投与群の雌の 1/4 例にも肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が観察された。

他に、統計学的有意差を伴わないが、16000ppm 投与群の雌の 3/4 例に副腎束状帶細胞肥大及び脂肪化が、同群の雄では 1/4 例に副腎束状帶細胞肥大が観察された。

以上の所見は何れも検体投与による毒性影響と判断された。  
他に、検体投与と関連付けられる影響は認められなかった。

以上の結果から、トルプロカルブ原体のイヌを用いた混餌投与による慢性毒性試験における影響として、16000ppm 投与群の雌雄に摂餌量の減少を伴う一過性の体重減少、アルカリホスファターゼ增加、肝臓の暗色化、肝臓重量（絶対重量及び対体重比）の増加、小葉中心性肝細胞肥大及び副腎束状帶細胞肥大が、さらに、同群の雄では総コレステロール及びトリグリセリドの増加が、同群の雌では副腎重量（絶対重量及び対体重比）の増加及び副腎束状帶細胞脂肪化が認められた。4000ppm 投与群の雄では肝臓重量（対体重比）の増加が、同群の雌では小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

一方 1000ppm 投与群では検体投与に起因すると考えられる毒性変化は認められなかった。従って、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 1000ppm(雄 27.0mg/kg/日、雌 27.3mg/kg/日) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

トルプロカルブ原体のラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料 毒-11)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

供試動物：Wistar (Br)Han: WIST@Jcl GALAS 系ラット、5 週齢、体重；雄 148～177g、雌 120～145g、  
1 群雌雄各 51 匹

投与期間：104 週間(雄 2009 年 8 月 10 日～2011 年 8 月 11 日)  
(雌 2009 年 8 月 18 日～2011 年 8 月 18 日)

投与方法：検体を 0、400、2800 及び 12000ppm(雄) または 20000ppm(雌) の濃度で飼料に混入し、  
104 週間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始後 1 年間は週 1 回、  
その後は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

#### 観察・検査項目及び結果

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。さらに、週 1 回、腫瘍の触診とともに  
に詳細な状態観察を行った。

ケージ内： 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング時：取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、  
流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、異常呼吸音、被毛  
の変化、皮膚及び可視粘膜の変化

オープンフィールド内：

跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、立毛、異  
常姿勢、異常行動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験終了時の死亡動物数を次表に示す。

性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	400	2800	12000	0	400	2800
0~104 週	10/51	9/51	8/51	8/51	11/51	13/51	15/51	6/51

死亡動物数/全動物数、生命表解析：有意差なし

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた症状を次表に示す。

性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	400	2800	12000	0	400	2800
所見/ 検査動物数								

12000ppm 投与群の雄で眼球・眼瞼蒼白の発生頻度が統計学的に有意に増加した。眼球・眼瞼蒼白は貧血を示唆する所見であるが、本試験では後述する様に血液学的検査において貧血を示唆する所見は認められなかった。しかしながら、1年間反復経口投与毒性試験(資料 毒-9)において 20000ppm 投与群の雌で貧血性変化が認められていることから、本所見は検体投与による毒性影響と判断された。

その他に認められた発生頻度の有意な変化は、対照群との差がわずかであるか、または用量依存性がない変化であることから、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

体重変化；投与期間中全動物の体重について、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で測定した。

体重変化を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 体重変化

性別	雄			雌		
	400	2800	12000	400	2800	20000
1週						
4週						
8週						
16週						
20週						
24週						
28週						
32週						
40週						
44週						
48週						
52週						
56週						
60週						
64週						
68週						
72週						
76週						
80週						
84週						
88週						
92週						
96週						
100週						
104週						

20000ppm 投与群の雌及び 12000ppm 投与群の雄で有意な体重低下が認められ、検体投与による毒性影響と判断された。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始から 13 週までは週 1 回測定し、その後は 4 週間ごとに測定した。また、投与 13 週までの食餌効率も算出した。

摂餌量について、対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	400	2800	12000	400	2800
1週						
7週						
28週						
64週						
92週						

摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

20000ppm 投与群の雌で投与 1週及び 7週時に統計学的有意に摂餌量が減少した。しかし、これらの変化は連続性がなく、同時期には体重増加抑制もみられていないことから検体投与に関連する毒性影響とは判断されなかった。

その他に認められた有意な変化は用量依存性がなく、投与との関連はないと考えられた。

食餌効率については、いずれの投与群の雌雄でも検体投与の影響はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量 (ppm)		400	2800	12000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	16.4	115	512	-
	雌	20.5	145	-	1096

血液学的検査；投与終了後に全生存動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

総白血球数、白血球分類〔好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、非染色性大型細胞〕

対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた項目を次表に示す。

#### 血液学的検査

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	400	2800	12000	400	2800	20000
総白血球数						
リンパ球数						
好中球数						
単球数						
非染色性大型細胞数						

20000ppm 投与群の雌で総白血球数及びリンパ球数が統計学的有意に減少し、好中球数が減少傾向（有意差はみられないものの）を示し、また、2800ppm 投与群の雌で総白血球数及び好中球数が有意に減少した。以上の変化は、検体投与による毒性影響と判断された。

他に、20000ppm 投与群の雌で単球数及び大型非染色球数が有意に減少した。単球は血液中に少数しか存在しないため、測定値が容易に変動することから、単球の変化は毒性影響ではないと考えられた。また、非染色性大型細胞は腫瘍細胞に関連すると考えられているため、減少に毒性学的意義はないと考えられた。

臓器重量；投与終了後に各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（対体重比）も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

#### 臓器重量

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	400	2800	12000	400	2800	20000
最終体重						
肝臓	絶対重量					
	対体重比					
脾臓	絶対重量					
	対体重比					

20000ppm 投与群の雌で肝臓の対体重比が有意に増加し、検体投与による毒性影響と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

また、20000 及び 2800ppm 投与群の雌で脾臓の絶対重量が有意に減少したが、対体重比に有意な変化がないことから、絶対重量の変化は偶発的であるか、または体重低下による二次的なものであり、検体投与による毒性影響とは判断されなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫殺動物及び投与終了後の全生存動物を対象として検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	400	2800	12000	0	400	2800
最終 屠殺									
全動物									

肉眼的病理所見に検体投与の影響は認められなかった。

いくつかの所見で発生頻度の有意な変化が認められたが、これらは発生頻度の減少であるか、または用量依存性がないため、投与との関連はないと考えられた。

#### 病理組織学的検査；

対照群及び高用量群の全動物、並びに 400 及び 2800ppm 投与群の途中死亡・切迫殺動物から採材した以下の臓器・組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。また、400 及び 2800ppm 投与群の最終屠殺動物では、雌の脾臓並びに雌雄の甲状腺及び肉眼的異常部位について病理標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓(胸骨及び大腿骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃(前胃及び腺胃)、肝臓、肺臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巢、精巢上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巢、子宮(角部及び頸部)、膣、眼球(網膜及び視神経を含む)、ハーダー腺、骨格筋(下腿三頭筋)、膝関節、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

さらに、20000ppm 投与群の雌で脾臓に褐色色素沈着増加の発生頻度が増加した(後述)ことから、この褐色色素を同定するため、対照群及び 20000ppm 投与群の各雌 2 匹の脾臓切片を用いて、ペルリン青染色(ヘモジデリン検出用)及びシュモール反応(リポフスチン検出用)を別々に施し、鏡検した。

#### [非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

12000ppm投与群の雄及び20000ppm投与群の雌で、全動物及び最終屠殺動物における甲状腺コロイド変性の発生頻度が有意に増加した。20000ppm投与群の雌では全動物及び最終屠殺動物における脾臓褐色色素沈着増加の発生頻度も有意に増加し、特殊染色の結果、褐色色素はシュモール反応陽性であり、色素の主成分はリポフスチンと考えられた。甲状腺及び脾臓のこれらの変化は加齢に関連したものと考えられ、これらの変化の発生に検体が影響を及ぼした可能性があり、検体投与による毒性影響と判断された。

他に、12000ppm投与群の雄の肝臓の胆管過形成及び好塩基性変異細胞巣、並びに20000ppm投与群雌の胸骨骨硬化症の発生頻度に有意な減少がみられたが、病変の発生頻度の減少であるため、これらの変化には毒性学的意義はないと考えられた。

その他に認められた発生頻度の有意な変化は、用量依存性がないことから、投与との関連はないと考えられた。

#### [腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

20000ppm投与群の雌において、全動物及び最終屠殺動物の乳腺線維腺腫の発生頻度が有意に減少したが、これらの発生頻度の減少に毒性学的意義はないと考えられた。400ppm群の雌で全動物の甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、本変化は用量依存性がないことから、投与との関連はないと考えられた。

また、投与に関連した特殊な腫瘍の増加、特定の腫瘍の多発性発生、自然発生性腫瘍の早期発生など、発がん性を示唆するその他の所見は認められなかった。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも毒性学的意義のある変化はなかった。

以上の結果から、トルプロカルブ原体のラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験における毒性影響として、20000ppm投与群の雌において、体重増加抑制、血液中の白血球数の減少、肝臓重量（対体重比）の増加、甲状腺のコロイド変性及び脾臓の褐色色素沈着増加、12000ppm投与群の雄で、眼球・眼瞼蒼白、体重増加抑制及び甲状腺コロイド変性、2800ppm投与群の雌で血液中の白血球数の減少が認められた。従って、本試験条件下における無毒性量は雄で2800ppm(115 mg/kg/日)、雌で400ppm(20.5 mg/kg/日)であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

