

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。

## 農 薬 抄 録

一般名 トルプロカルブ  
【殺菌剤】

(作成年月日) : 平成 25 年 9 月 4 日

(作成会社名) 三井化学アグロ株式会社  
(作成責任者・所属)

連絡先	(会社名)			
	三井化学アグロ株式会社			

## 目次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	3
III. 生物活性	14
IV. 適用及び使用上の注意	16
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	18
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	30
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	42
VIII. 毒性	43
1. 原体	
(1) 急性毒性	49
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	53
(3) 皮膚感作性	56
(4) 急性神経毒性	58
(5) 急性遅発性神経毒性	59
(6) 90日間反復経口投与毒性	60
(7) 21日間反復経皮投与毒性	75
(8) 90日間反復吸入毒性	76
(9) 反復経口投与神経毒性	77
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	78
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	79
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	127
(13) 変異原性	151
(14) 生体機能影響	160
2. 原体混在物及び代謝分解物	165
3. 製剤	215
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	231

【附】トルプロカルブの開発年表

## I. 開発の経緯

### (1) 開発の背景

イネいもち病は種籾の発芽の時期（苗いもち）から収穫期（葉・穂いもち）まで発病する可能性があり、発病すると深刻な被害を及ぼすため稲作栽培において最重要病害の一つとされている。イネいもち病は温度が 25～28℃で多湿の時に発病しやすく、一方稲は体内に可溶性の窒素が多い時にいもち病に対する抵抗性が弱まることが知られている。対策としては、イネいもち病に対して出来るだけ抵抗性を持つ品種を選択し、多肥、特に窒素多用をさげ、密植を避けるなどの耕種的な防除が重要である。日本国内で栽培されている主要品種の大半は、良食味を重要視する為イネいもち病に対する抵抗性が弱い。したがって、イネいもち病に対しては耕種的な防除のみでなく、特に常発地域では薬剤による防除が必須である。これまでに優れたイネいもち病防除用の薬剤が開発されてきたにもかかわらず、気象条件によって大発生に至り、減収による経済的な被害を招いてきた。また、既存薬剤に耐性を持つイネいもち病菌の発生も報告されており、新たな作用性を有する薬剤の開発が求められている。さらに、わが国の農家の大部分は兼業農家であるため、施用法がより簡便で効力・残効性がより安定した農薬が求められている。

### (2) 発見、開発の経過及び本剤の有効性

当社はイネいもち病に対して従来と異なった新しい作用性を有し、育苗箱施用や本田湛水施用等の省力的な薬剤処理方法が可能で、かつ安定した防除効果及び残効性が期待できる農薬の開発を目指して、薬剤の創製に取り組んだ。その中で、イネいもち病菌に対して防除効果を有するアミノ酸アミド系化合物群の存在を見出し、その化学構造と生物活性との相関から最も安定した防除効果を示す化合物としてトルプロカルブを選抜した。

トルプロカルブは、高い浸透移行性を有し、イネいもち病菌のメラニン生合成に作用することで防除効果を発揮する。これまでのいもち病菌のメラニン生合成を阻害する薬剤とは異なる新規な作用性を有する。既存のイネいもち病用防除薬剤の感受性が低下したイネいもち病菌に対しても高い防除効果を示し、有益な資材となることが期待される。

平成 17 年から社内において、薬効・薬害試験及び基礎的安全性試験等による性能評価を実施し、平成 22 年から、日本植物防疫協会を通じて 3%本田散布用粒剤及び 12%箱処理用粒剤を用いて、全国規模の公式委託試験を開始した。その結果、イネいもち病に対し、育苗箱（散布）施用や本田湛水散布施用で安定した効果を有することが判明した。特に育苗箱（散布）施用では、葉いもちだけではなく、穂いもちに対しても一定の効果を示し、優れた残効性を有することが確認された。

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。

(3) 諸外国での開発状況について

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。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 名称及び化学構造

(1) 有効成分の一般名：

トルプロカルブ・tolprocarb (ISO名申請中、DIS)

(2) 別名

商品名：サンブラス<sup>®</sup>/SANBLAS<sup>®</sup>

試験名：MTF-0301

(3) 化学名

IUPAC

2, 2, 2-トリフルオロエチル=(S)-[2-メチル-1-(*p*-トルオイルアミノメチル)プロピル]カルバマート<sup>1)</sup>

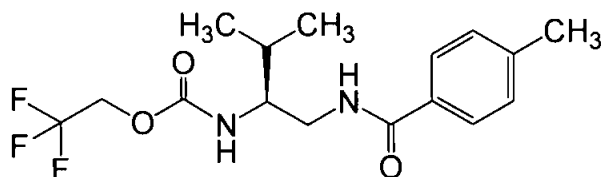
2, 2, 2-trifluoroethyl (S)-[2-methyl-1-(*p*-toluoylaminoethyl) propyl] carbamate<sup>1)</sup>

CA

2, 2, 2-トリフルオロエチル=N-[(1S)-2-メチル-1-[[4-メチルベンゾイル]アミノ]メチル]プロピル]カルバマート

2, 2, 2-trifluoroethyl N-[(1S)-2-methyl-1-[[4-methylbenzoyl] amino] methyl] propyl] carbamate

(4) 構造式：



(5) 分子式：  $C_{16}H_{21}F_3N_2O_3$

(6) 分子量： 346.34

(7) CAS No. : 911499-62-2

<sup>1)</sup> 申請者注：報告書において、化合物を表す略称及び化学名は本概要書とは別のものが使用されている場合があるが、抄録全体の統一を図るため、本概要書では全ての試験を通じて同じ略号及び化学名を用いて記載した。

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。

## 2. 物理的・化学的性状

### 1) 有効成分の物理的・化学的性状

項目		測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関	
色調		白色	12 農産第 8147 号 /IET (2007 年、GLP)	
形状		固体 (粉末) (22.0℃)	12 農産第 8147 号 /IET (2007 年、GLP)	
臭気		無臭 (22.0℃)	12 農産第 8147 号 /IET (2007 年、GLP)	
密度		1.277 g/cm <sup>3</sup> (20.0℃)	OECD109 比重びん法 /IET (2011 年、GLP)	
融点		133.7-135.0℃	OECD102 DTA/TGA 法 /IET (2009 年、GLP)	
沸点		測定不能 259℃で分解	OECD103 DTA/TGA 法 /IET (2009 年、GLP)	
蒸気圧		1.8×10 <sup>-6</sup> Pa (25℃換算)	OECD104 気体流動法 /IET (2012 年、GLP)	
解離定数 (pKa)		非解離性 (測定不能: 20℃)	OECD112 滴定法 /IET (2011 年、GLP)	
溶解度	水	41.2 mg/L (20℃)	OECD105 フラスコ法 /IET (2009 年、GLP)	
	有機溶媒	ヘキサン	0.0543 g/L (20℃)	12 農産第 8147 号フラスコ法 /IET (2009 年、GLP)
		トルエン	9.21 g/L (20℃)	
		ジクロロメタン	263 g/L (20℃)	
		アセトン	379 g/L (20℃)	
		メノール	358 g/L (20℃)	
		酢酸エチル	199 g/L (20℃)	
オクタノール/水分配係数 (LogP <sub>ow</sub> )		3.28 (25℃)	OECD107 フラスコ振とう法 /IET (2009 年、GLP)	
土壌吸着係数		測定温度: 25℃、5 土壌 K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> : 0.14~5.48 K <sub>Foc</sub> <sup>ads</sup> : 58~200	OECD106 /IET (2012 年、GLP)	

IET: 残留農薬研究所

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。

項目		測定値 (測定条件)			測定方法/試験機関
加水分解性		半減期 1 年以上 (25℃換算、pH4、7、9)			OECD111 /IET (2011 年、GLP)
水中 光分解性	緩衝液 (pH7)	安定 1 年間照射で分解なし (25℃、22.8W/m <sup>2</sup> 、300~400 nm)			OECD316 /IET (2011 年、GLP)
	田面水 (滅菌)	安定 1 年間照射で分解なし (25℃、22.8W/m <sup>2</sup> 、300~400 nm)			OECD316 /IET (2011 年、GLP)
熱に対する安定性		室温から 220℃の範囲で安定 (220~290℃で分解を示唆)			OECD113 DTA/TGA 法 /IET (2009 年、GLP)
スペクトル	UV/VIS		最大吸収 波長 (nm)	モル吸光 係数 (log ε)	OECD101 /IET (2009 年、GLP)
		酸性 :	239	4.11	
		塩基性 :	238	4.10	
		中性 :	239	4.10	
	その他	<sup>1</sup> H-NMR、 <sup>13</sup> C-NMR			12 農産第 8147 号 /日曹分析センター (2011 年、GLP)
	IR、MS			12 農産第 8147 号 /IET (2009 年、GLP)	
生物濃縮性		省略 (オクタノール/水分配係数:<3.5)			—

IET : 残留農薬研究所

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) UV、可視、赤外、MS、NMR 等のスペクトル

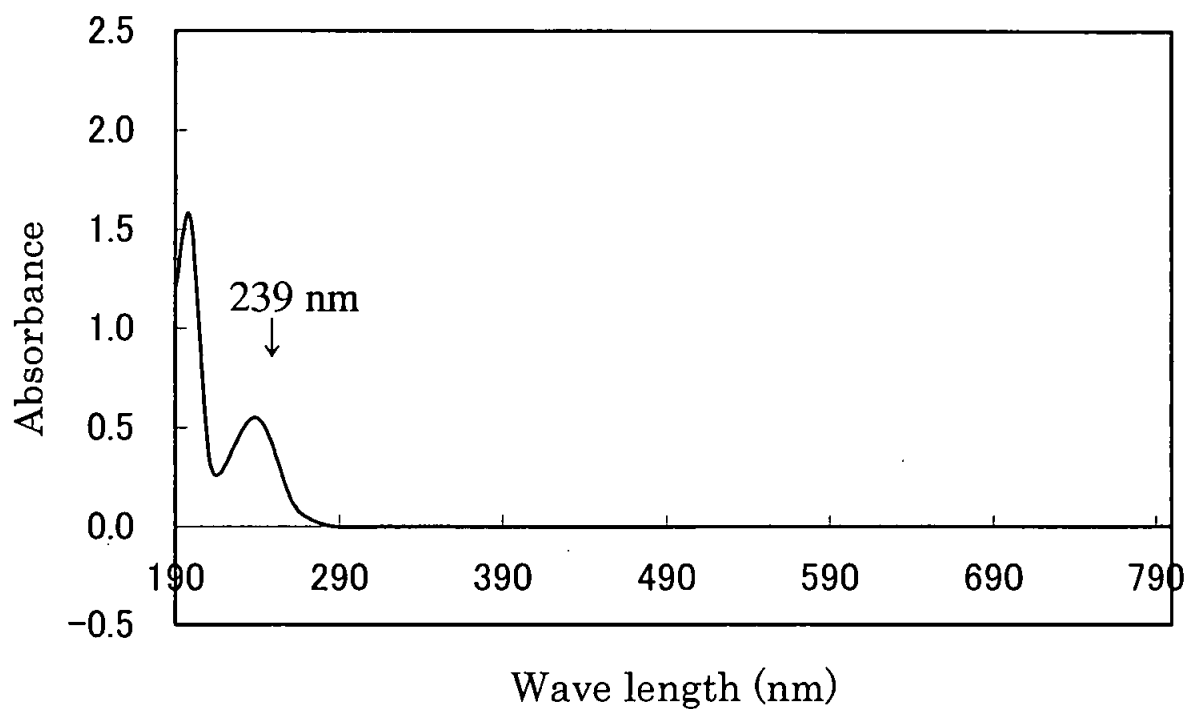
各スペクトルの測定にはトルプロカルブ純品を用いた。

① UV、可視部吸収スペクトル

試験液	pH	最大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 ( $\log \epsilon$ )
酸性水溶液	1.32	239	0.555	4.11
塩基性水溶液	12.86	238	0.541	4.10
中性水溶液	6.58	239	0.549	4.10

各試験液中のトルプロカルブ濃度は 15 mg/L。

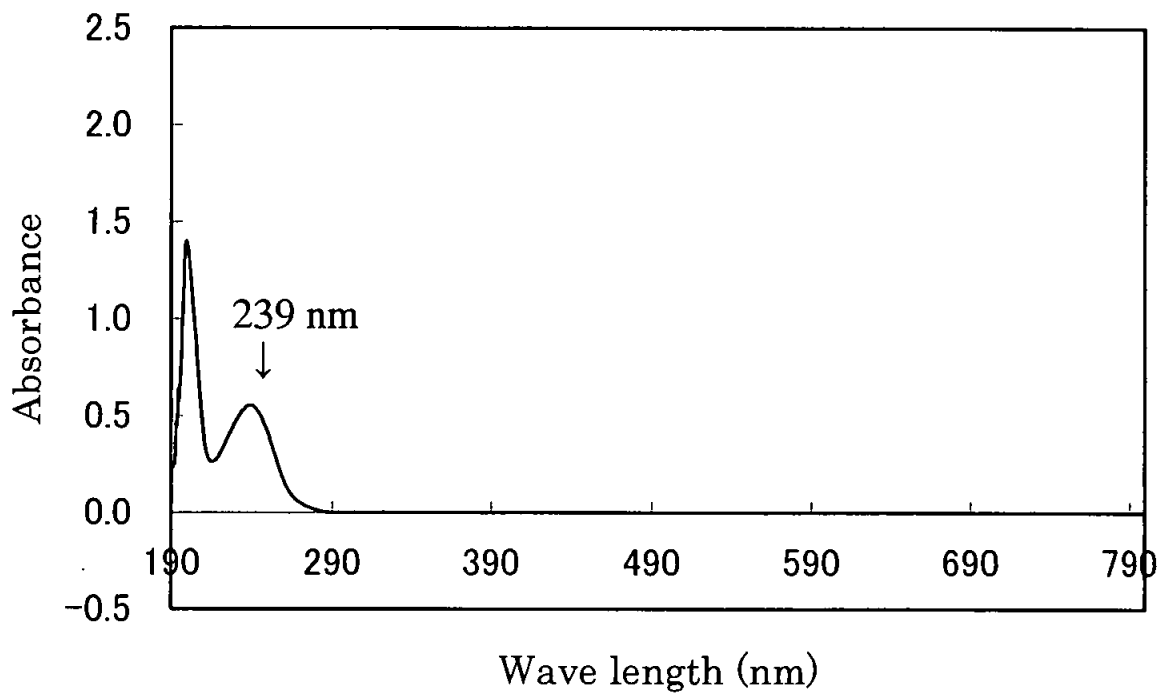
トルプロカルブ中性水溶液のスペクトル



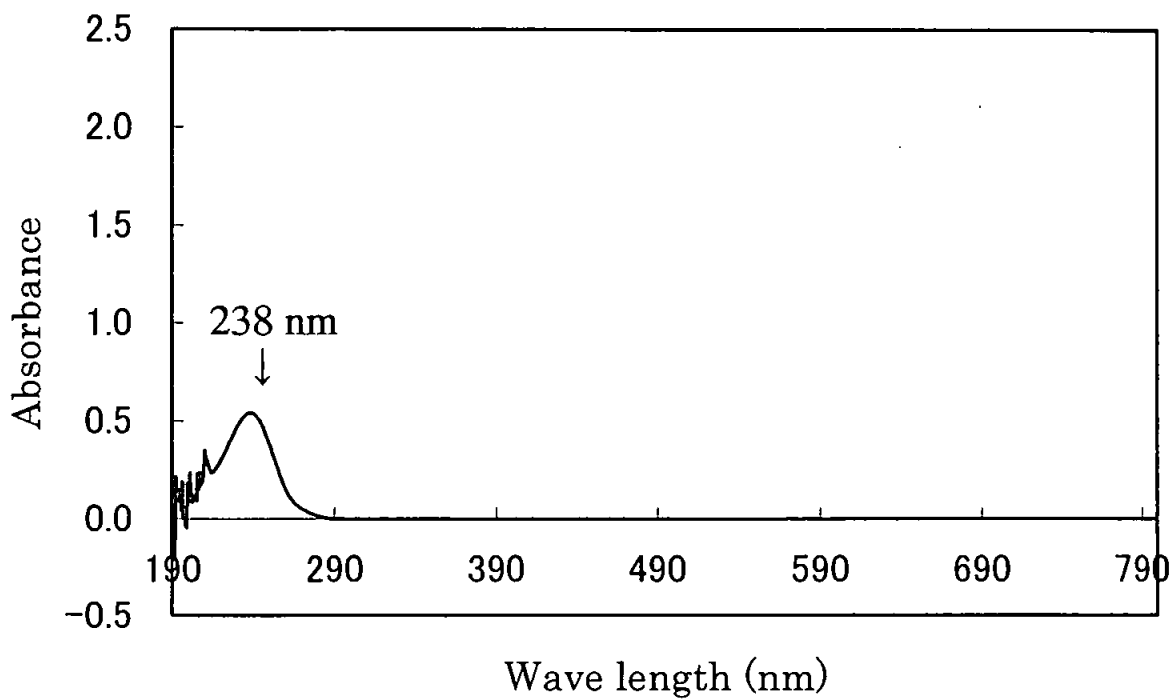


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

トルプロカルブ酸性水溶液のスペクトル

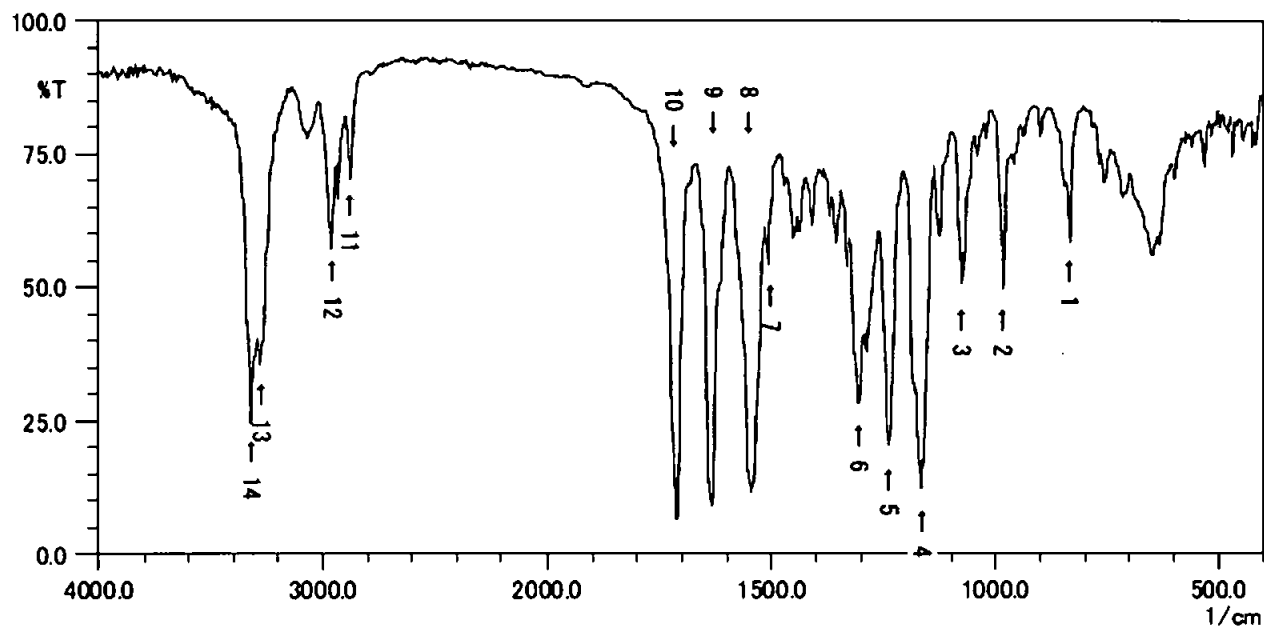


トルプロカルブ塩基性水溶液のスペクトル



② 赤外吸収スペクトル

トルプロカルブ KBr 錠剤のスペクトル



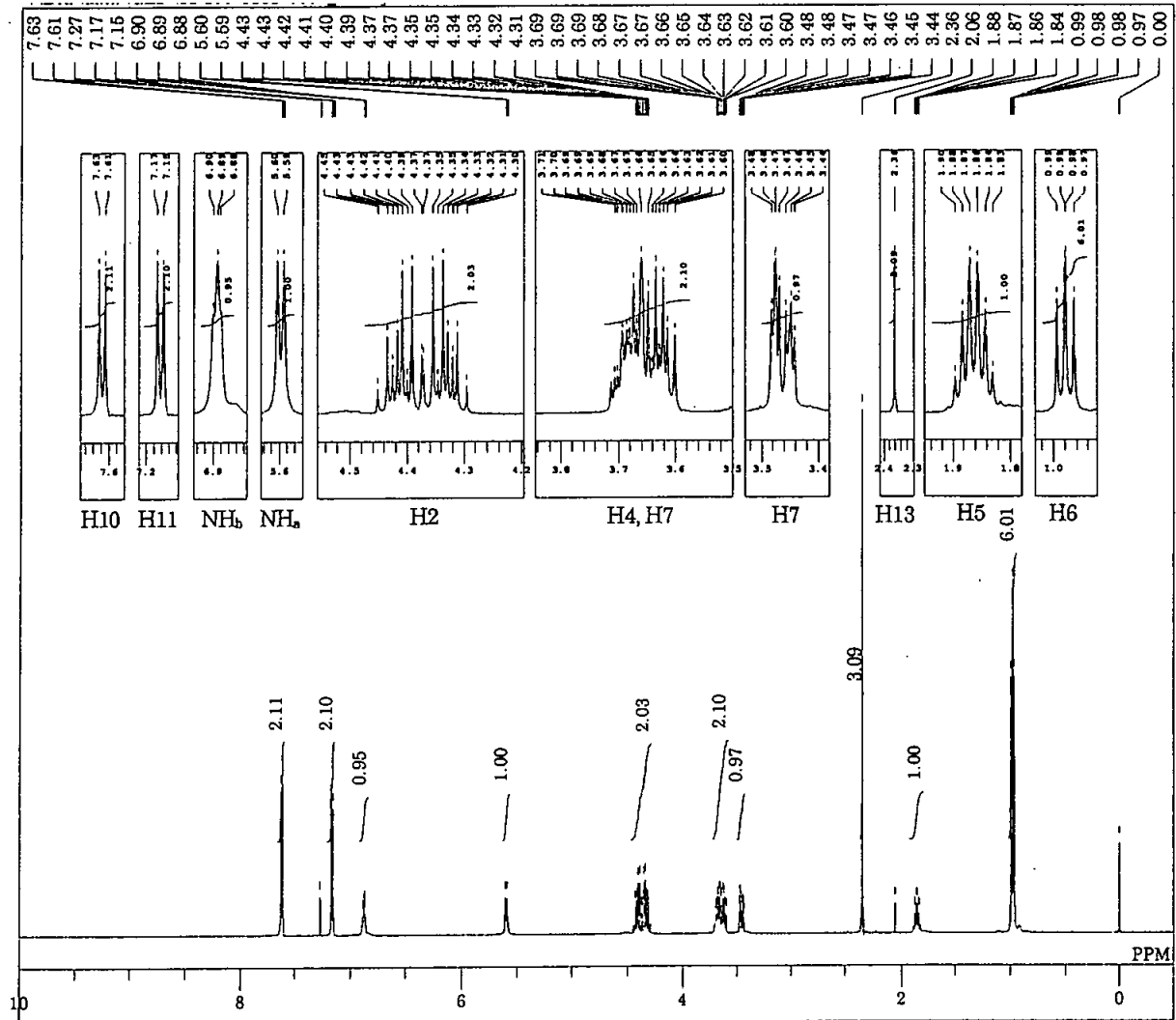
赤外吸収スペクトル (cm <sup>-1</sup> )	スペクトルの帰属	ピーク番号
3303、3283	N-H 伸縮振動	14、13
2942、2866	C-H 伸縮振動	12、11
1715、1638	C=O 伸縮振動	10、9
1547、1508	C=C 骨格振動	8、7
1288、1242、1171	C-F 伸縮振動 C-O 伸縮振動	6、5、4

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

③ <sup>1</sup>H核磁気共鳴スペクトル

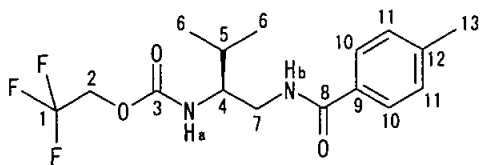
トルプロカルブ重クロロホルム溶液のスペクトル

基準物質：テトラメチルシラン



<sup>1</sup>H-NMR スペクトルの帰属

以下に示すように構造式の水素に番号又はアルファベットを付した。



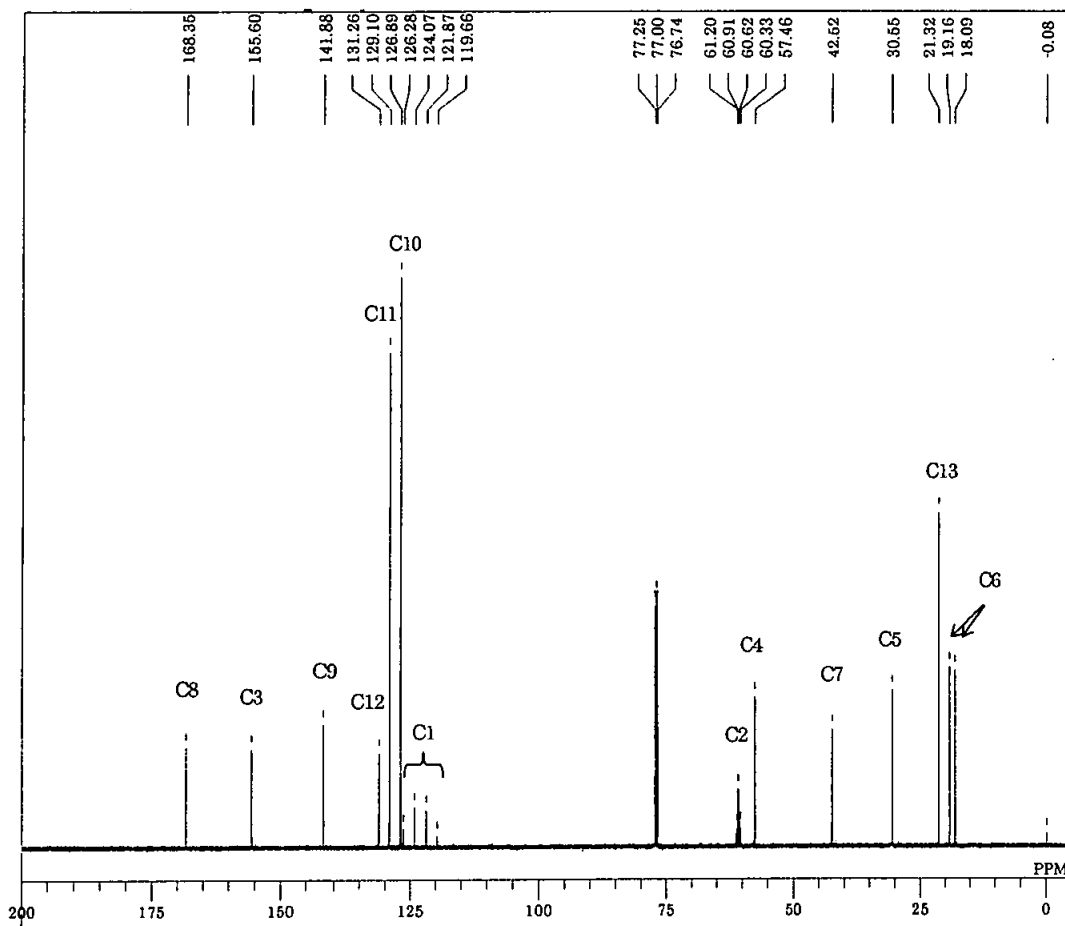
化学シフト	水素数	多重度	帰属
0.97, 0.98	6	d	6
1.83~1.90	1	m	5
2.36	3	s	13
3.44-3.48	1	m	7
3.60-3.71	2	m	4, 7
4.30-4.45	2	m	2
5.59	1	d	NH <sub>a</sub>
6.89	1	br	NH <sub>b</sub>
7.15	2	d	11
7.61	2	d	10