表1、非腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
死亡・ 切迫殺	脾臓	所見/検査動物数								
		褐色色素沈着増加								
	甲状腺	所見/検査動物数								
		コロイド変性								
最終屠殺	脾臓	所見/検査動物数								
		褐色色素沈着増加								
	胸骨	所見/検査動物数								
		骨硬化症								
	肝臓	所見/検査動物数								
		胆管過形成								
		変異細胞巣 (好塩基性 細胞型)								
	甲状腺	所見/検査動物数								
		濾胞細胞水腫変性								
		コロイド変性								
全動物	脾臓	所見/検査動物数								
		褐色色素沈着増加								
	肝臓	所見/検査動物数								
		変異細胞巣 (好塩基性 細胞型)								
	甲状腺	所見/検査動物数								
		濾胞細胞水腫変性								
		コロイド変性								

# : 参考として記載した

表2、腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
死 亡 ・ 切 迫 殺	全身 性腫 瘍	所見/検査動物数								
		悪性リンパ腫 (M)								
		組織球性肉腫 (M)								
		骨髓性白血病 (M)								
	皮膚	所見/検査動物数								
		扁平上皮癌 (M)								
		線維腫 (B)								
		悪性神経鞘腫 (M)								
	乳腺	所見/検査動物数								
		腺腫 (B)								
		腺癌 (M)								
		線維腺腫 (B)								
	脾臓	所見/検査動物数								
		血管肉腫 (M)								
	胸腺	所見/検査動物数								
		胸腺腫 (B)								
	骨	所見/検査動物数								
		骨肉腫 (M)								
	肺	所見/検査動物数								
		腺癌 (M)								
	心臓	所見/検査動物数								
		神経鞘腫 (B)								
	歯	所見/検査動物数								
		悪性歯原性腫瘍 (M)								
	前胃	所見/検査動物数								
		乳頭腫 (B)								
		悪性神経鞘腫 (M)								
	腺胃	所見/検査動物数								
		腺癌 (M)								
	小腸	所見/検査動物数								
		平滑筋肉腫 (M)								
	肝臓	所見/検査動物数								
		肝細胞腺腫 (B)								

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表2、腫瘍性病変(続き)

検査 時期	臓器	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
死 亡 ・ 切 迫 殺	脾臓	所見/検査動物数								
		島細胞腺腫(B)								
		島細胞癌(M)								
	精巣	所見/検査動物数								
		間細胞腫(B)								
	子宮	所見/検査動物数								
		角部 腺癌(M)								
	子宮	内膜間質ポリープ(B)								
		所見/検査動物数								
	頸部	悪性神経鞘腫(M)								
		下垂 体	所見/検査動物数							
	甲状腺	前葉腺腫(B)								
		前葉腺癌(M)								
	副腎	所見/検査動物数								
		皮質腺腫(B)								
		大脑	所見/検査動物数							
	腹腔	星状膠細胞腫(M)								
		悪性細網症(M)								
	最終 屠 殺	所見/検査動物数								
		悪性中皮腫(M)								
		悪性神経鞘腫(M)								
		皮膚	所見/検査動物数							
		角化棘細胞腫(B)								
		基底細胞腺腫(B)								
		皮脂腺腫(B)								
		皮脂腺癌(M)								

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表2、腫瘍性病変(続き)

検査 時期	臓器	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
最終屠殺	乳腺	所見/検査動物数								
		腺腫(B)								
		腺癌(M)								
		線維腺腫(B)								
	脾臓	所見/検査動物数								
		線維肉腫(M)								
		血管肉腫(M)								
	胸腺	所見/検査動物数								
		胸腺腫(B)								
	リン	所見/検査動物数								
	パ節	血管肉腫(M)								
	筋肉	所見/検査動物数								
		血管肉腫(M)								
	肺	所見/検査動物数								
		腺腫(B)								
	心臓	所見/検査動物数								
		神経鞘腫(B)								
	唾液	所見/検査動物数								
	腺	腺癌(M)								
	小腸	所見/検査動物数								
		平滑筋肉腫(M)								
	肝臓	所見/検査動物数								
		胆管腫(B)								
		肝細胞腺腫(B)								
	膵臓	所見/検査動物数								
		島細胞腺腫(B)								
		島細胞癌(M)								
	腎臓	所見/検査動物数								
		腺腫(B)								
	精巣	所見/検査動物数								
		間細胞腫(B)								

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表2、腫瘍性病変(続き)

検査 時期	臓器	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
最終 屠 殺	卵巢	所見/検査動物数								
		莢膜細胞腫(B)								
		顆粒膜細胞腫(B)								
		悪性顆粒膜細胞腫(M)								
	子宮 角部	所見/検査動物数								
		腺癌(M)								
		内膜間質ポリープ(B)								
		内膜間質肉腫(M)								
	下垂 体	所見/検査動物数								
		前葉腺腫(B)								
		前葉腺癌(M)								
		甲状腺								
	甲状腺	C細胞腺腫(B)								
		C細胞癌(M)								
		濾胞細胞腺腫(B)								
		濾胞細胞癌(M)								
		副腎								
	副腎	所見/検査動物数								
		皮質腺腫(B)								
		皮質腺癌(M)								
		褐色細胞腫(B)								
	大脳	所見/検査動物数								
		稀突起膠細胞腫(M)								
		悪性細網症(M)								
	ジン バル 腺	所見/検査動物数								
		癌(M)								
		扁平上皮癌(M)								
	耳介	所見/検査動物数								
		神経鞘腫(B)								
	腹腔	所見/検査動物数								
		脂肪腫(B)								
		横紋筋肉腫(M)								
		悪性中皮腫(M)								

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表2、腫瘍性病変(続き)

検査 時期	臓器	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
全 動 物	全身 性腫 瘍	所見/検査動物数								
		悪性リンパ腫(M)								
		組織球性肉腫(M)								
		骨髓性白血病(M)								
	皮膚	所見/検査動物数								
		扁平上皮癌(M)								
		角化棘細胞腫(B)								
		基底細胞腺腫(B)								
		皮脂腺腫(B)								
		皮脂腺癌(M)								
	乳腺	線維腫(B)								
		脂肪腫(B)								
	脾臓	悪性神経鞘腫(M)								
		所見/検査動物数								
	胸腺	腺腫(B)								
		腺癌(M)								
	リン パ節	線維肉腫(M)								
		血管肉腫(M)								
	骨	所見/検査動物数								
		骨肉腫(M)								
	筋肉	所見/検査動物数								
		血管肉腫(M)								
	肺	所見/検査動物数								
		腺腫(B)								
		腺癌(M)								
	心臓	所見/検査動物数								
		神経鞘腫(B)								

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表2、腫瘍性病変(続き)

検査 時期	臓器	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
全 動 物	唾液 腺	所見/検査動物数								
		腺癌(M)								
	歯	所見/検査動物数								
		悪性歯原性腫瘍(M)								
	前胃	所見/検査動物数								
		乳頭腫(B)								
		悪性神経鞘腫(M)								
	腺胃	所見/検査動物数								
		腺癌(M)								
	小腸	所見/検査動物数								
		平滑筋肉腫(M)								
全 動 物	肝臓	所見/検査動物数								
		胆管腫(B)								
		肝細胞腺腫(B)								
	胰臓	所見/検査動物数								
		島細胞腺腫(B)								
		島細胞癌(M)								
	腎臓	所見/検査動物数								
		腺腫(B)								
	精巣	所見/検査動物数								
		間細胞腫(B)								
全 動 物	卵巢	所見/検査動物数								
		莢膜細胞腫(B)								
		顆粒膜細胞腫(B)								
		悪性顆粒膜細胞腫(M)								
	子宮 角部	所見/検査動物数								
		腺癌(M)								
		内膜間質ポリープ(B)								
		内膜間質肉腫(M)								
	子宮 頸部	所見/検査動物数								
		悪性神経鞘腫(M)								

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表2、腫瘍性病変(続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
全 動 物	下垂 体	所見/検査動物数								
		前葉腺腫 (B)								
		前葉腺癌 (M)								
	甲状腺	所見/検査動物数								
		C細胞腺腫 (B)								
		C細胞癌 (M)								
		濾胞細胞腺腫 (B)								
	副腎	所見/検査動物数								
		皮質腺腫 (B)								
		皮質腺癌 (M)								
		褐色細胞腫 (B)								
	大脑	所見/検査動物数								
		星状膠細胞腫 (M)								
		稀突起膠細胞腫 (M)								
		悪性細網症 (M)								
	ジン バル 腺	所見/検査動物数								
		癌 (M)								
		扁平上皮癌 (M)								
	耳介	所見/検査動物数								
		神経鞘腫 (B)								
	腹腔	所見/検査動物数								
		脂肪腫 (B)								
		横紋筋肉腫 (M)								
		悪性中皮腫 (M)								
		悪性神経鞘腫 (M)								
合計	検査動物数									
	腫瘍数	良性								
	総腫瘍数									
	担腫瘍動物数	良性								
	担腫瘍動物数									

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

トルプロカルブ原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料 毒-12)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

供試動物：ICR [CrI] : CD1 (ICR) 系マウス、5 週齢、体重：雄 27.9~33.8g、雌 22.5~28.2g、  
1 群雌雄各 52 匹

観察期間：78 週間 (雄：2009 年 9 月 14 日～2011 年 3 月 16 日)  
(雌：2009 年 9 月 22 日～2011 年 3 月 23 日)

投与方法：検体を 0、200、1400 及び 10000ppm の濃度で飼料に混入し、動物に 78 週間自由摂取させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態の観察及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。さらに、週 1 回、触診を含む詳細な状態観察を行った。

ケージ内： 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング時：取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、流涎、流涙、  
分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚  
及び可視粘膜の変化

オープンフィールド内：

跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、立毛、異常姿勢、異常行動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

投与 78 週後の累積死亡率を次表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
0~78 週								

試験終了時の死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

なお、試験期間中の累積死亡率は、10000ppm 投与群の雌で投与 48~58 週に有意に増加(生命表解析  $p \leq 0.05$ )し、200ppm 投与群の雄で投与 69 週に有意に増加(生命表解析  $p \leq 0.01$ )し、同群の雌で投与 42~58 週及び投与 67~69 週に雌の累積死亡率が有意に増加(生命表解析 42 週から 53 週/ $p \leq 0.05$ 、54 から 58 週/ $p \leq 0.01$ 、67 から 69 週/ $p \leq 0.05$ )したが、一過性の変化または用量相関性がない変化であり、偶発的なものであると考えられた。