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

④  $^{13}\text{C}$  核磁気共鳴スペクトル

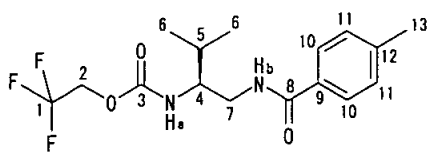
トルプロカルブ重クロロホルム溶液のスペクトル

基準物質：重クロロホルム



$^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルの帰属

以下に示すように構造式の炭素に番号を付した。

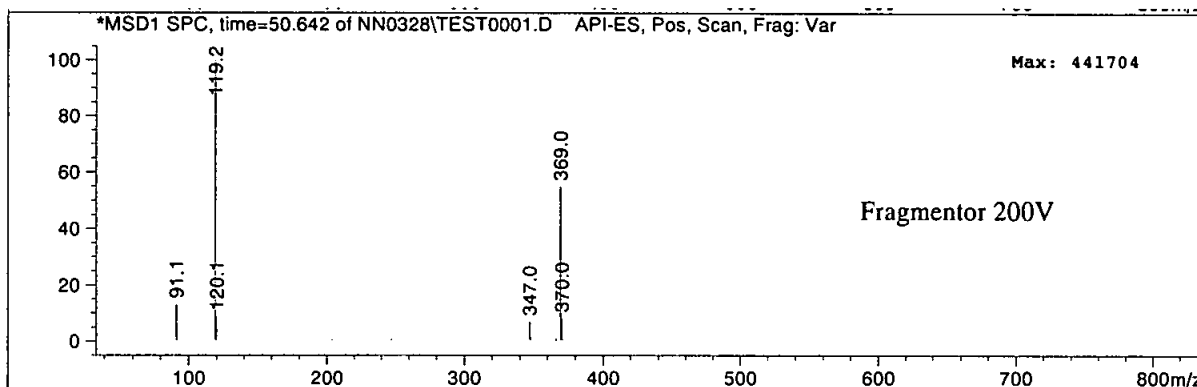


化学シフト	帰属
18.09、19.16	6
21.32	13
30.55	5
42.52	7
57.46	4
60.33、60.62、60.91、61.20	2
119.66、121.87、124.07、126.28	1
126.89	10
129.10	11
131.26	12
141.88	9
155.60	3
168.35	8

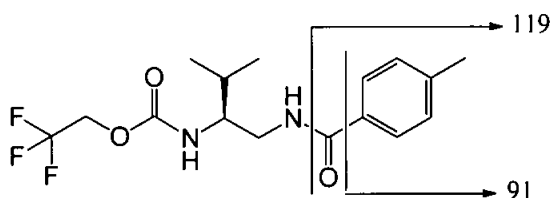
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### ⑤ 質量スペクトル

トルプロカルブの質量スペクトル、ESI (ElectroSpray Ionization、エレクトロスプレーイオン化) 法



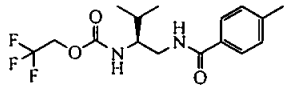
得られた質量スペクトルの分子イオンとフラグメントイオンについて以下の様に帰属した。



質量数 (m/z)	フラグメントイオン
347	$[M+H]^+$
369	$[M+Na]^+$
119	左図参照
91	左図参照

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。

3. 原体の成分組成

区分	化学名	構造式	分子式	含有量	
	一般名または略称		分子量	規格値	通常値
有効成分	2, 2, 2-トリフルオロエチル= (S) - [2-メチル-1-(p-トルイルアミノ)メチル] プロピル] カルバマート		C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		
	一般名 トルプロカルブ		346.34		
原体混在物					

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。

#### 4. 製剤の組成

##### 1) 3.0%粒剤

トルプロカルブ .....	3.0%
鋳物質微粉等 .....	97.0%

##### 2) 12.0%粒剤

ジノテフラン .....	2.0%
トルプロカルブ .....	12.0%
鋳物質微粉等 .....	86.0%

### Ⅲ. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

トルプロカルブは、イネいもち病に対して、高い防除効果を示す薬剤である。

トルプロカルブ 12%箱粒剤は、移植前の育苗箱施用において、葉いもちおよび穂いもちに高い防除効果を示す。

また、トルプロカルブ 3%粒剤は、出穂前の本田湛水施用において、特に穂いもちに対して安定した高い防除効果を示す。

#### 2. 作用機構

イネいもち病菌の感染は、分生胞子が植物体に付着することから始まる。植物体に付着した分生胞子は、多湿条件で発芽し、発芽管の先端から付着器を形成する。付着器はイネいもち病菌の感染において必須な器官であり、付着器から侵入菌糸を形成、植物体内に侵入する。植物体内に侵入した菌糸は、さらに菌糸を伸ばし、病斑を形成したのち、二次伝染源として分生胞子を形成する。以上の感染過程において、特に付着器のメラニン化が重要であることが明らかにされており、付着器がメラニン化できない場合は、植物体に感染することができない。

トルプロカルブは、このようなイネいもち病菌の付着器でのメラニン生合成阻害作用、それに伴う感染阻害活性を持つことが確認されている。さらに、トルプロカルブはすでに形成された病斑上の分生胞子の離脱阻害作用を持つことも確認されている。一方、人工培地上での各種菌種に対する生育阻害試験では、いもち病菌を含む糸状菌、細菌類に対して生育阻害はほとんど示さない。

トルプロカルブのメラニン生合成経路における作用点を詳細に調べた結果から、従来のメラニン生合成阻害剤、特に、還元酵素阻害型 (MBI-R) 及び脱水酵素阻害剤 (MBI-D) と異なる作用点でメラニンの生合成を阻害していることが推定された。詳細な作用点は確認中である。

#### 3. 作用特性と防除上の利点等

- (1) イネいもち病菌の感染を阻害することから、イネに予防的に処理することで高い防除効果を発揮する。
- (2) 高い浸透移行性を有することから処理方法としては、イネ育苗箱施用、本田の湛水施用により、低薬量で高い防除効果が得られる。
- (3) すでに形成された病斑上の分生胞子への作用も認められるため、二次感染阻害効果も期待できる。
- (4) イネいもち病菌の付着器でのメラニンの生合成をこれまでの農薬にない新規な作用点で阻害し、既存のいもち病用防除農薬に対して感受性が低下したイネいもち病菌に対しても高い防除効果を示す。
- (5) イネいもち病菌を除く他の多くの微生物に対して影響がないこと、魚毒性が低いこと、有用昆虫等に対する影響も認められないことから環境への影響は少ないと考えられる。
- (6) トルプロカルブ粒剤 (3%、12%) を実用薬量の倍量で水稻に処理したところ、イネの



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。

生育および収量に対する悪影響は認められていない。

以上、トルプロカルブは、イネいもち病に対して従来と異なった新しい作用性を有し、育苗箱施用や本田湛水施用等の省力的な薬剤処理方法が可能、かつ安定した防除効果及び残効性を有する農薬として農業生産に貢献することが期待される。

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。

#### IV. 適用及び使用上の注意

##### 1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

###### ①トルプロカルブ 3.0%粒剤 (サンブラス粒剤)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トルプロカルブを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~4kg /10a	出穂 5~30 日前まで (但し、 収穫 30 日 前まで)	1 回	散布	2 回以内 (移植前は 1 回以内、 本田では 1 回以内)

###### ②ジノテフラン 2.0%・トルプロカルブ 12.0%粒剤 (サンブラススタークル箱粒剤)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジノテフランを含む農薬の総使用回数	トルプロカルブを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	イネノオイムシ イネヌズムシ ウカ類 ツマグロヨコバイ いもち病	育苗箱 (30×60×3cm 使用土壌約 5L) 1 箱当り 50g	移植 3 日前 ~移植当日	1 回	育苗箱の 苗の上か ら均一に 散布する	4 回以内 (育苗箱への 処理及び 側条施用は 合計 1 回以内、 本田での散布、 空中散布、 無人ヘリ散布は 合計 3 回以内)	2 回以内 (移植前は 1 回以内、 本田では 1 回以内)

##### 2. 使用上の注意事項

###### ①トルプロカルブ 3.0%粒剤 (サンブラス粒剤)

- (1) 散布に当っては、湛水状態（水深 3cm 程度）で重複をさけ均一に散布し、散布後少なくとも 4~5 日間は湛水状態を保ち、散布後 7 日間は落水及びかけ流しをしないこと。
- (2) 空袋は圃場などに放置せず、適切に処理すること。
- (3) 本剤の使用に当っては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意すること。とくに本剤をはじめて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

###### ②ジノテフラン 2.0%・トルプロカルブ 12.0%粒剤 (サンブラススタークル箱粒剤)

- (1) 育苗箱の苗の上から所定薬量を均一に散布し、茎葉に付着した薬剤は払い落とした後、十分灌水すること。
- (2) 誤って過剰に使用すると葉先枯れなどの薬害を生じることもあるので、所定の使用量、

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。

使用方法を厳守すること。

- (3) 容器・空袋は圃場などに放置せず、適切に処理すること。
- (4) 本剤の使用に当っては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意すること。  
とくに本剤をはじめて使用する場合は、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

①トルプロカルブ 3.0%粒剤（サンプラス粒剤）

この登録に係る使用方法では該当がない。

②ジノテフラン 2.0%・トルプロカルブ 12.0%粒剤（サンプラススタークル箱粒剤）

この登録に係る使用方法では該当がない。

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。

## V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

### 1. 作物残留

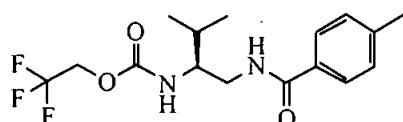
#### (1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル/水 (80:20、v/v) で抽出後、ヘキサン/酢酸エチル (50:50、v/v) 混液で転溶、水層に 0.2%  $\beta$ -グルコシダーゼ含有酢酸緩衝液を加え酵素分解を行い、更にエチルエーテルで転溶する。残留物を  $C_{18}$  ミニカラムで精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

#### (2) 分析対象の化合物

[トルプロカルブ (親化合物・①)]

構造式：



化学名：2, 2, 2-トリフルオロエチル-(S)-[2-メチル-1-(p-トルイルアミノメチル)プロピル]カルバマート

分子式： $C_{16}H_{21}F_3N_2O_3$

分子量：346.3

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

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量	試料調 製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)				
					トルブコルブ①		合計		
					最高値	平均値			
残留農薬研究所 (GLP)									
水稲 (玄米) 平成 23 年度 (GLP)	粒剤 (12%) 50g/箱 育苗箱処理 (1 回)	日植防千葉	0	—	<0.01	<0.01			
			2	29	0.05	0.05			
			2	43	0.06	0.06			
			2	58	0.04	0.04			
			2	87	0.02	0.02			
	粒剤 (3%) 4kg/10a 本田散布 (1 回)	日植防高知	0	—	<0.01	<0.01			
			2	29	0.02	0.02			
			2	43	0.02	0.02			
			2	58	0.02	0.02			
			2	86	0.02	0.02			
水稲 (稲わら) 平成 23 年度 (GLP)	粒剤 (12%) 50g/箱 育苗箱処理 (1 回)	日植防千葉	0	—	<0.01	<0.01			
			2	29	0.97	0.96			
			2	43	0.80	0.80			
			2	58	0.56	0.56			
			2	87	0.38	0.38			
	粒剤 (3%) 4kg/10a 本田散布 (1 回)	日植防高知	0	—	<0.01	<0.01			
			2	29	0.35	0.34			
			2	43	0.17	0.17			
			2	58	0.24	0.24			
			2	86	0.21	0.20			
残留農薬研究所									
水稲 (粳米) 平成 23 年度	粒剤 (12%) 50g/箱 育苗箱処理 (1 回)	日植防茨城	0	—	<0.01	<0.01			
			2	29	0.22	0.22			
			2	44	0.15	0.15			
			2	58	0.17	0.17			
			2	90	0.15	0.14			
	粒剤 (3%) 4kg/10a 本田散布 (1 回)	日植防千葉	0	—	<0.01	<0.01			
			2	29	0.50	0.49			
			2	43	0.51	0.50			
			2	58	0.35	0.34			
			2	87	0.21	0.21			
残留農薬研究所									
水稲 (WCS) 平成 23 年度	粒剤 (12%) 50g/箱 育苗箱処理 (1 回)	日植防茨城	0	—	<0.01	<0.01			
			2	14	0.19	0.18			
			2	21	0.24	0.24			
			2	29	0.13	0.12			
			2	57	0.17	0.17			
	粒剤 (3%) 4kg/10a 本田散布 (1 回)	日植防千葉	0	—	<0.01	<0.01			
			2	14	0.79	0.78			
			2	21	0.79	0.78			
			2	29	0.45	0.44			
			2	58	0.18	0.18			

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

## 2. 土壌残留

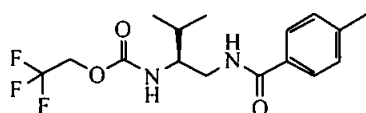
### (1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル/ 1mol/L 塩酸 (70:30、v/v) で抽出後、HPLC 用前処理フィルターでろ過した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

### (2) 分析対象の化合物

[トルプロカルブ (親化合物・①)]

構造式：



化学名：2, 2, 2-トリフルオロエチル-(S)-[2-メチル-1-(*p*-トルイルアミノ)エチル] プロピル カルバ マート

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

分子量：346.3

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

(3) 残留試験結果

ほ場試験 推定半減期：親化合物

火山灰土 16.3日 沖積土 16.9日

分析機関：残留農業研究所

No.	試料調製及び採取場所	被験物質の処理方法		経過日数	測定値 (mg/kg)									
		濃度	回数		トルプロカルブ①									
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
1	日本植物防疫協会 茨城研究所  (火山灰土、壤土) 水田 平成 23 年度	粒剤 (12%) 50g/箱 育苗箱処理 (1回)	0	—	<0.01	<0.01								
			2	0 <sup>2)</sup>	1.53	1.53								
			2	1	1.54	1.52								
			2	3	1.37	1.36								
			2	7	1.02	1.00								
			2	14	0.82	0.82								
			2	30	0.77	0.76								
			2	60	0.41	0.40								
			2	90	0.24	0.24								
			2	150	0.22	0.21								
			2	210	0.20	0.20								
2	280	0.21	0.20											
2	日本植物防疫協会 千葉試験場  (沖積土、埴壤土) 水田 平成 23 年度	粒剤 (3%) 4kg/10a 本田散布 (1回)	0	—	<0.01	<0.01								
			2	0 <sup>2)</sup>	2.38	2.34								
			2	1	2.44	2.38								
			2	3	1.98	1.95								
			2	7	1.92	1.90								
			2	14	1.39	1.36								
			2	30	0.70	0.68								
			2	60	0.40	0.39								
			2	90	0.35	0.34								
			2	150	0.24	0.24								
			2	210	0.21	0.20								
2	280	0.16	0.16											

<sup>2)</sup> 処理直後。

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。

### 3. 水質汚濁性

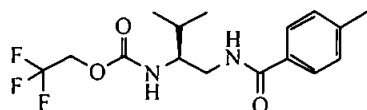
#### (1) 分析法の原理と操作概要

試料 10mL をアセトニトリル 4mL に加え、水で 20mL に定容し、HPLC 用前処理フィルターでろ過した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

#### (2) 分析対象の化合物

[トルプロカルブ (親化合物・①)]

構造式：



化学名：2,2,2-トリフルオロエチル-(S)-[2-メチル-1-(*p*-トルイルアミノ)エチル]プロピル炭酸エステル

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

分子量：346.3



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

(3) 残留試験結果

①田面水

分析機関：残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測 定 値 (mg/L)							
				トルプロカルブ①							
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
残留農薬 研究所 (灰色低地土、 砂質埴壌土) 平成 23 年度	粒剤 (3%) 4kg/10a (4g/m <sup>2</sup> )	—	—	<0.0008	<0.0008						
		1	0 <sup>1)</sup>	0.335	0.323						
		1	1	0.998	0.991						
		1	2	1.07	1.06						
		1	3	0.640	0.628						
		1	5	0.411	0.407						
		1	7	0.219	0.218						
		1	10	0.0860	0.0858						
残留農薬 研究所 (多湿黒ボク土、 シルト質埴土) 平成 23 年度	粒剤 (3%) 4kg/10a (4g/m <sup>2</sup> )	—	—	<0.0008	<0.0008						
		1	0 <sup>1)</sup>	0.398	0.385						
		1	1	0.723	0.710						
		1	2	0.628	0.612						
		1	3	0.627	0.614						
		1	5	0.350	0.348						
		1	7	0.307	0.306						
		1	10	0.137	0.134						
1	14	0.0491	0.0489								

<sup>1)</sup>処理 3 時間後。

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。

分析機関：残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測 定 値 (mg/L)							
				トルプロカルブ①							
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
残留農薬 研究所 (灰色低地土、 砂質埴壌土) 平成 23 年度	粒剤 (12%) 50g/育苗箱 (1g/m <sup>2</sup> )	—	—	<0.0008	<0.0008						
		1	0 <sup>1)</sup>	0.0050	0.0050						
		1	1	0.0250	0.0249						
		1	2	0.0475	0.0474						
		1	3	0.0428	0.0424						
		1	5	0.0481	0.0480						
		1	7	0.0428	0.0426						
		1	10	0.0440	0.0438						
		1	14	0.0429	0.0428						
		1	21	0.0278	0.0275						
		1	28	0.0160	0.0156						
		1	42	0.0052	0.0052						
1	56	0.0015	0.0015								
残留農薬 研究所 (多湿黒ボク土、 シルト質埴壌土) 平成 23 年度	粒剤 (12%) 50g/育苗箱 (1g/m <sup>2</sup> )	—	—	<0.0008	<0.0008						
		1	0 <sup>1)</sup>	0.0021	0.0021						
		1	1	0.0080	0.0079						
		1	2	0.0127	0.0126						
		1	3	0.0155	0.0154						
		1	5	0.0205	0.0205						
		1	7	0.0168	0.0168						
		1	10	0.0158	0.0157						
		1	14	0.0195	0.0194						
		1	21	0.0143	0.0139						
		1	28	0.0093	0.0092						
		1	42	0.0029	0.0029						
1	56	0.0014	0.0014								
1	70	0.0008	0.0008								

<sup>1)</sup>処理 3 時間後。

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浸透水

分析機関：残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測 定 値 (mg/L)							
				トルプロカルブ①							
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
残留農薬 研究所 (灰色低地土、 砂質埴壌土) 平成 23 年度	粒剤 (3%) 4kg/10a (4g/m <sup>2</sup> )	—	—	<0.0008	<0.0008						
		1	7	<0.0008	<0.0008						
		1	14	0.0026	0.0026						
		1	28	0.0045	0.0044						
		1	42	0.0028	0.0028						
		1	56	0.0023	0.0023						
残留農薬 研究所 (多湿黒ボク土、 シルト質壌土) 平成 23 年度	粒剤 (3%) 4kg/10a (4g/m <sup>2</sup> )	—	—	<0.0008	<0.0008						
		1	7	<0.0008	<0.0008						
		1	14	<0.0008	<0.0008						
残留農薬 研究所 (灰色低地土、 砂質埴壌土) 平成 23 年度	粒剤 (12%) 50g/育苗箱 (1g/m <sup>2</sup> )	—	—	<0.0008	<0.0008						
		1	7	<0.0008	<0.0008						
		1	14	<0.0008	<0.0008						
		1	21	0.0013	0.0013						
		1	28	0.0023	0.0023						
		1	42	0.0051	0.0050						
残留農薬 研究所 (多湿黒ボク土、 シルト質壌土) 平成 23 年度	粒剤 (12%) 50g/育苗箱 (1g/m <sup>2</sup> )	1	56	0.0076	0.0075						
		—	—	<0.0008	<0.0008						
		1	7	<0.0008	<0.0008						
		1	14	<0.0008	<0.0008						
		1	21	<0.0008	<0.0008						
		1	28	<0.0008	<0.0008						
		1	42	<0.0008	<0.0008						
1	56	<0.0008	<0.0008								
1	70	<0.0008	<0.0008								

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。

#### 4. 乳汁への移行試験

##### (1) トルプロカルブを用いた乳汁への移行試験

(資料 乳-1、2)

試験機関：畜産生物科学安全研究所  
報告書作成年：2012年

##### 供試化合物：

名称；トルプロカルブ

化学名；2,2,2-トリフルオロエチル-(S)-[2-メチル-1-(p-トルオイルアミノメチル)プロピル]カルバマート

供試動物：ホルスタイン種系泌乳牛、2頭(投与開始前日体重 640.0 kg、657.5 kg 試験期間中の平均搾乳量 22.1 kg/日、17.3 kg/日)

##### 試験方法：

投与量；33mg/頭/日

試験期間；7日間連続投与、投与後5日間観察

投与方法；トルプロカルブ 33 mg を日本薬局方カプセルに二重に封入し、少量の配合飼料とともに経口投与した。朝の搾乳直後に1日1回、7日間連続投与した。

飼育条件；試験中の乳牛は温度 22~32℃、相対湿度 38~84%の開放型畜舎内で個体毎に飼育した。飼料として乳用牛飼育用配合飼料及びチモシー乾草を朝及び夕の搾乳時に給与すると共に、ミネラル入り食塩配合飼料を自由舐食で給与した。

観察項目；一般状態、搾乳量(夕、朝)、体重(導入時、投与開始前日、試験終了時)

試料採取；投与開始前、投与開始 1、3 及び 7 日後、投与終了 1、3 及び 5 日後の夕及び翌朝の乳汁を採取し、個体別に搾乳量を測定後、攪拌して 40 mL ずつ 3 本を試料とした。乳汁試料は、分析に供するまで分析用材料保管冷凍室(-25℃設定)内で保存した。

分析対象；トルプロカルブ及び  を分析対象とした。

分析方法；分析の当日に、夕及び翌朝の乳汁試料を解凍し、その搾乳量に比例した割合で混合し、1採取時点の分析用試料を調整した。

トルプロカルブ及び  を乳汁試料からアセトニトリルで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配で精製後、LC-MS/MSにより定量した。

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。

試験結果：乳汁中におけるトルプロカルブの分析結果を表1に、の分析結果を  
表2に示した。

表1 乳汁中におけるトルプロカルブの分析結果

投与量 (mg/日)	動物 番号	トルプロカルブ 濃度 (ppm)						
		投与 開始前	投与開始後日数			最終投与後日数		
			1	3	7	1	3	5
33	601	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	602	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注) 定量限界：0.01 ppm

表2



トルプロカルブ及び は、いずれの試料においても認められなかった。  
また、供試動物の一般状態に異常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。

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。

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。

## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当り供試数	試験方法	試験水温(°C)	LC <sub>50</sub> またはEC <sub>50</sub> 値 (mg/L) <sup>1)</sup>				試験機関(報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
水-1 [GLP]	魚類急性毒性試験 原体	コイ	10	半止水式	23.5-24.0°C	>18.0	>18.0	>18.0	>18.0	三菱化学 メディエンス (2012)	31
水-2 [GLP]	ミジンコ遊泳阻害試験 原体	オオミジンコ	20	止水式	19.8-20.3°C	>22.6	>22.6	-	-	三菱化学 メディエンス (2012)	32
水-3 [GLP]	藻類生長阻害試験 原体	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 5x10 <sup>3</sup> cells/mL	振とう培養法	21.6-23.1°C	ErC <sub>50</sub> (0-72h) >17.9 NOECr (0-72h) 4.64				三菱化学 メディエンス (2012)	33
水-4 [GLP]	魚類急性毒性試験	コイ	10	止水式	21.7-23.6°C	>1000	>1000	>1000	>1000	Biotoxtech (韓国) (2012)	34
水-5 [GLP]	ミジンコ遊泳阻害試験	オオミジンコ	20	止水式	20.0-20.6°C	>1000	>1000	-	-	Biotoxtech (韓国) (2012)	35
水-6 [GLP]	藻類生長阻害試験	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1x10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう培養法	23.3-23.5°C	ErC <sub>50</sub> (0-72h) 553 NOECr (0-72h) 98				Biotoxtech (韓国) (2012)	36
水-7 [GLP]	魚類急性毒性試験	コイ	10	止水式	21.5-23.7°C	735	735	735	735	Biotoxtech (韓国) (2012)	37
水-8 [GLP]	ミジンコ遊泳阻害試験	オオミジンコ	20	止水式	20.2-20.6°C	>1000	>1000	-	-	Biotoxtech (韓国) (2012)	38
水-9 [GLP]	藻類生長阻害試験	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1x10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう培養法	22.8-23.3°C	ErC <sub>50</sub> (0-72h) >1000 NOECr (0-72h) 125				Biotoxtech (韓国) (2012)	39

<sup>1)</sup> 原体を用いた試験(資料No. 水-1, 2, 3)では実測濃度を純度補正した値を、製剤を用いた試験(資料No. 水-4, 5, 6, 7, 8, 9)では設定濃度を用いて示した。



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。

## 水産動植物への影響に関する試験

### (1) 原体

#### 1) 魚類急性毒性試験

トルプロカルブ原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料No. 水-1)

試験機関：三菱化学メディエンス

[GLP 対応]