発生頻度が対照群に比較して統計学的に有意に変動した一般状態を次表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
所見/検査動物数								

触診を含め一般状態に検体投与の影響は認められなかった。

10000ppm 投与群の雄で皮膚の痴皮の発生頻度が有意に増加した。しかしながら、痴皮が頻繁に観察される特定の部位がないため、この変化は偶発的なものであると判断された。10000 及び 1400ppm 投与群の雄において被毛の汚れの発生頻度が有意に増加し、この変化は腹部及び外陰部に頻発した。一般的に、雄マウスにおける腹部及び外陰部被毛の汚れは、自然発生した閉塞性尿路疾患から二次的に発生すると考えられる。後述の通り、剖検において 10000ppm 投与群の死亡・切迫殺動物の雄で膀胱膨満（尿による）の発生頻度が有意に増加しており、尿のうっ滞が被毛の汚れの原因であると考えられた。しかし、尿のうっ滞は検体投与に関連しないと考えられることから、10000ppm 投与群の雄における被毛の汚れの発生頻度増加についても偶発的であると考えられた。1400ppm 投与群の場合、尿うっ滞等の特定の変化は認められなかつたが、高用量群で認められた被毛の汚れが投与と関連しないことを考慮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

すると、1400ppm 投与群で観察された変化も偶発的なものと判断された。  
他にも、発生頻度に統計学的有意差を伴う変動が散見されたが、用量相関性のない変化であり、検体投与と関係しないものと考えられた。

体重変化；投与期間中全動物の体重を、投与開始時から 13 週までは週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で測定した。

体重変化に検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始から 13 週までは週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で測定した。また、投与 13 週までの食餌効率も算出した。

統計学的に有意な差が認められた週を次表に示す。

性 別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	200	1400	10000	200	1400	10000
1 週							
68 週							
76 週							

摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

10000ppm 投与群の雌の摂餌量は投与 68 週に有意に増加した。しかし、一時的な変化であったことから偶発的なものであると考えられた。1400 ppm 投与群の雌の投与 1 週及び 200ppm 投与群の雄の投与 76 週の摂餌量が有意に増加したが、用量相関性を欠くことから偶発的な変化と考えられた。

食餌効率については、いずれの投与群の雌雄でも検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量 (ppm)		200	1400	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	22.8	154	1147
	雌	20.3	143	1072

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液学的検査；投与終了後の全生存動物を対象として、後大静脈より採血し、以下の項目を測定した。また、各血液試料から血液塗抹標本を作製し、非染色性大型細胞 (LUC) が  $0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  以上であった場合あるいはいずれかの検査項目の値が適切に得られなかった場合には鏡検を実施した。

白血球数 (WBC)、好中球数 (N)、リンパ球数 (L)、単球数 (M)、好酸球数 (E)、  
好塩基球数 (B)、非染色性大型細胞数 (LUC)

また、投与期間中の切迫殺動物及び 52 週時の全生存動物について、尾端切断により血液を採取し、血液塗抹標本を作製した。この内、切迫殺動物について鏡検を実施して白血球百分比を求めたが、投与 52 週時の標本は、投与終了後の検査で検体投与に関連した異常(造血器系腫瘍を疑わせる変化)が認められなかつたため、鏡検は実施しなかつた。

投与終了後の検査では、いずれの投与群の雌雄においても白血球数及び白血球分類に検体投与の影響はみられなかつた。非染色性大型細胞 (LUC) が  $0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  以上であったあるいはいずれかの検査項目の値が適切に得られなかつた動物について血液塗抹標本を鏡検したが、腫瘍性形態を示す血液細胞がみられたのは対照群の雌 1 例のみであった。

投与期間中の切迫殺動物の血液塗抹標本の検査ではリンパ球系腫瘍細胞を有する個体が散見されたが、その発生数に群間で差はみられなかつた。

臓器重量；投与終了後に各群雌雄 10 匹を対象として、以下の臓器の重量を測定し、相対重量(対体重比)も算出した。

脳、心臓、肝臓(胆のうを含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巢、子宮

臓器重量に検体投与による影響は認められなかつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を行い、肉眼的異常を記録した。

対照群と比べ発生頻度に統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

転 帰	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400
死 亡 ・ 切 迫 殺									
最 終 屠 殺									
全 動 物									

肉眼的病理所見に検体投与の影響は認められなかった。

10000ppm 投与群の雄の死亡・切迫殺動物において、膀胱の尿による膨満の発生頻度が有意に増加したが、同群雄の最終屠殺動物ではこの所見の発生頻度に増加は認められず、対応する病理組織学所見の発生頻度にも増加がみられないことから、検体投与との関連はないと考えられた。

1400 及び 200ppm 投与群で認められた統計学的に有意な変化は、いずれも用量相関性がなく、偶発的なものであると考えられた。

病理組織学的検査；対照群及び高用量群の全動物、並びに 200 及び 1400ppm 投与群の死亡・切迫殺動物から採取した以下の臓器・組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。また、200 及び 1400ppm 投与群の最終計画屠殺動物に認められた肉眼的異常部位についても病理標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髄(胸骨、片側大腿骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃(前胃及び腺胃)、肝臓、胆のう、胰臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巢、精巢

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巢、子宮(角部及び頸部)、臍、眼球(網膜及び視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋(片側)、膝関節(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺、肉眼的異常部位

#### [非腫瘍性病変]

対照群と比べ発生頻度に統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を次表に示す。

転帰	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400
死亡・切迫殺									
最終屠殺									
全動物									

非腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

検体投与群における非腫瘍性病変の有意な変化は、発生頻度の減少かあるいは用量相関性がないことから、毒性学的意義がないかあるいは偶発的なものであると考えられた。

#### [腫瘍性病変]

観察されたすべての腫瘍性病変を表1に示す。

対照群と比べ発生頻度に統計学的有意差の認められた腫瘍性病変を次表に示す。

#### 死亡・切迫殺動物

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
肺：検査動物数									
腺癌									

腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

10000ppm 投与群では、雌の死亡・切迫殺動物において肺の腺癌の発生頻度に有意な変動がみられたが、発生頻度の減少であり、毒性学的意義はないと考えられた。すなわち、腫瘍性病変の増加はいずれの投与群の雌雄にもみられなかった。また、腫瘍発生の早期化、まれな腫瘍の増加、その他発がん性を示唆するような所見も認められなかった。

以上の結果から、トルプロカルブ原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験における影響として、10000ppm の高用量においても雌雄いずれの動物にも毒性学的意義のある検体投与に関連した変化は認められず、腫瘍性病変の発生頻度の増加も認められなかった。従って、本試験条件下における無毒性量は 10000ppm (雄 1147 mg/kg/日、雌 1072 mg/kg/日) であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

表1. 腫瘍性病変

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
死 亡 ・ 切 迫 殺	全身性 腫瘍	所見\検査動物数								
		悪性リンパ腫 (M)								
		組織球性肉腫 (M)								
	皮膚	所見\検査動物数								
		脂肪肉腫 (M)								
		血管肉腫 (M)								
		悪性線維性組織球腫 (M)								
	乳腺	所見\検査動物数								
		腺癌 (M)								
		血管肉腫 (M)								
	骨髓	所見\検査動物数								
		悪性形質細胞腫 (M)								
		悪性肥満細胞腫 (M)								
	脾臓	所見\検査動物数								
		血管肉腫 (M)								
	骨	所見\検査動物数								
		骨肉腫 (M)								
	肺	所見\検査動物数								
		腺腫 (B)								
		腺癌 (M)								
	歯	所見\検査動物数								
		歯芽腫 (B)								
	小腸	所見\検査動物数								
		平滑筋肉腫 (M)								
	肝臓	所見\検査動物数								
		肝細胞腺腫 (B)								
		肝細胞癌 (M)								
		血管腫 (B)								
		血管肉腫 (M)								
	精巣	所見\検査動物数								
		間細胞腫 (B)								
	凝固腺	所見\検査動物数								
		腺腫 (B)								

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表1. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
死 亡 ・ 切 迫 殺	子宮角部	所見＼検査動物数								
		内膜間質ポリープ(B)								
	腫	所見＼検査動物数								
		乳頭腫(B)								
	下垂体	所見＼検査動物数								
		前葉腺腫(B)								
	大脳	所見＼検査動物数								
		脂肪腫(B)								
	ハーダー 腺	所見＼検査動物数								
		腺腫(B)								
		腺癌(M)								
	胸腔	所見＼検査動物数								
		悪性中皮腫(M)								
	腹腔	所見＼検査動物数								
		血管肉腫(M)								
		脂肪肉腫(M)								

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表1. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
最終屠殺	全身性 腫瘍	所見\検査動物数								
		悪性リンパ腫 (M)								
	皮膚	所見\検査動物数								
		乳頭腫 (B)								
		基底細胞癌 (M)								
		悪性線維性組織球腫 (M)								
	乳腺	所見\検査動物数								
		腺癌 (M)								
		悪性筋上皮腫 (M)								
	骨髓	所見\検査動物数								
		血管肉腫 (M)								
	脾臓	所見\検査動物数								
		血管肉腫 (M)								
	胸腺	所見\検査動物数								
		胸腺腫 (B)								
	骨	所見\検査動物数								
		骨腫 (B)								
	肺	所見\検査動物数								
		腺腫 (B)								
		腺癌 (M)								
	前胃	所見\検査動物数								
		扁平上皮癌 (M)								
	小腸	所見\検査動物数								
		腺癌 (M)								
	大腸	所見\検査動物数								
		腺癌 (M)								