報告書作成年：2012年

被験物質：トルプロカルブ原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1群各10匹、全長；4.22～5.31cm(平均4.82cm)、体重；1.11～1.93g(平均1.44g)

方 法：① 暴露方式；半止水式

② 暴露期間；96時間

③ 試験水量；30L

④ 試験容器；35L ガラス製水槽

⑤ 試験水温；23.5～24.0℃

⑥ 溶存酸素濃度；6.9～7.9mg/L

⑦ 試験液の pH；7.5～8.2

⑧ 試験水；脱塩素水道水

⑨ 試験液の調製；被験物質をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解させて300g/Lの試験原液を調製、この原液および助剤原液を所定量試験水に添加、2分間攪拌後、エアレーションによる攪拌を24時間実施して調製した。

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 30	
	実測濃度 (平均)		
LC <sub>50</sub> (mg/L) <sup>1)</sup>	24h	>	18.0
	48h	>	18.0
	72h	>	18.0
	96h	>	18.0
NOEC (mg/L) <sup>1)</sup>	18.0		
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/L) <sup>1)</sup>	18.0		

<sup>1)</sup> 各値は、実測濃度に基づく。

申請者注：NOECならびに「死亡例が認められなかった最高濃度」は、最終報告書に明記されたものではなく、申請者が独自に記載するものである。

試験期間中死亡魚は認められず、生存魚に異常は観察されなかった。

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。

## 2)ミジンコ類急性遊泳阻害試験

トルプロカルブ原体のオオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験

(資料No. 水-2)

試験機関：三菱化学メディエンス

[GLP 対応]

報告書作成年：2012年

被験物質：トルプロカルブ原体

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1群各 20 頭 (5 頭×4 連、生後 24 時間令以内の幼体)

方 法：① 暴露方式；止水式

② 暴露期間；48 時間

③ 試験容器；100mL ガラス製ビーカー

④ 試験水温；19.8~20.3℃

⑤ 溶存酸素濃度；7.6~8.3mg/L

⑥ 試験液の pH；7.7~8.1

⑦ 照 明；16 時間明、8 時間暗

⑧ 給 餌；無給餌

⑨ 希 釈 水；Elendt M4 medium

⑩ 試験液の調製；被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させて 310g/L の溶液を調製、本溶液および本溶液を DMF で希釈した溶液を、濃度区ごとの原液とした。各試験原液および助剤溶液を所定量希釈水に加え、スターラー攪拌および超音波処理後、フィルター (0.45 μm) でろ過して試験液とした。

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 6.0, 9.0, 14, 21, 31	
	実測濃度 (平均)		
EC <sub>50</sub> (mg/L) <sup>1)</sup>	24h	>	22.6
	48h	>	22.6
NOEC (mg/L) <sup>1)</sup>	22.6		

<sup>1)</sup> 各値は実測濃度に基づく。

全ての試験区で、遊泳阻害およびその他の異常は観察されなかった。

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。

### 3) 藻類生長阻害試験

トルプロカルブ原体の藻類生長阻害試験

(資料 No. 水-3)

試験機関：三菱化学メディエンス

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：トルプロカルブ原体

供試生物：藻類 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662 株)

初期細胞濃度  $5 \times 10^3$  cells/mL

方 法：① 培養方法；振とう培養法 (100rpm)

② 暴露期間；72 時間

③ 連 数；3 連制

④ 試験容器；300mL ガラス製三角フラスコ (アルミ栓)

⑤ 試験液の量；100mL

⑥ 培養温度；21.6~23.1°C

⑦ 試験液の pH；7.8~8.7

⑧ 照 明；67~73  $\mu$ E/m<sup>2</sup>/s、白色蛍光灯で連続照明

⑨ 試験液の調製；被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解させて 310g/L の溶液を調製、この溶液を OECD 培地で希釈してスターラー攪拌および超音波処理後、フィルター (0.45  $\mu$ m) でろ過して 31mg/L の試験原液を得た。この試験原液および助剤溶液を所定量混合し、各濃度の試験液を調製した。

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 2.0, 4.0, 7.9, 16, 31
	実測濃度 (平均)	
ErC <sub>50</sub> (mg/L) <sup>1)</sup>		(0-72h) > 17.9
NOECr (mg/L) <sup>1)</sup>		(0-72h) 4.64

<sup>1)</sup> 各値は実測濃度に基づく。

培養終了後の細胞形態観察で、全ての濃度区で異常は観察されなかった。

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。

(2) 製剤：トルプロカルブ 3.0%粒剤

1) 魚類急性毒性試験

トルプロカルブ 3.0%粒剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 水-4)

試験機関：Biototech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：トルプロカルブ 3.0%粒剤

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、平均全長；5.18±0.44cm、平均体重；2.19±0.56g

方 法：① 暴露方式；止水式

② 暴露期間；96 時間

③ 試験水量；30L

④ 試験容器；54L ガラス製水槽

⑤ 試験水温；21.7～23.6℃

⑥ 溶存酸素濃度；6.69～7.85mg/L

⑦ 試験液の pH；7.44～8.42

⑧ 試験水；フィルター流水殺菌器でろ過後紫外線照射した精製水

⑨ 試験液の調製；被験物質と試験水を試験水槽に入れてテフロン棒で攪拌して調製した。

結 果：

試験濃度 <sup>1)</sup> (mg/L)	0, 1000	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
	72h	>1000
	96h	>1000
NOEC (mg/L)	1000	
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/L)	1000	

<sup>1)</sup> 本試験は、設定濃度において実施された。

申請者注：NOEC ならびに「死亡例が認められなかった最高濃度」は、最終報告書に明記されたものではなく、申請者が独自に記載するものである。

試験期間中 1000 mg/L 試験区において死亡魚ならびに異常症状は観察されなかった。

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。

## 2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

トルプロカルブ 3.0%粒剤のオオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験 (資料 No. 水-5)

試験機関：Biotoxtech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2012年

被験物質：トルプロカルブ 3.0%粒剤

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1群各 20 頭 (5 頭×4 連、生後 24 時間令以内の幼体)

- 方 法：
- ① 暴露方式；止水式
  - ② 暴露期間；48 時間
  - ③ 試験容器；200mL 蓋つきガラス製容器
  - ④ 試験水温；20.0～20.6℃
  - ⑤ 溶存酸素濃度；7.78～8.09mg/L
  - ⑥ 試験液の pH；7.95～8.06
  - ⑦ 照 明；16 時間明、8 時間暗
  - ⑧ 給 餌；無給餌
  - ⑨ 希 釈 水；Elendt M4 medium
  - ⑩ 試験液の調製；被験物質を希釈水に加えて攪拌し、1000mg/L の基準液を調製した。さらに希釈水に必要な量の基準液を混合することで、各試験液を調製した。

結 果：

試験濃度 <sup>1)</sup> (mg/L)	0, 63, 125, 250, 500, 1000	
EC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
NOEC (mg/L)	63	

<sup>1)</sup> 本試験は、設定濃度によって実施された。

申請者注：NOEC は、最終報告書に明記されたものではなく、申請者が独自に記載するものである。

試験期間中、125, 250 および 1000mg/L の試験区で横転、125 および 500mg/L の試験区で死亡、125 および 1000mg/L の試験区で触角の動き減少が観察された。

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。

### 3) 藻類生長阻害試験

トルプロカルブ 3.0% 粒剤の藻類生長阻害試験

(資料 No. 水-6)

試験機関：Biotoxtech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：トルプロカルブ 3.0% 粒剤

供試生物：藻類 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662 株)

初期細胞濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法：① 培養方法；振とう培養法 (100rpm)

② 暴露期間；72 時間

③ 連 数；3 連制

④ 試験容器；300mL、500mL ガラス製三角フラスコ (シリコン栓)

⑤ 試験液の量；100mL

⑥ 培養温度；23.3~23.5°C

⑦ 試験液の pH；7.6~8.6

⑧ 照 明；4520~5190Lux、連続照明

⑨ 試験液の調製；被験物質を培地に加えて攪拌し、1000mg/L の基準液を調製した。さらに培地に必要量の基準液を混合することで、各試験液を調製した。

結 果：

試験濃度 <sup>1)</sup> (mg/L)	0, 3, 10, 31, 98, 313, 1000
ErC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	(0-72h) 553 [426-749]
NOEC <sub>r</sub> (mg/L)	(0-72h) 98

<sup>1)</sup> 本試験は、設定濃度によって実施された。

培養終了後の細胞形態観察で、313 および 1000 mg/L の試験区で萎縮、1000 mg/L の試験区では破裂も観察された。

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。

(3) 製剤：ジノテフラン 2.0%、トルプロカルブ 12.0%箱粒剤

1) 魚類急性毒性試験

ジノテフラン 2.0%、トルプロカルブ 12.0%箱粒剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料No. 水-7)

試験機関：Biotoxtech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：ジノテフラン 2.0%、トルプロカルブ 12.0%箱粒剤

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、平均全長； $5.18 \pm 0.44$ cm、平均体重； $2.19 \pm 0.56$ g

方 法：① 暴露方式；止水式

② 暴露期間；96 時間

③ 試験水量；30L

④ 試験容器；54L ガラス製水槽

⑤ 試験水温； $21.5 \sim 23.7$ °C

⑥ 溶存酸素濃度； $6.84 \sim 7.86$ mg/L

⑦ 試験液の pH； $7.53 \sim 7.91$

⑧ 試験水；フィルター流水殺菌器でろ過後紫外線照射した精製水

⑨ 試験液の調製；被験物質と試験水を試験水槽に入れてテフロン棒で攪拌して調製した。

結 果：

試験濃度 <sup>1)</sup> (mg/L)	0, 63, 125, 250, 500, 1000	
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24h	735 [664-835]
	48h	735 [664-835]
	72h	735 [664-835]
	96h	735 [664-835]
NOEC (mg/L)	500	
死亡例が認められなかった 最高濃度 (mg/L)	500	

<sup>1)</sup> 本試験は、設定濃度において実施された。

申請者注：NOEC ならびに「死亡例が認められなかった最高濃度」は、最終報告書に明記されたものではなく、申請者が独自に記載するものである。

試験期間中 1000 mg/L 試験区において自発運動減少ならびに横転が観察された。

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。

## 2) ミジンコ急性遊泳阻害試験

ジノテフラン 2.0%、トルプロカルブ 12.0%箱粒剤のオオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験  
(資料No. 水-8)

試験機関：Biotoxtech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

被験物質：ジノテフラン 2.0%、トルプロカルブ 12.0%箱粒剤

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

1 群各 20 頭 (5 頭×4 連、生後 24 時間令以内の幼体)

- 方 法：
- ① 暴露方式；止水式
  - ② 暴露期間；48 時間
  - ③ 試験容器；200mL 蓋つきガラス製容器
  - ④ 試験水温；20.2～20.6℃
  - ⑤ 溶存酸素濃度；7.39～7.86mg/L
  - ⑥ 試験液の pH；7.89～7.98
  - ⑦ 照 明；16 時間明、8 時間暗
  - ⑧ 給 餌；無給餌
  - ⑨ 希 釈 水；Elendt M4 medium
  - ⑩ 試験液の調製；63mg/L の試験液については、被験物質を希釈水に加えて攪拌して 1000mg/L の基準液を調製し、さらに希釈水に必要な量の基準液を混合することで調製した。125mg/L 以上の試験液は、希釈水と必要量の被験物質を試験容器に加え、テフロン棒で攪拌して調製した。

結 果：

試験濃度 <sup>1)</sup> (mg/L)	0, 63, 125, 250, 500, 1000	
EC <sub>50</sub> (mg/L)	24h	>1000
	48h	>1000
NOEC (mg/L)	1000	

<sup>1)</sup> 本試験は、設定濃度によって実施された。

申請者注：NOEC は、最終報告書に明記されたものではなく、申請者が独自に記載するものである。

試験期間中、全ての試験区で遊泳阻害や異常は観察されなかった。



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。

### 3) 藻類生長阻害試験

ジノテフラン 2.0%、トルプロカルブ 12.0%箱粒剤の藻類生長阻害試験 (資料No. 水-9)

試験機関: Biotoxtech (韓国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

被験物質: ジノテフラン 2.0%、トルプロカルブ 12.0%箱粒剤

供試生物: 藻類 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC 22662 株)

初期細胞濃度  $1 \times 10^4$  cells/mL

方 法: ① 培養方法; 振とう培養法 (100rpm)

② 暴露期間; 72 時間

③ 連 数; 3 連制

④ 試験容器; 300mL、500mL ガラス製三角フラスコ (シリコン栓)

⑤ 試験液の量; 100mL

⑥ 培養温度; 22.8~23.3°C

⑦ 試験液の pH; 7.6~8.3

⑧ 照 明; 4530~5120Lux、連続照明

⑨ 試験液の調製; 31 および 63mg/L の試験液については、被験物質を培地に加えて攪拌して 1000mg/L の基準液を調製し、さらに培地と必要量の基準液をフラスコに入れて混合することで調製した。125mg/L 以上の試験液は、培地と必要量の被験物質をフラスコに加え、混合して調製した。

結 果:

試験濃度 <sup>1)</sup> (mg/L)	0, 31, 63, 125, 250, 500, 1000
ErC <sub>50</sub> (mg/L)	(0-72h) >1000
NOECr (mg/L)	(0-72h) 125