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表1. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
最 終 屠 殺	肝臓	所見\検査動物数								
		肝細胞腺腫 (B)								
		肝細胞癌 (M)								
		伊東細胞腫瘍 (B)								
		血管腫 (B)								
		血管肉腫 (M)								
	脾臓	所見\検査動物数								
		腺房細胞腺腫 (B)								
	腎臓	所見\検査動物数								
		腺腫 (B)								
		腺癌 (M)								
	膀胱	所見\検査動物数								
		移行上皮乳頭腫 (B)								
		粘膜下間葉腫 (B)								
		悪性間葉腫 (M)								
	精巢	所見\検査動物数								
		間細胞腫 (B)								
		血管腫 (B)								
	精巢上体	所見\検査動物数								
		間細胞腫 (B)								
		悪性間細胞腫 (M)								
	精囊	所見\検査動物数								
		血管肉腫 (M)								
	凝固腺	所見\検査動物数								
		腺腫 (B)								
	卵巢	所見\検査動物数								
		黄体腫 (B)								
		平滑筋肉腫 (M)								
	子宮角部	所見\検査動物数								
		平滑筋腫 (B)								
		平滑筋肉腫 (M)								
		内膜間質ポリープ (B)								

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表1. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
最 終 屠 殺	子宮頸部	所見\検査動物数								
		内膜間質ポリープ(B)								
		内膜間質肉腫(M)								
		顆粒細胞腫(B)								
	下垂体	所見\検査動物数								
		前葉腺腫(B)								
	甲状腺	所見\検査動物数								
		濾胞細胞癌(M)								
	副腎	所見\検査動物数								
		被膜下細胞腺腫(B)								
	ハーダー 腺	所見\検査動物数								
		腺腫(B)								

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表1. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
全 動 物	全身性 腫瘍	所見＼検査動物数								
		悪性リンパ腫 (M)								
		組織球性肉腫 (M)								
	皮膚	所見＼検査動物数								
		乳頭腫 (B)								
		基底細胞癌 (M)								
		脂肪肉腫 (M)								
		血管肉腫 (M)								
		悪性線維性組織球腫 (M)								
	乳腺	所見＼検査動物数								
		腺癌 (M)								
		悪性筋上皮腫 (M)								
		血管肉腫 (M)								
	骨髄	所見＼検査動物数								
		血管肉腫 (M)								
		悪性形質細胞腫 (M)								
		悪性肥満細胞腫 (M)								
	脾臓	所見＼検査動物数								
		血管肉腫 (M)								
	胸腺	所見＼検査動物数								
		胸腺腫 (B)								
	骨	所見＼検査動物数								
		骨腫 (B)								
		骨肉腫 (M)								
	肺	所見＼検査動物数								
		腺腫 (B)								
		腺癌 (M)								
	歯	所見＼検査動物数								
		歯牙腫 (B)								

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表1. 腫瘍性病変(続き)

転 帰	臓 器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
全 動 物	前胃	所見\検査動物数								
		扁平上皮癌 (M)								
	小腸	所見\検査動物数								
		腺癌 (M)								
	大腸	所見\検査動物数								
		腺癌 (M)								
	肝臓	所見\検査動物数								
		肝細胞腺腫 (B)								
		肝細胞癌 (M)								
		伊東細胞腫瘍 (B)								
		血管腫 (B)								
		血管肉腫 (M)								
	脾臓	所見\検査動物数								
		腺房細胞腺腫 (B)								
	腎臓	所見\検査動物数								
		腺腫 (B)								
		腺癌 (M)								
	膀胱	所見\検査動物数								
		移行上皮乳頭腫 (B)								
		粘膜下間葉腫 (B)								
		悪性間葉腫 (M)								
	精巢	所見\検査動物数								
		間細胞腫 (B)								
		血管腫 (B)								
	精巢上体	所見\検査動物数								
		間細胞腫 (B)								
		悪性間細胞腫 (M)								
	精囊	所見\検査動物数								
		血管肉腫 (M)								
	凝固腺	所見\検査動物数								
		腺腫 (B)								

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表1. 腫瘍性病変(続き)

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400	10000
全動物	卵巢	所見\検査動物数								
		黄体腫(B)								
		平滑筋肉腫(M)								
	子宮角部	所見\検査動物数								
		平滑筋腫(B)								
		平滑筋肉腫(M)								
		内膜間質ポリープ(B)								
	子宮頸部	所見\検査動物数								
		内膜間質ポリープ(B)								
		内膜間質肉腫(M)								
		顆粒細胞腫(B)								
	臍	所見\検査動物数								
		乳頭腫(B)								
	下垂体	所見\検査動物数								
		前葉腺腫(B)								
	甲状腺	所見\検査動物数								
		滤胞細胞癌(M)								
	副腎	所見\検査動物数								
		被膜下細胞腺腫(B)								
	大脳	所見\検査動物数								
		脂肪腫(B)								
	ハーダー腺	所見\検査動物数								
		腺腫(B)								
		腺癌(M)								
	胸腔	所見\検査動物数								
		悪性中皮腫(M)								
	腹腔	所見\検査動物数								
		血管肉腫(M)								
		脂肪肉腫(M)								

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表1. 腫瘍性病変(続き)

	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	200	1400	10000	0	200	1400
合 計	良性腫瘍数								
	悪性腫瘍数								
	腫瘍総数								
	担良性腫瘍動物数								
	担悪性腫瘍動物数								
	担腫瘍動物数								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖に及ぼす影響

トルプロカルブ原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 毒-13)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

供試動物：Wistar (BrHan:WIST@Jcl GALAS) 系ラット、1群雌雄各 24 匹

投与開始時週齢；P 世代 5 週齢、F<sub>1</sub> 世代 3 週齢

投与開始時体重；P 世代 雄 131～148g、雌 102～120g

F<sub>1</sub> 世代 雄 41～77g、雌 42～75g

投与期間：P 世代 雌雄；育成開始(2010 年 11 月 30 日)から F<sub>1</sub> 児を離乳した後の剖検終了までの約 18～20 週間

F<sub>1</sub> 世代 雌雄；F<sub>1</sub> 親動物として選抜された後の育成開始(2011 年 3 月 29 日)から F<sub>2</sub> 児を離乳した後の剖検終了までの約 18～20 週間

投与方法：検体を 0、600、3000 及び 15000ppm の濃度で混合した飼料を自由に摂取させた。

なお、対照群の動物には基礎飼料のみを同様に摂取させた。

[用量設定根拠]

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表 1 にまとめた。

親動物：

一般状態及び死亡；試験期間中、親動物及び児動物の一般状態及び死亡の有無を毎日(1 日 2 回)ケージの外から観察した。さらに体重測定日には詳細な検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

体重；雄の体重は、投与開始日、育成期間中と繁殖期間中は週1回及び剖検日に測定した。雌の体重は、投与開始日、育成期間中は週1回、繁殖期間中は妊娠0、7、14及び20日、哺育0、4、7、14及び21日並びに剖検日に測定した。

摂餌量；雌雄とも体重測定日に給餌量と残量を測定し、その差からケージ毎に1匹あたりの1日の平均摂餌量を求めた。交配期間中は、摂餌量の測定は行わなかった。

検体摂取量；平均体重と平均摂餌量に基づき、下記の式から雌雄別に検体摂取量を算出した。

検体摂取量 (mg/kg/日)

$$= \text{群平均摂餌量 (g/ラット/日)} \times \text{設定濃度 (ppm)} \div \text{群平均体重 (g)}$$

交尾及び妊娠の確認；交配は雌の発情を膣垢で確かめ、F<sub>1</sub>世代においては兄妹交配を避けて、同群の雄と1対1で最長2週間同居させ、膣栓又は膣垢中の精子の存在により交尾を確認した。膣栓又は膣垢中に精子が検出された日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び分娩の観察に基づき、次の指標を調べた。

性成熟；F<sub>1</sub>親動物として選抜された全動物を対象に、性成熟の指標として雄の包皮分離を35日齢から、雌の膣開口を26日齢から毎日観察し、完了日齢及び体重を記録した。

発情周期；交配に先立って発情周期に伴う膣垢像の変化を3週間以上観察し、発情周期長(発情期から次の発情期の前日までの日数の平均値)及び発情周期正常雌率を算出した。

交尾率及び交尾所要日数；交尾の確認を膣栓の有無又は膣垢中の精子の有無によって行い、雌雄それぞれについて、次の式から交尾率を求めた。雌ごとに同居を開始した日から交尾の証拠が得られた日までの日数(交尾所要日数)を数えた。

$$\text{雄の交尾率 (\%)} = (\text{交尾を認めた雄数} / \text{交配に用いた雄数}) \times 100$$

$$\text{雌の交尾率 (\%)} = (\text{交尾を認めた雌数} / \text{交配に用いた雌数}) \times 100$$

受胎率；妊娠の確認を分娩の有無及び子宮内の着床痕の有無によって行い、次の式から受胎率を求めた。

$$\text{受胎率 (\%)} = (\text{妊娠雌数} / \text{交尾を認めた雌数}) \times 100$$

出産率；1匹以上の生存児を出産した場合に正常出産とし、次の式から出産率を求めた。

$$\text{出産率 (\%)} = (\text{正常出産雌数} / \text{妊娠雌数}) \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

妊娠期間；交尾を認めた日から分娩完了までの期間を日数で表した。

着床数；雌の剖検時に子宮内の着床痕の数を数えた。

精子検査；

精巣の精子頭部数；精巣(原則として右側)から採取した精子頭部について血球計算盤を用いて計数した。

精巣上体の精子数、運動性及び形態；精巣上体尾部(原則として右側)から採取した精子の数及び運動性は、精子画像解析装置を用いて調べた。精巣上体尾部精子の形態は、10%中性緩衝ホルマリン液で固定して顕微鏡で観察した。