<sup>1)</sup> 本試験は、設定濃度によって実施された。

培養終了後、全ての試験区で異常は観察されなかった。

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。

## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

### 2-1 蚕に対する影響試験

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有-1	蚕影響試験 原体	蚕 朝日×東海 4齢起蚕	20頭 3反復	経口毒性試験  希釈液を飼料に混入して4令起蚕から4日間摂食させ、累積死亡率を求めた。 (桑 667 株、葉 2000kg /10a と仮定し、想定される処理量 120g a. i. /10a より計算し、人工飼料 50g に、3 mg a. i. を含んだ薬液 2.5mL を処理)	4日後 0% 何れの区も中毒症状、発育の速度、健蛹歩合及び繭質において、ほとんど影響は認められなかった。	日本植物防疫協会 研究所 (2011年)

### 2-2 ミツバチに対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
有-2	ミツバチ影響試験 原体	セイヨウミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> )	10匹 5反復	急性経口毒性試験  1個体当たり 135.745 ならびに 14.313 $\mu$ g a. i. をシヨ糖溶液として給与した。	24時間 LD <sub>50</sub> : >135.745 $\mu$ g a. i. /個体  48時間 LD <sub>50</sub> : >135.745 $\mu$ g a. i. /個体	日本植物防疫協会 研究所 (2011年)
有-3	ミツバチ影響試験 原体	セイヨウミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> )	10匹 5反復	急性接触毒性試験  1個体当たり 115.84 ならびに 11.584 $\mu$ g a. i. となるようアセトン溶液を胸部背面に処理した。	24時間 LD <sub>50</sub> : >115.84 $\mu$ g a. i. /個体  48時間 LD <sub>50</sub> : >115.84 $\mu$ g a. i. /個体	日本植物防疫協会 研究所 (2011年)

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。

2-3 天敵に対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関(報告年)
有-4	天敵昆虫等 影響試験 原体	キイロ タマゴバチ ( <i>Trichogramma dendrolimi</i> ) 羽化 24 時間以内 成虫	10 頭以上 3 反復 計 39 頭	ドライフィルム法  120g a. i. /10a となるようア セトン溶液をガラス板 に散布後供試虫を放飼 した。	死亡率 2 時間後: 0% 24 時間後: 0% 48 時間後: 0% 72 時間後: 0%	日本植物 防疫協会 研究所 (2011 年)
有-5		キクツキ コモリグモ ( <i>Pardosa pseudoannulata</i> ) 2 齢幼体	5 頭 6 反復 計 30 頭	ドライフィルム法  120g a. i. /10a となるようア セトン溶液をガラス板 に散布後供試虫を放飼 した。	死亡率 4 時間後: 0% 24 時間後: 0% 48 時間後: 0% 72 時間後: 0% 96 時間後: 0%	日本植物 防疫協会 研究所 (2011 年)
有-6		タイリクヒメ ハナカメムシ ( <i>Orius strigicollis</i> ) 3 齢幼虫	約 10 頭 3 反復 計 32 頭	ドライフィルム法  120g a. i. /10a となるようア セトン溶液をガラス板 に散布後供試虫を放飼 した。	補正死亡率 2 時間後: 0% 24 時間後: 3. 1% 48 時間後: 2. 7% 72 時間後: 0%	日本植物 防疫協会 研究所 (2011 年)

2-4 鳥類に対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1 群当りの供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 又は LC <sub>50</sub> 及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
有-7 [GLP]	急性経口 毒性試験 原体  14 日間観察	ニホン ウズラ	10 羽	単回 強制 経口 投与	0, 259, 432, 720, 1200, 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> : >2000mg/kg NOEL: 720mg/kg	2000 および 1200 mg/kg 投与群で自 発運動量の低下 が認められた。	日生研 (2012 年)

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。

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

#### トルプロカルブ 3.0%粒剤 (サンブラス粒剤)

本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗すること。

#### ジノテフラン 2.0%・トルプロカルブ 12.0%粒剤 (サンブラススタークル箱粒剤)

本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗すること。

### 2. 解毒法及び治療法

一般的な農薬中毒の際の対症療法により治療する。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

現在までに製造時、試験時ともに事故例は報告されていない。

VIII. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒-1 [GLP]	急性毒性 毒性等級法 (14日間観察)	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	残留農薬研究所 (2008)	49
毒-2 [GLP]	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	残留農薬研究所 (2008)	50
毒-3 [GLP]	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5 (ダスト)	吸入	♂♀ 0.5212 (mg/m <sup>3</sup> )	♂♀ >5212 (mg/m <sup>3</sup> )	残留農薬研究所 (2011)	51
毒-4 [GLP]	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 g/匹	刺激性なし	残留農薬研究所 (2008)	53
毒-5 [GLP]	眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/匹	ごく軽度の 刺激性あり	残留農薬研究所 (2008)	54
毒-6 [GLP]	皮膚感作性 Maximization 法 (48時間観察)	モルモット	感作群： ♀ 20 非感作 群：♀ 10	皮内感作：最終濃度 5%流動パラフィ ン溶液を 0.1 mL 皮内注射 塗布感作：50%白色ワセリン経皮 惹起： 50%白色ワセリン経皮		感作性なし	残留農薬研究所 (2008)	56
省略	急性神経毒性	急性毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						58
省略	急性遅発性 神経毒性	急性遅発性毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						59
毒-7 [GLP]	亜急性毒性 (90日間)	ラット	♂♀ 10	飼料 混入	♂♀ 0.800, 4000, 20000 ppm	♂ 800 ♀ 4000 ppm	残留農薬研究所 (2010)	60
					♂ 0.50.1, 261, 1266 ♀ 0.61.9, 306, 1515	♂ 50.1 ♀ 306		
毒-8 [GLP]	亜急性毒性 (90日間)	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	♂♀ 0.1250, 5000, 20000 ppm	♂♀ 1250 ppm	残留農薬研究所 (2011)	67
					♂ 0.36.0, 145, 621 ♀ 0.39.7, 157, 643	♂ 36.0 ♀ 39.7		
省略	亜急性毒性 (21日間経皮)	急性経皮毒性の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと認められるため試験省略。						75
省略	亜急性毒性 (90日間吸入)	急性吸入毒性の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められるため試験省略。						76
省略	亜急性 神経毒性 (90日間)	亜急性毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						77
省略	亜急性遅発性 神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						78
毒-9 [GLP]	慢性毒性 (52週間)	ラット	♂♀ 21	飼料 混入	♂ 0.400, 2800, 12000 ♀ 0.400, 2800, 20000 ppm	♂ 400 ♀ 2800 ppm	残留農薬研究所 (2011)	79
					♂ 0.18.5, 125, 559 ♀ 0.23.1, 157, 1182	♂ 18.5 ♀ 157		

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。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒-10 [GLP]	慢性毒性 (52週間)	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	♂♀ 0, 1000, 4000, 16000 ppm ♂ 0, 27.0, 105, 440 ♀ 0, 27.3, 109, 473	♂♀ 1000 ppm ♂ 27.0 ♀ 27.3	残留農薬研究所 (2012)	87
毒-11 [GLP]	発がん性 (104週間)	ラット	♂♀ 51	飼料 混入	♂ 0, 400, 2800, 12000 ♀ 0, 400, 2800, 20000 ppm ♂ 0, 16.4, 115, 512 ♀ 0, 20.5, 145, 1096	♂ 2800 ♀ 400 ppm ♂ 115 ♀ 20.5 発がん性なし	残留農薬研究所 (2012)	96
毒-12 [GLP]	発がん性 (78週間)	マウス	♂♀ 52	飼料 混入	♂♀ 0, 200, 1400, 10000 ppm ♂ 0, 22.8, 154, 1147 ♀ 0, 20.3, 143, 1072	♂♀ 10000 ppm ♂ 1147 ♀ 1072 発がん性なし	残留農薬研究所 (2012)	111
毒-13 [GLP]	繁殖 (2世代)	ラット	P : ♂♀ 24 F <sub>1</sub> : ♂♀ 24	飼料 混入	♂♀ 0, 600, 3000, 15000 ppm P ♂ 0, 40, 4, 200, 1024 P ♀ 0, 50, 6, 245, 1229 F <sub>1</sub> ♂ 0, 48, 1, 241, 1261 F <sub>1</sub> ♀ 0, 55, 8, 277, 1414	親動物/児動物: ♂♀ 3000 ppm 親動物/児動物: P ♂ 200 P ♀ 245 F <sub>1</sub> ♂ 241 F <sub>1</sub> ♀ 277 繁殖能に 影響なし	残留農薬研究所 (2012)	127
毒-14 [GLP]	催奇形性	ラット	♀ 24	経口	♀ 0, 50, 200, 1000	母体: 1000 胎児: 1000 催奇形性なし	残留農薬研究所 (2012)	141
毒-15 [GLP]	催奇形性	ウサギ	♀ 25	経口	♀ 0, 50, 150, 500	母体: 150 胎児: 150 催奇形性なし	残留農薬研究所 (2012)	145
毒-16 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	サモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2uvrA		<i>in vitro</i>	1回目 0, 61.7-5000, 2回目 0, 156-5000 (µg/プレート)	陰性	残留農薬研究所 (2007)	151
毒-17 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	CHL細胞 (肺細胞)		<i>in vitro</i>	短時間-S9 0, 27.5-440, 短時間+S9 0, 110-880, 連続24時間 0, 27.5-440 連続48時間 0, 27.5-220 (µg/mL)	陰性	残留農薬研究所 (2007)	155
毒-18 [GLP]	変異原性 (小核)	マウス	0, 2000 mg/kg ♂ 10 500, 1000 mg/kg ♂ 5	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性	残留農薬研究所 (2007)	157

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。

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
毒-19 [GLP]	生体機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	マウス	♂♀ 4	経口	♂♀ 0, 200, 600, 2000	♂ 2000 ♀ 600	化合物安全性 研究所 (2012)	160
		一般状態 (多次元 観察)	ラット	♂♀ 4	経口	♂♀ 0, 200, 600, 2000	♂♀ 2000			
		自発 運動量	マウス	♀ 6	経口	♀ 0, 200, 600, 2000	♀ 2000			
		呼吸・ 循環器系	血圧・ 心拍数	ラット	♂ 6	経口	♂ 0, 200, 600, 2000	♂ 2000		
		呼吸数	ラット	♂ 6	経口	♂ 0, 200, 600, 2000	♂ 2000			
		腎機能	尿量・ 尿比重・ pH・ 電解質	ラット	♂ 6	経口	♂ 0, 200, 600, 2000	♂ 600		

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. 原体混在物及び代謝分解物を用いた試験成績



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。

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。

### 3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
毒-40 [GLP]	急性経口毒性 毒性等級法 3%粒剤 (14日間観察)	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	Biotoxtech (韓国) (2012)	215
毒-41 [GLP]	急性経皮毒性 3%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀>2000	Biotoxtech (韓国) (2012)	216
省略	急性吸入毒性 3%粒剤 (14日間観察)	本剤は、農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であるため試験省略。						217
毒-42 [GLP]	皮膚刺激性 3%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	♂ 3	塗布	♂ 0.5 g/匹	刺激性なし	Biotoxtech (韓国) (2012)	218
毒-43 [GLP]	眼刺激性 3%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3	点眼	♂ 0.1 g/匹	極く軽度の 刺激性あり	Biotoxtech (韓国) (2012)	219
毒-44 [GLP]	皮膚感受性 Buehler法 3%粒剤 (48時間観察)	モルモット	♂ 20 陽性対照 ♂ 10	感作及び惹起: 100% 0.2g 経皮		感受性なし	Biotoxtech (韓国) (2012)	221
毒-45 [GLP]	急性経口毒性 毒性等級法 12%粒剤(混剤) (14日間観察)	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	Biotoxtech (韓国) (2012)	223
毒-46 [GLP]	急性経皮毒性 12%粒剤(混剤) (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀>2000	Biotoxtech (韓国) (2012)	224
省略	急性吸入毒性 12%粒剤(混剤) (14日間観察)	本剤は、農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であるため試験省略。						225
毒-47 [GLP]	皮膚刺激性 12%粒剤(混剤) (72時間観察)	ウサギ	♂ 3	塗布	♂ 0.5 g/匹	刺激性なし	Biotoxtech (韓国) (2012)	226
毒-48 [GLP]	眼刺激性 12%粒剤(混剤) (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3	点眼	♂ 0.1 g/匹	極く軽度の 刺激性あり	Biotoxtech (韓国) (2012)	227
毒-49 [GLP]	皮膚感受性 Buehler法 12%粒剤(混剤) (48時間観察)	モルモット	♂ 20 陽性対照 ♂ 10	感作及び惹起: 100% 0.2g 経皮		感受性なし	Biotoxtech (韓国) (2012)	229

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。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

トルプロカルブ原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒-1)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物：Wistar (BrlHan: WIST@Jcl GALAS) 系ラット、8 週齢、  
体重：140～153g、1 群 (1 投与段階) 雌 3 匹

観察期間：14 日間

試験方法：毒性等級法

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、20 mL/kg の容量で単回強制経口投与した。動物は投与前に一晩絶食させ、投与後 4 時間に再給餌した。

観察・検査項目：

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与前、投与 7 及び 14 日時に個別別に測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口
性 別	♀
投与量 (mg/kg)	2000、2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常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。

## 2) 急性経皮毒性

トルプロカルブ原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒-2)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物：Wistar (BrlHan: WIST@Jcl GALAS) 系ラット、9 週齢、  
体重：雄 262～295g、雌 191～207g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を蒸留水で湿らせて、剪毛した背部皮膚に 24 時間半閉塞塗布した。

観察・検査項目：

中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与前、投与 7 及び 14 日時に個体別に測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	♂♀： 2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	♂♀： >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常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。

### 3) 急性吸入毒性

トルプロカルブ原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒-3)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検体純度：

供試動物：Wistar (BrlHan: WIST@Jcl GALAS) 系ラット、8 週齢、

体重：雄 225~245 g、雌 158~173 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：検体を微粉末化し全体の 20% 量のホワイトカーボンと混合し、コンプレッサーを結合したターンテーブル型ダストフィーダーを用いてダストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。なお、5212 mg/m<sup>3</sup> はダスト発生可能な最高濃度であった。暴露チャンバー内の空気をエアースンプラーで採取しガラス繊維濾紙でダストを捕集し化学分析により、実際濃度を求めた。また、暴露チャンバー内の空気をアンダーセン式パーソナルサンプラーで採取し、重量測定法でチャンバーの粒度分布を求めた。

暴露条件：

	トルプロカルブ		担体対照	
設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	17230		14330	
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	5212		1270 <sup>2)</sup>	
粒子径分布 (μm) <sup>1)</sup>	(%)	累積%	(%)	累積%
<0.61	2.1	2.1	36.8	36.8
0.61-1.17	2.8	4.9	9.1	45.9
1.17-2.15	13.4	18.3	10.6	56.5
2.15-3.85	30.0	48.3	20.3	76.8
3.85-7.07	35.3	83.6	16.4	93.2
>7.07	16.5	100.1	6.8	100.0
空気力学的質量中位径 (μm) <sup>1)</sup>	3.90		1.46	
呼吸可能な粒子 (<4 μm) の割合	52.0		65.5	
チャンバー容積 (L)	31.2			
チャンバー内通気量 (L/分)	20			
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露			

<sup>1)</sup> アンダーセン式パーソナルサンプラーを用いた 3 回測定の前平均値

<sup>2)</sup> 重量測定により求めた

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。

観察・検査項目：

暴露中及び暴露後 14 日まで、中毒症状及び生死を観察した。体重は暴露前、暴露 1、3、7 及び 14 日後に個体別に測定した。試験終了時に全動物について、肉眼的病理検査を行なった。

結果： 以下の表に示した。なお、暴露中の温度及び相対湿度は、トルプロカルブ投与群ではそれぞれ 21.0～22.3℃及び 45～56%、担体対照投与群ではそれぞれ 21.0～21.5℃及び 52～60%であった。

	トルプロカルブ	担体対照
投与方法	吸入	
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	5212	1270
LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	♂♀： >5212	♂♀： >1270
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発現例なし	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	♂♀： 5212	♂♀： 1270
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	♂♀： 5212	♂♀： 1270

中毒症状は観察されなかった。

体重変化としては、暴露 1 日後にトルプロカルブ及び担体対照投与群の雌雄全例に体を拘束したことによる脱水症状に起因した体重減少が認められた。これらの体重変化は暴露後 7 日の測定時には全て回復していた。

肉眼的病理検査では異常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。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

トルプロカルブ原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒-4)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種雌ウサギ、12 週齢、体重：2.3~2.8kg、1 群 3 匹

観察期間：72 時間観察

投与方法：微粉碎した検体 0.5g を刈毛した動物の背中の皮膚 (2.54cm×2.54cm) に適用し、0.5mL の脱イオン水で湿らせたガーゼで半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は脱イオン水でやさしく洗い流した。

観察項目：検体除去 1、24、48 及び 72 時間時に暴露部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点※	除去後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0

※：判定基準の最高評点

検体除去 1、24、48 及び 72 時間時のいずれの観察においても、紅斑・痂皮形成、浮腫及びその他の刺激性変化は認められなかった。また、体重推移にも異常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は「無刺激物」と分類され、ウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

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。

## 2) 眼刺激性

トルプロカルブ原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒-5)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2008年

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種雌ウサギ、12週齢、体重：2.3～2.5kg

非洗眼群：1群3匹、洗眼群：1群3匹

観察期間：72時間観察

投与方法：検体0.1gを左眼に適用し、3匹は30秒後に30秒間洗眼した。3匹については洗眼しなかった。なお、右眼は無処置対照眼とした。

観察項目：適用1、24、48及び72時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表に示す。

角膜及び虹彩の刺激性変化は、非洗眼群及び洗眼群ともに認められなかった。

結膜において、評点1の発赤が、適用後1時間に非洗眼群及び洗眼群の全例に、評点1の浮腫が非洗眼群の2/3例に、また評点1または2の分泌物が適用後1時間に非洗眼群の全例に認められた。発赤は洗眼群では適用後24時間までに、非洗眼群では適用後48時間まで、浮腫及び分泌物は適用後24時間までに消失した。

以上の結果から、トルプロカルブ原体は、Kay and Calandra の分類に従って、「極く軽度の刺激性があり」と分類され、ウサギの眼に対して、極く軽度の刺激性があるものと思われる。また、洗眼により眼刺激性の軽減効果が認められた。



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。

眼刺激性

項 目		最高評点※	適 用 後 時 間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非洗眼群	動物番号 1	角膜 程 度 A	4	0	0	0	0	
		混濁 面 積 B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
		結膜	発 赤 D	3	1	1	0	0
			浮 腫 E	4	1	0	0	0
			分泌物 F	3	2	0	0	0
	動物番号 2	角膜 程 度 A	4	0	0	0	0	
		混濁 面 積 B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
		結膜	発 赤 D	3	1	0	0	0
			浮 腫 E	4	1	0	0	0
			分泌物 F	3	2	0	0	0
	動物番号 3	角膜 程 度 A	4	0	0	0	0	
		混濁 面 積 B	4	0	0	0	0	
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	
		結膜	発 赤 D	3	1	0	0	0
			浮 腫 E	4	0	0	0	0
			分泌物 F	3	1	0	0	0
	平均	角膜 程 度 A	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
		混濁 面 積 B	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
		虹 彩 C	2	0.0	0.0	0.0	0.0	
		結膜	発 赤 D	3	1.0	0.3	0.0	0.0
			浮 腫 E	4	0.7	0.0	0.0	0.0
			分泌物 F	3	1.7	0.0	0.0	0.0
合 計*		110	6.7	0.7	0.0	0.0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜 程 度 A	4	0.0	0.0	0.0	0.0		
	混濁 面 積 B	4	0.0	0.0	0.0	0.0		
	虹 彩 C	2	0.0	0.0	0.0	0.0		
	結膜	発 赤 D	3	1.0	0.0	0.0	0.0	
		浮 腫 E	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
		分泌物 F	3	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合 計*		110	2.0	0.0	0.0	0.0	

※：判定基準の最高評点

\*：合計は Draize 法による評価点 (個体値 (A×B×5) + (C×5) + [(D+E+F)×2]) の平均点 (最高 110 点)

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。

(3) 皮膚感作性

トルプロカルブ原体のモルモットを用いた感作性試験

(資料 毒-6)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物：ハートレー系雌モルモット、8 週齢、体重：442～529g

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

陽性対照感作群 10 匹、陽性対照非感作群 5 匹

観察期間：48 時間観察

試験操作：Maximization 法

感作：

(皮内感作) 肩甲部を剪毛・剃毛し、左右肩甲部各 3 ヲ所に以下の 3 溶液を皮内投与 (各 0.1 mL) した。濃度は検体が 5%、HCA ( $\alpha$ -Hexylcinnamaldehyde) は 1% とした。

[1] FCA/滅菌生理食塩水 (SPS) の 1:1 (v/v) 混合乳濁液

[2] 検体感作群は検体と流動パラフィンの懸濁液。陽性対照感作群は HCA と流動パラフィンの懸濁液

[3] 検体感作群は検体と FCA-SPS 等量乳濁液の混合乳濁液。陽性対照感作群は HCA と FCA-SPS 等量乳濁液の混合乳濁液

検体非感作群及び陽性対照非感作群に対しては、それぞれ検体及び陽性対照物質 (HCA) を除いて調製した溶液を用いた。

(塗布感作) 感作皮内投与の 7 日後に塗布感作を行った。前日に皮内投与部位の剪毛・剃毛を行い、10%ラウリル硫酸ナトリウム/白色ワセリンで前処理を行った後、検体感作群には 50%検体/白色ワセリン混合物 0.4g を、また陽性対照感作群には 50%HCA/流動パラフィン混合物 0.4g を 48 時間閉塞貼付した。検体非感作群及び陽性対照非感作群では白色ワセリンまたは流動パラフィンのみを 48 時間閉塞貼付した。

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。

惹起； 皮内感作後 21 日に惹起処理を行った。前日に剪毛・剃毛した側腹部左側に、検体感作群及び検体非感作群では 50%検体/白色ワセリン混合物 0.2g を、陽性対照感作群及び陽性対照非感作群では 10%HCA/流動パラフィン混合物 0.2g を 24 時間閉塞貼付した。側腹部右側には白色ワセリンまたは流動パラフィンのみを 24 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起用パッチ除去後 24 時間及び 48 時間に、貼付部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。紅斑、浮腫等の判定は以下の基準に従って採点した。

	点数
肉眼的変化なし	0
散在性の軽度の紅斑	1
中等度び慢性紅斑	2
重度の紅斑と浮腫	3

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を次表に示す。

群	皮内感作	塗布感作	惹起	動物数	感作反応動物数								計	感作陽性率 (%)	
					24 時間観察				48 時間観察						
					皮膚反応評点										
					0	1	2	3	0	1	2	3			
検体	感作群	5% 検体	50% 検体	50% 検体	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0/20	0
	非感作群	0% 検体	0% 検体	50% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0
陽性対照	感作群	1% HCA	50% HCA	10% HCA	10	2	4	4	0	4	1	5	0	8/10	80
	非感作群	0% HCA	0% HCA	10% HCA	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5	0

太線内は今回の試験で陽性と判定される評点範囲を示す。

HCA：α-Hexylcinnamaldehyde

検体感作群及び検体非感作群の全例が評点 0 (肉眼的変化なし) を示した。従って検体感作群の皮膚感作率 (感作陽性動物数/供試動物数) は 0% であり、感作性評価区分では I (微弱な皮膚感作性) に分類された。一方、陽性対照感作群では 24 時間の観察では 8/10 例、48 時間時では 6/10 例が、評点 1 または 2 を示し、陽性対照非感作群では全例が評点 0 を示した。従って HCA の皮膚感作率は 80% であり、感作性評価区分では IV (強い皮膚感作性) に分類された。このことは本試験の信頼性を十分保証していると考えられた。

以上の結果から、トルプロカルブ原体には皮膚感作性はないものと判断される。

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。

#### (4) 急性神経毒性

トルプロカルブ原体のラットにおける急性神経毒性試験

急性及び90日間反復経口投与毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

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。

(5) 急性遅発性神経毒性

トルプロカルブ原体のニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験

遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学的構造上の相関からみて、遅発性神経毒性を有するおそれはないことから試験を省略した。

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。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

トルプロカルブ原体のラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒-7)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体純度：

供試動物：Wistar (BrlHan : WIST@Jcl GALAS) 系ラット、5 週齢、体重：雄 148～167g、  
雌 110～125g、1 群雌雄各 10 匹

投与期間：13 週間 (雄 2007 年 8 月 21 日～2007 年 11 月 21 日)

(雌 2007 年 8 月 28 日～2007 年 11 月 28 日)

投与方法：検体を 0、800、4000 及び 20000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたり随時摂取させた。検体を混入した飼料は 1 または 2 週毎に調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察し、触診を含む以下の詳細な状態観察を週 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付けを行った。

ホームケージ内：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、身づくろい、立ち上がり回数、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

何れの投与群においても死亡例は観察されなかった。

試験期間中、一般状態及び詳細な状態観察に検体投与に起因すると考えられる変化は観察されなかった。

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。

体重変化； 投与開始前、開始から毎週1回全動物の体重を測定した。

体重変化を次表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	800	4000	20000	800	4000	20000
1 週						
2 週						
3 週						
4 週						
5 週						
6 週						
7 週						
8 週						
9 週						
10 週						
11 週						
12 週						
13 週						

20000ppm 投与群の雄で投与 8 週以降に統計学的有意な体重増加抑制が観察された。また、4000ppm 投与群の雄においても統計学的な有意差は伴わなかったが、対照群と比較して8%程度の体重増加抑制が認められ、いずれも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毎週1回測定した。また、投与期間を通じての食餌効率を算出した。

摂餌量の変化を次表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	800	4000	20000	800	4000	20000
1 週						
2 週						
3 週						
4 週						
5 週						
6 週						
7 週						
8 週						
9 週						
10 週						
11 週						
12 週						
13 週						
1-13 週平均						

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。

20000ppm 投与群の雄では投与 1 週以降摂餌量が低値であり、統計学的有意差は投与 1 週と 9 週にみられた。同群の雌では投与 1 週に統計学的に有意な摂餌量の低下が認められた。この変化は検体投与による毒性影響と判断された。

試験期間を通じての食餌効率を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	800	4000	20000	800	4000	20000
1-13 週平均						

20000ppm 及び 4000ppm 投与群の雄における食餌効率の低下が観察され、検体投与による毒性影響と判断された。

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)		800	4000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	50.1	261	1266
	雌	61.9	306	1515

眼科学的検査；

投与開始前に全動物、投与 13 週時に対照群及び 20000ppm 投与群の全動物に対し眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