精巣の精子頭部数及び精巣上体尾部の精子数は、組織1g当たりの数として表わし、精子の運動性は、自動性を示す精子の百分率として表わした。精子の形態は、各雄につき観察した200個当たりの正常形態精子の百分率として表わした。

病理学的検査；

剖検；途中死亡動物、切迫屠殺動物、哺育児離乳後の全生存親動物について剖検を行った。雌親動物については、剖検前に腫瘍像を観察して発情周期の段階を調べ、剖検時には子宮の着床痕数を記録した。

臓器重量；剖検後、全生存親動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量(対体重比)も算出した。

脳、甲状腺、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮(頸部と卵管を含む)、精巣、精巣上体、精嚢(凝固腺とともに分泌物を含む)及び前立腺(腹側葉)。

病理組織学的検査；対照群及び15000ppm群の親動物について、哺育児を離乳できた雌雄の組を無作為に10組選抜し、生殖器官(卵巣、卵管、子宮(子宮角及び頸部)、腫、精巣(原則として左側)、精巣上体(原則として左側)、精嚢、凝固腺及び前立腺)、下垂体及び副腎を病理組織学的に検査した。

対照群を含む全群において、交尾又は妊娠の証拠が得られなかった雌雄の組及び異常出産又は全胎児死亡がみられた雌についても上記部位について同様に病理組織学的検査を実施した。また、剖検時に肉眼的異常の認められた臓器又は組織についても病理組織学的検査を行った。

また、重量変化がみられた下記の臓器については、対照群と15000ppm群の全動物について病理組織学的検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

P 世代、雄；肝臓及び甲状腺  
雌；肝臓、甲状腺及び子宮  
F<sub>1</sub> 世代、雄；肝臓  
雌；肝臓及び甲状腺

この内、後述するように、肝臓及び甲状腺については観察された臓器重量の増加は検体投与による毒性影響であると判断されたことから、F<sub>1</sub> 世代雄の甲状腺を含め、600ppm 及び 3000ppm 群の全親動物の同組織について病理組織学的検査を行った。

卵巣の原始卵胞数の測定は、F<sub>1</sub> 世代の対照群及び 15000ppm 群の雌について実施した。

#### 児動物：

一般状態及び死亡；哺育期間中、全児動物の一般状態及び死亡の有無を毎日観察した。  
さらに体重測定日には詳細な外表検査を行った。

産児数；哺育 0 日に、正常に出産した腹ごとに生存児数と死亡児数を数え、それらの合計を産児数とした。

性比；哺育 0 日に、腹ごとに児の性を識別し、次の式から群ごとに性比を求めた。

$$\text{性比} = \text{総雄産児数}/\text{総産児数}$$

生存率；哺育 0、4、7、14 及び 21 日における哺育児の生存率を次の式から腹ごとに求めた。

$$\text{哺育 0 日の生存率 (\%)} = (\text{哺育 0 日の生存児数}/\text{産児数}) \times 100$$

$$\text{哺育 4 日の生存率 (\%)} = (\text{哺育 4 日の生存児数}/\text{哺育 0 日の生存児数}) \times 100$$

$$\text{哺育 7 日の生存率 (\%)} = (\text{哺育 7 日の生存児数}/\text{哺育 4 日に選抜した児数}) \times 100$$

$$\begin{aligned} \text{哺育 14 日の生存率 (\%)} &= (\text{哺育 14 日の生存児数}/\text{哺育 4 日に選抜した児数}) \\ &\quad \times 100 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{哺育 21 日の生存率 (\%)} &= (\text{哺育 21 日の生存児数}/\text{哺育 4 日に選抜した児数}) \\ &\quad \times 100 \end{aligned}$$

体重；各腹について、哺育 0、4、7、14 及び 21 日に児動物の体重を測定した。哺育 0 日には雌雄別に 1 腹分まとめて測定し、哺育 4 日以降は個体別に測定して雌雄ごとの平均体重を算出した。母動物数を標本数として各群の平均値を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

病理学的検査：

剖検；哺育 4 日に選抜されなかった哺育児は、その日のうちに剖検した。F<sub>1</sub>世代の親動物に選抜されなかった F<sub>1</sub> 哺育児及びすべての F<sub>2</sub> 哺育児は、26 日齢で剖検した。哺育期間中に死亡した児動物についても、発見後速やかに剖検した。

臓器重量；F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 哺育児のうち、1 腹当り雌雄各 1 匹について、脳、脾臓、胸腺及び子宮の重量を測定し対体重比も算出した。

病理組織学的検査；重量変化が認められた雌の F<sub>1</sub> 哺育児及び雌雄の F<sub>2</sub> 哺育児の胸腺について、対照群及び 15000ppm 群の全個体を対象に病理組織学的検査を行った。また、3000ppm 群でみられた矮小児の甲状腺についても病理組織学的検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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 (10週間)		体重、摂餌量を週1回測定 投与8週時から少なくとも3週間雌の発情周期を検査
	交配 (最長2週間)	雌雄1対1で交配。交尾は腔栓又は腔垢中の精子で確認(妊娠0日)	交配状況の観察
	妊娠 (3週間)		母動物の体重を妊娠0、7、14、20日に、摂餌量を週1回測定
	出産		出産状況の観察(分娩完了確認日を哺育0日) 産児数、死産児数、外表異常及び性別検査
	哺育 (3週間)	哺育4日に各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整 (不可能な場合、雌雄計8匹)	母動物の体重を哺育0、4、7、14、21日に、摂餌量を週1回測定 哺育0、4、7、14、21日に生存児数観察、哺育児体重測定
	離乳	F <sub>1</sub> 親動物用の各群雌雄各24匹を無作為に選抜	途中死亡及び哺育4日に選抜されなかった児動物について剖検  哺育児の離乳後、全親動物について剖検、臓器重量測定、雄の精子検査  対照群と15000ppm群の雌雄及び不妊が疑われる動物の生殖器官、下垂体及び副腎、全群の雌雄の肝臓及び甲状腺について病理組織学的検査
			F <sub>1</sub> 哺育児の剖検、各腹雌雄各1匹について脳、脾臓、胸腺及び子宮重量を測定、対照群と15000ppm群の胸腺について病理組織学的検査
F <sub>1</sub>	育成 (10週間)		P世代に準ずるが、その他に発育指標として、包皮分離及び腔開口を観察
	交配 (最長2週間)	(P世代に準ずるが兄妹交配を避けた)	(P世代に準ずる)
	妊娠 (3週間)		(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育 (3週間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	離乳		F <sub>1</sub> 親動物及びF <sub>2</sub> 哺育児の観察・検査をP世代に準じて実施 対照群と15000ppm群のF <sub>1</sub> 雌親動物について、原始卵胞数を測定

結果：概要を表 2-1～2-2(親動物) 及び表 3(児動物) に示す。

#### 親動物に対する影響

一般状態及び死亡；一般状態の観察では、両世代のいずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかった。

試験期間中 4 例が死亡あるいは切迫殺された。

15000ppm 投与群の P 雄 1 例及び対照群の F<sub>1</sub> 雄 1 例で、それぞれ投与第 2 週及び第 6 週にケージ内での事故による鼻骨の骨折が認められ、予後不良と判断され切迫殺された。

また、15000ppm 投与群の P 雌 2 例が投与第 1 週及び第 7 週に死亡した。1 例では剖検時に腎孟拡張及び膀胱尿うっ滞が認められ、病理組織学的検査の結果、死因は尿路系炎症と診断された。他の一例では剖検時に、皮下の浮腫、胸水貯留、腹水貯留等が認められたものの死因は確定できなかった。

F<sub>1</sub> 世代ではいずれの投与群においても雌の死亡は認められなかったことから、これらの 15000ppm 投与群の P 雌の死亡は自然発生的なものであり、検体の投与とは関連のないものと判断された。

体重変化；15000ppm 投与群では、F<sub>1</sub> 雄の投与第 0 週から 7 週まで、F<sub>1</sub> 雌の投与第 0 週及び 1 週における平均体重が対照群の値より統計学的に低く検体投与による毒性影響と判断された。他に、15000ppm 投与群の P 雌で、哺育 4 日に有意な低値がみられたが、一時的なものであり検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

体重増加量；15000ppm 投与群の P 雄の投与第 0-1 週及び 3000ppm 投与群の P 雌の妊娠 0-7 日の統計学的有意に減少し、F<sub>1</sub> 雌の哺育 0-21 日の体重増加量は統計学的有意に増加した。これらは、一貫性のない変化であり、検体投与とは関連のないものと判断された。

摂餌量；3000ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄の投与 5-7 週において有意な低値がみられたが、用量相関性がなく、検体投与とは関連しないものと判断された。

#### 繁殖性に関する指標：

##### 性成熟：

15000ppm 投与群では包皮分離及び膣開口の完了日齢が有意に高かった。しかしながら、完了日の体重は雌雄とも対照群の値と同等であったことから、この性成熟の遅延は、離乳前及び交配前育成期間における体重の低値が反映されたものと考えられ、検体投与に関連した発育障害とは判断されなかった。

3000ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。600ppm 投与群の包皮分離の完了日齢 (41.9) に有意差がみられたが、この値は背景対照データの範囲 (40.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

～42.5) 内にあり、3000ppm 投与群では有意差がみられなかったことから、検体投与とは関連のない偶発的なものと考えられた。

発情周期；正常な周期性を示す動物の頻度(発情周期正常雌率)には、対照群と投与群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。15000ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雌の発情周期長に有意差がみられたが、対照群との差はごく僅かであり、発情周期の異常は認められなかったことから、この差は生物学的に意義のあるものとは判断しなかった。

交尾率；P 及び F<sub>1</sub> 世代の各投与群の雌雄の交尾率及び同居開始から交尾までの日数(交尾所要日数)において、対照群と投与群との間で有意な差は認められなかった。

受胎率；いずれの世代の受胎率にも、対照群と投与群の間で有意な差は認められなかった。

出産率；いずれの世代の出産率にも、対照群と投与群の間で有意な差は認められなかった。

妊娠期間；いずれの世代の妊娠期間にも、対照群と投与群の間で有意な差は認められなかった。

着床数；いずれの世代の着床数にも、対照群と投与群の間で有意な差は認められなかった。

精子検査；P 及び F<sub>1</sub> 世代の雄親動物における精巣の精子頭部数、精巣上体尾部の精子数、運動率及び正常形態率には、対照群と投与群との間で有意な差は認められなかった。

剖検所見；15000ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 親動物に肝臓の腫大が認められ、その出現頻度は、P 雌及び F<sub>1</sub> 雌において有意に高く、検体投与による毒性影響と判断された。3000ppm 以下の投与群では、いずれの世代の動物においても検体投与に関連した所見は認められなかった。

臓器重量；15000ppm 投与群の雄では、P 及び F<sub>1</sub> 世代の肝臓の絶対重量及び対体重比、また P 世代で甲状腺の対体重比が統計学的に増加した。同群の雌では、P 及び F<sub>1</sub> 世代で肝臓及び甲状腺の絶対重量及び対体重比に有意な高値がみられた。そのため、同群の雄の肝臓重量の増加と雌の肝臓及び甲状腺重量の増加は検体投与による毒性影響と判断された。同群の P 雌では子宮重量に有意な減少がみられたが、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

子宮に病理組織学的变化は認められず、F<sub>1</sub> 雌では子宮重量に変化はみられなかつたことから、検体投与と関連しないものと判断された。

病理組織学的所見；対照群及び 15000ppm 群の生殖器官、下垂体及び副腎には検体投与の影響は認められなかった。交尾不成立又は児動物が得られなかった雌雄、異常出産又は全同胞死がみられた雌においても、生殖器官、下垂体及び副腎に検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。15000ppm 投与群の P 雌で子宮重量の減少がみられたが、病理組織学的な異常は認められなかった。

全親動物に対して行った肝臓及び甲状腺の病理組織学的検査の結果、15000ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 雄で、門脈周辺性肝細胞肥大の出現頻度が有意に増加し、検体投与による毒性影響と判断された。

15000ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雌の平均原始卵胞数は対照群の値と同等であった。

#### 児動物に対する影響

一般状態及び死亡；いずれの世代においても、検体投与に関連した変化は認められなかつた。

産児数；F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> の平均産児数には、対照群と投与群の間で有意な差は認められなかつた。

性比；F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 哺育児の性比には、対照群と投与群の間で有意な差は認められなかつた。

生存率；F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 哺育児の生存率には、いずれの時点においても対照群と投与群の間で有意な差は認められなかつた。

体重変化；15000ppm 群では、雌雄の F<sub>1</sub> 哺育児の哺育 4 日以降及び F<sub>2</sub> 哺育児の哺育 7 日以降における平均体重が対照群の値より有意に低く検体投与による毒性影響と判断された。

剖検所見；哺育 0～4 日に死亡した児動物、哺育 4 日に淘汰した児動物及び哺育児の剖検では、検体投与に関連した異常は認められなかつた。

3000ppm 投与群の 1 腹で、哺育 0 日に死亡した F<sub>1</sub> 哺育児 (4 例) に外表及び内臓の複

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

合奇形(口蓋裂、四肢奇形、短尾、動脈の奇形、生殖腺の位置異常等)が、15000ppm投与群のF<sub>1</sub>哺育児1例に短尾、異常回転足(後肢)及び生殖腺欠損の複合奇形が認められた。しかし、F<sub>2</sub>哺育児ではいずれの投与群においてもこれらの複合奇形は認められず、1000mg/kg/日の用量で実施されたラットの催奇形性試験(資料 毒-14)においても奇形は認められなかったことから、これらの複合奇形は検体投与とは関連のないものと考えられた。

臓器重量；15000ppm投与群では、雌雄のF<sub>1</sub>哺育児の脾臓及び胸腺の絶対重量並びに雌雄のF<sub>2</sub>哺育児の脾臓、胸腺及び子宮の絶対重量が対照群と比べて有意に低かった。また、F<sub>1</sub>雌哺育児及び雌雄のF<sub>2</sub>哺育児の胸腺については対体重比も有意に低下したことから検体投与による毒性影響と判断した。また、同群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>哺育児の脳の対体重比が対照群の値より統計学的に有意に高かったが、低体重の影響による二次的な変化であり毒性影響とは判断されなかった。

3000ppm投与群では、F<sub>1</sub>雄哺育児の脳及び脾臓の絶対重量、F<sub>2</sub>雄哺育児の脾臓の絶対重量、胸腺の絶対重量及び対体重比が統計学的に有意に低下した。しかしながら、同群の哺育児の保育期間中の体重に統計学的有意な差が認められず、一方、剖検に選抜された個体の平均体重に有意差が認められていることを考慮すると、これらの変化は離乳時剖検のため選抜された個体の体重が予期せぬ偏りにより対照群より低値になったことによる二次的なものと判断された。この内、胸腺の絶対重量低下は対体重比の低下を伴ったが、その対体重比(0.336%)は背景対照データの範囲(0.328-0.382%)内にあった。

また、F<sub>2</sub>雄哺育児の脳の対体重比が統計学的に有意に高かったが、剖検に選抜された個体の平均体重が有意に低かったことによる変化であり毒性影響とは判断されなかった。

600ppm投与群では、F<sub>1</sub>雄哺育児の脾臓の絶対重量及び対体重比、F<sub>2</sub>雄哺育児の胸腺の絶対重量が有意に低下した。この内、脾臓の対体重比の低下については、高用量の15000ppm投与群でも認められていないことから検体投与による影響とは判断されなかった。また、胸腺の絶対重量の低下については、対体重比に差がないことから毒性影響とは判断されなかった。

病理組織学的所見；対照群及び15000ppm投与群のF<sub>1</sub>雌哺育児及び雌雄のF<sub>2</sub>哺育児の胸腺の病理組織学的検査では異常は認められなかった。

3000ppm投与群において自然発生性の矮小症が疑われた児動物の甲状腺について病理組織学的検査を行ったところ、嚢胞上皮細胞の水腫性変性が認められたことから、これらの児動物は自然発生性の矮小症と診断された。

以上の結果から、トルプロカルブ原体のラットに対する混餌投与による繁殖試験の結果、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

15000ppm 投与群の雌雄親動物に対して体重増加抑制、性成熟の遅延、肝臓重量の増加、同群の雄親動物において肝細胞肥大、同群の雌親動物において肝臓腫大及び甲状腺重量の増加が認められた。繁殖能力に対して影響は認められなかった。児動物の発生と発育に関しては、15000ppm 投与群の哺育児に低体重及び胸腺重量の低下が認められた。

従って、本試験条件における一般毒性に対する無毒性量は、親動物及び児動物で 3000ppm (P 雄 : 200mg/kg/日、P 雌 : 245mg/kg/日、F<sub>1</sub> 雄 : 241mg/kg/日、F<sub>1</sub> 雌 : 277mg/kg/日) と判断された。繁殖能力については最高投与量の 15000ppm (P 雄 : 1024mg/kg/日、P 雌 : 1229mg/kg/日、F<sub>1</sub> 雄 : 1261mg/kg/日、F<sub>1</sub> 雌 : 1414mg/kg/日) でも影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2-1. 結果の概要－親動物

世代		親動物:P、児動物:F <sub>1</sub>				親動物:F <sub>1</sub> 、児動物:F <sub>2</sub>			
用量(ppm)		0	600	3000	15000	0	600	3000	15000
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24
一般状態									
親動物	死亡数/ 切迫殺数	雄							
		雌							
	生育0週	雄							
	生育3週								
	生育5週								
	生育7週								
	生育10週								
	生育0週	雌							
	生育1週								
	生育10週								
	妊娠20日								
	哺育4日								
	哺育21日								
親動物	体重 <sup>a</sup>	雄							
	体重 増加量 <sup>b</sup>	雄							
	体重 増加量 <sup>b</sup>	雌							
	攝餌量 <sup>a</sup>	雄							
	攝餌量 <sup>a</sup>	雌							
	検体 採取量 <sup>c</sup>	雄							
	検体 採取量 <sup>c</sup>	雌							
	繁殖 期間	雄							
	繁殖 期間	雌							
	平均	雄							
	平均	雌							

<sup>a</sup>: 対照群を100とした場合の値で示した

<sup>b</sup>: 上段は増加量(g)、下段は対照群を100とした場合の値で示した

<sup>c</sup>: mg/kg/日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2-2. 結果の概要－親動物(続き)

世代			親動物:P、児動物:F <sub>1</sub>				親動物:F <sub>1</sub> 、児動物:F <sub>2</sub>			
用量(ppm)			0	600	3000	15000	0	600	3000	15000
動物数		雄	24	24	24	23	23	24	24	24
		雌	24	24	24	22	24	24	24	24
性成熟	包皮分離完了	日齢								
		体重(g)								
	陰開口完了	日齢								
		体重(g)								
	発情周期長(日)									
	発情周期正常雌率(%)									
	雄の交尾率(%)									
	雌の交尾率(%)									
	交尾所要日数(日)									
	受胎率(%)									
親動物	出産率(%)									
	妊娠期間(日)									
	着床数									
	精子検査	精巢精子頭部数 (× 10 <sup>6</sup> /g)								
		精巢上体精子数 (× 10 <sup>6</sup> /g)								
		運動率(%)								
		正常形態率(%)								
	剖検所見:	雄								
	肝臓腫大	雌								
	剖検日体重(g)	雄								
臓器重量 <sup>b</sup>	雄	肝臓	A							
		R								
		甲状腺	R							
	雌	肝臓	A							
		R								
		甲状腺	A							
		R								
		子宮	A							
		R								
	病理組織学的所見: 門脈周囲性肝細胞肥大		雄							
	雌									
原始卵胞数										

<sup>b</sup>: 数値は対照群を 100 とした場合の値、A: 絶対重量、R: 対体重比

表3. 結果の概要－児動物

世代		親動物:P、児動物:F <sub>1</sub>				親動物:F <sub>1</sub> 、児動物:F <sub>2</sub>			
用量(ppm)		0	600	3000	15000	0	600	3000	15000
検査腹数		24	23	24	22	24	24	23	23
児動物	一般状態								
	産児数								
	性比								
	生存率(%)	哺育0日							
		哺育4日							
		哺育7日							
		哺育14日							
		哺育21日							
	体重(g)	哺育0日		雄					
		雌							
		哺育4日		雄					
		雌							
		哺育7日		雄					
		雌							
	哺育児剖検 日体重(g)	哺育14日		雄					
		雌							
		哺育21日		雄					
		雌							
		雄		A					
		R							
	臓器重量 <sup>b</sup>	脾臓		A					
		R							
		胸腺		A					
		R							
		雌		A					
		R							
	脳		A						
	脾臓		A						
	胸腺		A						
	子宮		A						
	R		R						

<sup>b</sup> : 数値は対照群を100とした場合の値、A:絶対重量、R:対体重比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 催奇形性

トルプロカルブ原体のラットを用いた催奇形性試験

(資料 毒-14)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

供試動物：Wistar (Br)Han:WIST@Jcl GALAS) 系ラット、13～14 週齢、  
試験開始時体重 183～244g、1 群雌 24 匹

投与期間：器官形成期・胎児発育期(妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間)  
(2011 年 4 月 11 日～2011 年 4 月 27 日)

投与方法：雌雄を 1:1 で同居させ、陰栓または陰壠中精子の確認日を妊娠 0 日とした。  
検体を 1% カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 水溶液に懸濁し、0、50、200  
及び 1000 mg/kg/日の用量を 10mL/kg の容量で、妊娠 6 から 19 日までの 14 日間毎日  
1 回強制経口投与した。なお、対照群の動物には溶媒のみを投与した。

[用量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般状態及び死亡の有無を、試験期間中(妊娠 0～20 日)毎日少なくとも 1 回(投与期間中は投与前と投与後の 2 回)ケージの外から観察した。体重測定又は投与の際には、ケージの外からの観察に代えて詳細に観察した。体重を妊娠 0、6、9、12、15、18 及び 20 日に測定し、妊娠 20 日の体重値から妊娠子宮重量を減じた補正体重を算出した。また、妊娠 9、12、15、18 及び 20 日の体重値から妊娠 6 日の体重値を減じて体重増加量を求めた。体重測定日に飼料の給与量又は残量を測定し、飼料消費量を給与日数で除して 1 日当たりの摂餌量(g/ラット/日)を算出した。妊娠 20 日に剖検し、卵巣及び子宮の状態を検査した。肉眼的に子宮内に受胎産物が認められた雌については、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存胎児数及び死胎・胎児数を記録した。受胎産物が認められない場合は、子宮を 10% 硫化アンモニウム水溶液で染色し、妊娠早期における胚死亡の有無を確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

生存胎児；全生存胎児について性別を判定し、体重と胎盤重量を測定して外表異常を検査した。  
各腹の約半数の胎児について内臓異常、残り約半数の胎児について骨格標本を作製し(アリザリン・レッドSとアルシアンブルーで染色)、骨格異常について検査した。

結果：概要を表1に示した。

#### 母動物に対する影響

一般状態及び死亡；いずれの投与群にも検体投与に関連した変化は認められなかった。対照群を含むいずれの群にも死亡動物はみられなかった。

体重変化；各投与群の母動物の体重及び補正体重(妊娠20日の体重から妊娠子宮重量を引いた値)は、対照群と同様であった。

体重増加量；1000mg/kg/日投与群で、妊娠6～9日における体重増加量が対照群と比較してわずかに低かった(対対照群比80%)が、統計学的に有意な差はみられなかった。200及び50mg/kg/日投与群の母動物の体重増加量は対照群と同様であった。

摂餌量；1000mg/kg/日投与群で、妊娠6～9日における摂餌量が対照群と比較してわずかに低かった(対対照群比92%)が、統計学的に有意な差はみられなかった。200及び50mg/kg/日投与群の母動物の摂餌量は対照群と同様であった。

剖検所見；いずれの投与群においても検体投与に関連した異常は認められなかった。

卵巣及び子宮の検査；卵巣及び子宮の検査では、対照群を含むすべての群において異常は認められなかった。

#### 胎児に対する影響

生存胎児数、胚・胎児死亡率；各投与群の生存胎児数、胚・胎児死亡率には、対照群と比較して統計学的に有意な差はみられなかった。

性比；各投与群の性比には、対照群と比較して統計学的に有意な差はみられなかった。

胎児体重及び胎盤重量；各投与群の胎児体重及び胎盤重量には、対照群と比較して統計学的に有意な差はみられなかった。

外表、内臓及び骨格検査；いずれの投与群においても、検体投与に関連すると考えられるような奇形及び変異の出現率の増加は認められなかった。

以上の結果から、トルプロカルブ原体をラットの器官形成・胎児発育期に投与した催奇形性試験の結果、いずれの投与群においても母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかった。したがって、本試験条件下における無毒性量は母動物及び胎児に対して1000mg/kg/日であると判断された。また、最高投与量の1000mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 I 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	50	200	1000
1群当たりの動物数		24	24	24	24
妊娠動物数					
一般状態					
死亡動物数					
母動物	体重 <sup>a</sup>	妊娠 6 日			
		妊娠 9 日			
		妊娠 15 日			
		妊娠 20 日			
	体重増加量 (g) <sup>a</sup>	妊娠 6~9 日			
		妊娠 6~12 日			
		妊娠 6~15 日			
		妊娠 6~20 日			
	摂餌量 <sup>b</sup>	妊娠 6~9 日			
		妊娠 12~15 日			
		妊娠 18~20 日			
妊娠子宮重量 (g) <sup>a</sup>					
補正体重 (g) <sup>a</sup>					
剖検所見					
胎児	検査動物数				
	妊娠黄体数 <sup>a</sup>				
	着床数 <sup>a</sup>				
	着床前胚死亡率 (%) <sup>a</sup>				
	胚・胎児死亡率 (%) <sup>a</sup>				
	生存胎児数 <sup>a</sup>				
	検査胎児数 (腹数)				
	性比 <sup>b</sup>				
	体重 (mg) <sup>a</sup>	雄			
		雌			
	胎盤重量 (mg) <sup>a</sup>				
	外表検査	検査胎児数 (腹数)			
		奇形出現率 <sup>c</sup> (腹数)			
		鎖肛			

<sup>a</sup> 群平均値

<sup>b</sup> 総生存雄胎児数/総生存胎児数

<sup>c</sup> 同腹観察胎児内における出現率(%)の群平均値

\* 数値は対照群を 100 とした場合の値

補正体重=妊娠 20 日の体重-妊娠子宮重量

表1 結果の概要（続き）

投与群 (mg/kg/日)		0	50	200	1000
内 臓 検 査	検査胎児数 (腹数)				
	奇形出現率 <sup>c</sup> (腹数)				
	肺動脈起始異常				
	食道背方鎖骨下動脈				
	変異出現率 <sup>c</sup> (腹数)				
	胸腺頸部残留				
	腎盂拡張				
	左側臍動脈				
胎 児 骨 格 検 査	検査胎児数 (腹数)				
	奇形出現率 <sup>c</sup> (腹数)				
	頸椎弓癒合				
	頸椎体軟骨癒合				
	胸椎体軟骨分離				
	変異出現率 <sup>c</sup> (腹数)				
	上顎骨と癒合した頬骨				
	頸椎体二分骨化				
	胸椎体二分骨化				
	胸椎体ダンベル状骨化				
	腰仙移行椎				
	仙椎前椎骨数 27				
	頸肋				
	過剰肋骨				
	波状肋骨				
(仮肋) 肋軟骨の不連続					
(仮肋) 肋軟骨の分歧					
胸骨分節配列異常					
奇形胎児を有する腹の頻度 [%]					
変異胎児を有する腹の頻度 [%]					

<sup>c</sup> 同腹観察胎児内における出現率(%)の群平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

トルプロカルブ原体のウサギを用いた催奇形性試験

(資料 毒-15)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

供試動物：日本白色種ウサギ (Kbl:JW)、18～19 週齢、試験開始時体重 3102～3983g、  
1 群雌 25 匹

投与期間：器官形成期・胎児発育期(妊娠 6 日から 27 日までの 22 日間)

(試験実施期間：2010 年 9 月 14 日～2012 年 1 月 11 日)

投与方法：人工授精を行った日を妊娠 0 日とした。

検体を 1% カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 水溶液に懸濁し、0、50、150 及び 500mg/kg/日の用量を 5mL/kg の容量で、妊娠 6～27 日の 22 日間毎日 1 回胃管を用いて経口投与した。なお、対照群の動物には溶媒のみを投与した。

[用量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般状態及び死亡の有無を、試験期間中(妊娠 0～28 日)毎日少なくとも 1 回(投与期間中は少なくとも 2 回)観察した。体重を妊娠 0、6、9、12、15、18、21、24、27 及び 28 日に測定し、妊娠 28 日の体重値から妊娠子宮重量を減じた補正体重を算出した。また、妊娠 9、12、15、18、21、24、27 及び 28 日の体重値から妊娠 6 日の体重値を減じて体重増加量を求めた。妊娠 0、3、6、9、12、15、18、21、24、27 及び 28 日に飼料の給与量又は残量を測定し、飼料消費量を給与日数で除して 1 日当たりの摂餌量(g/匹/日)を算出した。妊娠 28 日に剖検し、卵巣及び子宮の状態を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

肉眼的に子宮内に受胎産物が認められた雌については、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存胎児数及び死亡胚・胎児数を記録した。受胎産物が認められない場合は、子宮を 10% 硫化アンモニウム水溶液で染色し、妊娠早期における胚死亡の有無を確認した。

生存胎児；全生存胎児について体重と胎盤重量を測定した後、外表異常の検査を行い、生殖腺を観察して性別を判定した。次に、胸部及び腹部の内臓について検査し、各腹約半数の胎児については、頭部の皮膚を除去して眼球及び脳を観察した。残り半数の胎児については、頭部を口裂に沿って切断してブアン液で固定した後、頭部の粗大切片を作製して眼球、脳、鼻腔及び舌を観察した。各胎児の骨格部分については、透明骨格標本（アリザリン・レッド S 染色）を作製して骨格検査を行った。

結果：概要を表 1 に示した。

#### 母動物に対する影響

一般状態及び死亡；いずれの試験群においても、試験期間中に母動物の死亡はみられなかった。一般状態の観察では、500mg/kg/日投与群の母動物では、3 例でそれぞれ妊娠 21、23 及び 27 日に流産が、1 例で妊娠 28 日に早産がみられた。150 及び 50mg/kg/日投与群の母動物には検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；500mg/kg/日投与群では、妊娠 21 日以降の体重及び補正体重（妊娠 28 日の体重から妊娠子宮重量を引いた値）は対照群と比べて有意に低かった。同群の体重増加量は投与開始後増加することなく、妊娠 6～28 日までのすべての値に統計学的有意差が認められた。150 及び 50mg/kg/日投与群の母動物の体重、体重増加量及び帝王切開時の補正体重には、対照群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。

摂餌量；500mg/kg/日投与群では、母動物の摂餌量は投与開始直後に減少し、試験期間を通じて有意に低かった。

150 及び 50mg/kg/日投与群では、妊娠 18～21 日における摂餌量が対照群と比べて有意に低かった。しかし、150mg/kg/日投与群の摂餌量 (142g/匹/日) は 50 mg/kg/日投与群の値 (131g/匹/日) より高く、摂餌量の変化と投与用量との間に明確な関連はみられなかったこと、本試験における対照群の摂餌量 (169g/匹/日) が 2001～2011 年に実施された 13 試験から得られた背景対照データの平均値 (163g/匹/日) よりやや高い値であったこと、50 mg/kg/day 投与群の摂餌量の低値は、同群の母動物 1 例に、対照群でも時折観察される飼料摂取の停止が認められたことが影響したものと考えられたこと、さらに、用量設定試験において 30、100 及び 300mg/kg/日投与群の摂餌量には、検体投与に関連した変化は認められていないこと、また母動物の体重に検体投与の影響がみられないことから、150 及び 50mg/kg/日投与群の妊娠 18～21 日の摂餌量にみられた有意差は偶発的なものと考えられた。この他に、150 mg/kg/日投与群では、妊娠 24～27 日の摂餌量が対照群と比べて有意に低かったが、妊娠 21～24

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

日及び 27~28 日の摂餌量には有意差はみられず摂餌量の低下に一貫性が認められないこと、また体重には影響がみられないこと、これらの値は背景対照データの範囲内であったことから、検体投与との関連はないものと考えられた。

**剖検所見**；妊娠 28 日の帝王切開時まで生存した母動物の剖検では、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。500mg/kg/日投与群で流産又は早産した母動物 4 例については試験途中で剖検した結果、1 例に外陰部の被毛の汚れが、他の 1 例に子宮脱及び外陰部の被毛の汚れが認められた。

**卵巣及び子宮の検査**；帝王切開時の卵巣及び子宮の検査では、各投与群の妊娠子宮重量、黄体数、着床数及び着床前胚死亡率には、対照群の値と比較して有意な差はみられなかった。

#### 胎児に対する影響

**生存胎児数、胚・胎児死亡率**；各投与群の生存胎児数及び胚・胎児死亡率には、対照群の値と比較して有意な差はみられなかった。

**性比**；各投与群の性比には対照群との間で有意な差はみられなかった。

**胎児体重及び胎盤重量**；500mg/kg/日投与群では、雌雄の胎児体重が対照群と比べて有意に低かった。

150 及び 50mg/kg/日投与群の胎児体重及び各投与群の胎盤重量には、対照群と比較して有意な差はみられなかった。

**外表、内臓及び骨格の検査**；対照群を含む各群でいくつかの奇形及び変異が観察されたが、腹ごとの出現率の群平均値には対照群と投与群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。50mg/kg/日投与群の胎児 2 例(2 腹)で、外表、内臓及び骨格検査において複合奇形が認められたが、これらの異常は 500 及び 150mg/kg/日投与群では認められなかったことから、検体投与との関連はないと考えられた。

以上の結果より、トルプロカルブ原体をウサギの器官形成・胎児発育期に投与した催奇形性試験の結果、500mg/kg/日投与群において母動物で流産又は早産、体重増加抑制及び摂餌量減少が、雌雄の胎児で低体重が認められた。胎児に対して形態学的異常は認められなかった。したがって、本試験条件下における無毒性量は、母動物及び胎児に対して 150mg/kg/日であると判断された。また、最高投与量の 500mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表1 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	500
1群当たりの動物数		25	25	25	25
妊娠動物数					
一般状態					
死亡動物数					
母動物	体重 <sup>a</sup>	妊娠 6 日			
		妊娠 9 日			
		妊娠 15 日			
		妊娠 21 日			
		妊娠 24 日			
		妊娠 28 日			
胎児	体重増加量 (g) <sup>a</sup>	妊娠 6~28 日			
	摂餌量 <sup>b</sup>	妊娠 6~9 日			
		妊娠 9~12 日			
		妊娠 12~15 日			
		妊娠 15~18 日			
		妊娠 18~21 日			
		妊娠 21~24 日			
		妊娠 24~27 日			
妊娠子宮重量 (g) <sup>a</sup>					
補正体重 (g) <sup>a</sup>					
帝王切開時の剖検所見					
胎児	検査動物数				
	全胚吸收腹数				
	生存胎児を有する動物数				
	妊娠黄体数 <sup>a</sup>				
	着床数 <sup>a</sup>				
	着床前胚死亡率 (%) <sup>a</sup>				
	胚・胎児死亡率 (%) <sup>a</sup>				
生存胎児数 <sup>a</sup>					
検査胎児数 (腹数)					
性比 <sup>b</sup>					
胎児	体重 (g) <sup>a</sup>	雄			
		雌			
胎盤重量 (mg) <sup>a</sup>					

<sup>a</sup> 群平均値

<sup>b</sup> 総生存雄胎児数/総生存胎児数

\* 数値は対照群を 100 とした場合の値で示した

補正体重=妊娠 28 日の体重-妊娠子宮重量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表1 結果の概要(続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	500
外表検査	検査胎児数(腹数)				
	奇形出現率 <sup>c</sup> (腹数)				
	局所性浮腫				
	無頭症				
	頸背部皮膚菲薄化				
	過屈曲手(左側)				
	異常回転肢(両側後肢)				
	異常回転足(左側)				
	短尾				
	鎖肛				
胎児	臍帯ヘルニア				
	固定後頭部	検査胎児数(腹数)			
		奇形出現率 <sup>c</sup>			
		変異出現率 <sup>c</sup>			
	未固定頭部	検査胎児数(腹数)			
		奇形出現率 <sup>c</sup> (腹数)			
		脳室拡張			
		変異出現率 <sup>c</sup> (腹数)			
内臓検査	体幹	検査胎児数(腹数)			
		奇形出現率 <sup>c</sup> (腹数)			
		心室中隔膜性部欠損			
		右側大動脈弓			
		左総頸動脈狭窄			
		肺動脈低形成			
		肺小型化			
		肺葉(前葉と中葉)癒合			
		肺副葉低形成			
		左肺分葉過剰			
		横隔膜ヘルニア			
		胆嚢欠損			
		脾臓欠損			
		右側腎、副腎、尿管欠損			
		右側卵巢、子宮角欠損			
		変異出現率 <sup>c</sup> (腹数)			
		胸腺頸部残留			
		腎孟拡張			

<sup>c</sup> 同腹観察胎児内における出現率(%)の群平均値

表1 結果の概要(続き)

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	500	
胎児骨格検査	頭部	検査胎児数(腹数)				
		奇形出現率 <sup>c</sup> (腹数)				
		鼻骨、前頭骨、頭頂骨、頭頂間骨及び上顎骨の欠損				
		前頭骨癒合				
		頭頂骨癒合				
	体幹	変異出現率 <sup>c</sup> (腹数)				
		頭頂間骨未骨化				
		検査胎児数(腹数)				
		奇形出現率 <sup>c</sup> (腹数)				
		鎖骨弯曲				
		胸骨分節癒合				
		肋軟骨の接合異常を伴う胸骨分節の分離				
		分岐肋軟骨の接合を伴う第一胸骨分節前過剰骨化点				
		肋骨癒合				
		肋骨分岐				
		頸椎体癒合				
		胸椎弓癒合				
		胸椎弓小型化				
		胸椎体半椎体				
		腰椎弓癒合				
		腰椎体癒合				
		腰椎半椎				
変異出現率 <sup>c</sup> (腹数)						
胸骨分節二分骨化						
頸肋						
過剰肋骨						
ノブ状肋骨						
頸椎体二分骨化						
頸椎体不完全骨化						
頸椎体未骨化						
胸椎体二分骨化						
胸椎体ダンベル状骨化						
胸椎体不完全骨化						
腰仙移行椎						
仙椎前椎骨数 27						
奇形胎児を有する腹の頻度[%]						
変異胎児を有する腹の頻度[%]						

<sup>c</sup> 同腹観察胎児内における出現率(%)の群平均値