機能検査； 投与前及び投与 11 週時に、全動物を対象として以下の項目について検査を行った。

自発運動量、握力、感覚運動反応 (位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

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)	800	4000	20000	800	4000	20000
握力：後肢	BT					
	11 週					

20000ppm 投与群の雄では投与前の検査において後肢握力が対照群と比較して統計学



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。

的有意に高値を示し、4000ppm 投与群の雄で投与 11 週に後肢握力が有意な低値を示した。しかしながら、20000ppm 投与群の変化は投与前の事象であること、4000ppm 投与群の変化は用量相関性のない変化であることから、検体投与による影響ではないと判断された。

#### 血液学的検査；

投与 13 週時に、全動物を対象として以下の項目について検査を行った。採血は後大静脈より行い、採血前には一晩絶食させた。

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)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、赤血球ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、血小板数、網状赤血球数、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)、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

統計学的有意差の認められた項目について次表に示す。

#### 血液学的検査

性 別	雄			雌		
	800	4000	20000	800	4000	20000
ヘマトクリット値						
HDW						
血小板数						
プロトロンビン時間						
APTT						

20000ppm 投与群の雌雄で活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) に統計学的有意な延長が認められ、検体投与による毒性影響と判断された。

同群の雄で赤血球ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW) の有意な減少が認められたが、ヘモグロビン量への影響が認められないことから毒性影響ではないと判断された。また、同群の雄において血小板数の有意な増加、雌においてプロトロンビン時間の有意な短縮が認められたが、これらの変化は 20000ppm 投与群に認められた APTT の延長と逆の変動を示し、どちらか片方の性でしか認められていないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

また、800 ppm 投与群の雌でヘマトクリット値の統計学的に有意な増加が観察されたが、用量相関性のない変化であり、検体投与に関連しない変化と判断された。

#### 血液生化学的検査；

血液学的検査で使用した血液から抗凝固剤としてヘパリンを用いて血漿を分取し、以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

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。

(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 (GGTP)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール (T. Chol)、トリグリセリド (TG)、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		
	800	4000	20000	800	4000	20000
AST						
GGTP (U/L)						
総コレステロール						
総ビリルビン						

20000ppm 投与群の雌雄において、総コレステロール及び $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP) の統計学的有意な増加が認められ、検体投与による毒性影響と判断された。

同群の雌で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び総ビリルビンの減少が認められたが、毒性影響とは逆の方向を示していることから、毒性学的意義のない変化と判断された。また、800ppm 投与群の雄で総コレステロールが統計学的有意に高値であったが、4000ppm 群の雄での上昇が認められておらず用量相関性がないことから検体投与による影響ではないと判断された。

尿検査；投与 13 週時に、全動物を対象として尿を採取し、以下の項目について検査を行った。

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

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量；投与 13 週目に全生存動物につい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、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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。

### 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		800	4000	20000	800	4000	20000
最終体重							
脳	対体重比						
肝臓	絶対重量						
	対体重比						
腎臓	対体重比						
副腎	対体重比						
精巣	対体重比						
精巣上体	対体重比						

20000ppm 投与群の雌雄で肝臓の対体重比に統計学的有意な増加がみられ、同群の雌では絶対重量も有意に増加した。これらは検体投与による毒性影響と判断された。

20000ppm 投与群の雄では脳、腎臓、副腎、精巣及び精巣上体の対体重比に有意な増加がみられたが、最終体重の低下による二次的なもので検体投与による毒性影響とは判断されなかった。なお、病理組織学的検査においてこれらの臓器に検体投与に起因する異常は認められなかった。

他に、4000ppm 投与群の雌に副腎の対体重比の増加がみられたが、用量相関性がないため検体投与による影響ではないと判断された。

肉眼的病理検査；投与終了後の全生存動物を対象として剖検を行い、肉眼病変を記録した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；

対照群及び高用量群の全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、800 及び 4000 ppm 投与群の雌の盲腸及び、同群雌雄の肉眼的異常部位についても同様の検査を行った。

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、骨及び骨髄(胸骨及び大腿骨)、膝関節、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、膵臓、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、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮(角部及び頸部)、膺、眼球(網膜及び視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

対照群と比較して統計学的有意差の認められた所見、または検体投与に関連すると判断され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。

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90日間反復経口投与毒性試験における影響として、20000ppm投与群の雌雄において摂餌量の減少、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、総コレステロール及び $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼの増加、肝臓対体重比の増加、同群の雄において体重増加抑制、食餌効率の低下、同群の雌において肝臓絶対重量の増加が認められた。また、4000ppm投与群の雄において体重増加抑制及び食餌効率の低下が認められた。従って、本試験条件下における無毒性量は雄で800ppm(50.1mg/kg/日)、雌で4000ppm(306mg/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イヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒-8)

試験機関：残留農業研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、6 ヶ月齢、体重：雄 8.3 ～9.7kg、雌 7.5～9.4kg  
1 群雌雄各 4 匹

投与期間：13 週間(雄 2009 年 12 月 8 日～2010 年 3 月 8～9 日)  
(雌 2009 年 12 月 16 日～2010 年 3 月 17～18 日)

投与方法：検体を 0、1250、5000 及び 20000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時  
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

投与期間を通じていずれの投与群においても死亡例はみられなかった。

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。

一般状態変化として、20000ppm 投与群の雌雄の各 1 例に軟便もしくは飼料嘔吐が試験期間を通じて頻繁に観察された。また、5000ppm 投与群の雄の 1 例においても軟便が試験期間を通じ頻繁に観察され、何れも検体投与による毒性影響と判断された。対照群を含め他の投与群の個体にも飼料嘔吐または軟便が観察されたが、1 回のみでの発現あるいは散発的な発現であることから偶発的なものと判断された。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期間中毎週 1 回体重を測定した。また、剖検日の麻酔前に全動物の最終体重を測定した。

各個体の体重増加量 (単位:kg) を次表に示す。

投与量 (ppm)	0		1250		5000		20000	
	個体 番号	体重 増加量	個体 番号	体重 増加量	個体 番号	体重 増加量	個体 番号	体重 増加量
雄	1							
	2							
	3							
	4							
	平均							
雌	21							
	22							
	23							
	24							
	平均		平均		平均		平均	

全投与期間を通じ、体重については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、20000ppm 投与群の雄の 1 例では投与期間中の体重増加量に低下がみられた (開始時体重 9.4kg、終了時 8.6kg、増加量-0.8kg)。この個体では摂餌量に減少が認められなかったことから、この体重減少は検体投与による毒性影響と考えられた。20000ppm 投与群雄の他の個体及び他の投与群雄の個体における体重増加量は、1.2 ~ 2.9kg の範囲にあり、対照群の体重増加量 0.9~2.9kg と同等であった。

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。

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。

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。

検体摂取量；全投与期間の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量 (ppm)		1250	5000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	36.0	145	621
	雌	39.7	157	643

眼科学的検査；

投与開始前及び投与 13 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  
全ての動物において異常所見は観察されなかった。

血液学的検査；

投与開始前、投与 7 週及び 13 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 (HDW)、血小板数、網状赤血球数、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)、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間

なお、13 週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ったため、細胞形態に関する検査は行わなかった。

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。

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

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	1250	5000	20000	1250	5000	20000
MCV	BT						
	7 週						
	13 週						
MCH	BT						
	7 週						
	13 週						
HDW	BT						
	7 週						
	13 週						
血小板数	BT						
	7 週						
	13 週						
APTT	BT						
	7 週						
	13 週						
好酸球数	BT						
	7 週						
	13 週						

BT: 投与開始前

20000ppm 投与群の雄で、血小板数の増加と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の短縮が、投与 7 及び 13 週時に観察された。以上の所見は、検体投与に由来するものと判断された。この内、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮がもつ毒性学的意義は不明であるため、血小板数の増加のみが毒性影響と判断された。

他にも有意差が散見されたが、用量相関性を伴わない変化または投与開始前に既に傾向がみられている変化であることから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；

投与開始前、投与 7 及び 13 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 (ALP)、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アミナーゼ (GGTP)、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。



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

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1250	5000	20000	1250	5000	20000
ALP	BT						
	7 週						
	13 週						
尿素窒素	BT						
	7 週						
	13 週						
アルブミン	BT						
	7 週						
	13 週						
血糖	BT						
	7 週						
	13 週						
トリグリセリド	BT						
	7 週						
	13 週						

BT:投与開始前

20000ppm 群の雌雄で、投与 7 及び 13 週時のアルカリホスファターゼ (ALP) 、投与 13 週時のトリグリセリドが統計学的に有意に増加した。さらに、同群の雄において投与 7 及び 13 週時に尿素窒素の統計学的に有意な増加が、また投与 13 週時にアルブミン及び血糖の統計学的に有意な減少が認められた。ALP、トリグリセリド及び尿素窒素の増加については、同様の変化が

において認められたこと、アルブミン及び血糖の減少については、最高用量群で認められていることから、何れも検体投与による毒性影響と考えられた。5000 ppm 以下の投与群には検体投与の影響は認められなかった。

尿検査；投与開始前、投与 7 週及び 13 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

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。

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、胸腺、肝臓及び胆のう、腎臓

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。

(両側)、脾臓、副腎(両側)、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(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)		1250	5000	20000	1250	5000	20000
最終体重							
肝臓	絶対重量						
	対体重比						
副腎	絶対重量						
	対体重比						
精巣上体	絶対重量						
	対体重比						
前立腺	絶対重量						

20000ppm 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の有意な増加が認められた。また、5000ppm 投与群の雌において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。

他に 20000ppm 投与群の雄で精巣上体の絶対重量と対体重比及び前立腺の絶対重量に統計学的に有意な低下が観察された。しかしながら、10 ヶ月齢未満のビーグル犬では、性成熟に個体差が頻繁に認められることが知られており、20000ppm 投与群の 2 例において性成熟の遅れを示唆する精細管の精子形成低下が病理組織学的検査において認められたため、精巣上体及び前立腺重量の低下は検体の投与に関連する毒性影響ではなく性成熟の個体差によるものと考えられた。

肉眼的病理検査；

13 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	1250	5000	20000	0	1250	5000	20000
肝臓： 検査動物数	腫大								

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。

20000ppm 投与群の雌雄の全例 (4/4 例) で肝臓腫大が認められ、その発生頻度は統計学的に有意であった。また、統計学的に有意ではないが、5000ppm 投与群の雌の 1 例においても肝臓腫大が認められた。以上の所見は、検体投与による毒性影響と考えられた。

その他には、検体投与に関連する肉眼病変は認められなかった。

#### 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、甲状腺及び上皮小体 (両側)、副腎 (両側)、脾臓 (中央部と尾部)、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 (左及び右心室壁、弁膜を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺 (顎下腺及び耳下腺)、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、膵臓、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)、陰、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、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	1250	5000	20000	0	1250	5000	20000
肝臓： 検査動物数								
小葉中心性肝細胞肥大								
副腎： 検査動物数								
束状帯細胞肥大								

20000ppm 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、さらに同群の雌の全例 (4/4 例) に副腎束状帯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。統計学的有意を伴わないが、同群の雄においては 2/4 例で副腎束状帯細胞肥大が観察された。

5000ppm 投与群においては、統計学的有意を伴わないが、雌の 1/4 例に肝臓の小葉中心性肝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。

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。

以上の結果から、トルプロカルブ原体のイヌに対する混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、20000ppm 投与群の雌雄に軟便及び飼料嘔吐、アルカリホスファターゼ及びトリグリセリドの増加、肝臓腫大、肝臓重量の増加（絶対重量及び対体重比）、小葉中心性肝細胞肥大及び副腎束状帯細胞肥大が認められ、加えて同群の雄で体重減少、血小板数の増加、尿素窒素の増加、血糖及びアルブミンの低下、同群雌で副腎重量の増加（絶対重量及び対体重比）が認められた。5000ppm 投与群の雄で軟便が、同群の雌で肝臓腫大、肝臓重量（対体重比）の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

一方 1250ppm 以下の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観察されなかった。従って、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 1250ppm（雄 36.0mg/kg/日、雌 39.7mg/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。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

トルプロカルブ原体のラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い経皮毒性が認められないことから試験を省略した。

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。

(8) 90 日間反復吸入毒性

トルプロカルブ原体のラットを用いた 90 日間反復吸入毒性試験

急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。

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。

(9) 反復経口投与神経毒性

トリプロカルブ原体のラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

90 日間反復経口投与毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

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。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

トルプロカルブ原体のニワトリを用いた28日間反復投与遅発性神経毒性試験

遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学的構造上の相関からみて、遅発性神経毒性を有するおそれはないことから試験を省略した。



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。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

トルプロカルブ原体のラットを用いた混餌投与による52週間慢性毒性試験 (資料 毒-9)

試験機関：残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2011年

検体純度：

供試動物：Wistar (BrlHan：WIST@Jcl GALAS)系ラット、5週齢、体重：雄 147～168g、  
雌 124～137g、1群雌雄各21匹

投与期間：52週間 (2009年8月10日～2010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、  
52週間にわたり随時摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

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ケージサイドから毎日観察した。さらに、腫瘤・結節の触診を含む観察を週1回実施した。

試験終了時(投与52週)の死亡動物数を次表に示す。

死亡動物数

性別	雄				雌			
	0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
投与量 (ppm)								
0～52								

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

一般状態及び触診においても、検体投与に関連する変化は認められなかった。

20000ppm投与群の雌の1例が投与44週に死亡した。病理検査の結果、死因は両側性

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。

の重篤な腎盂炎/腎盂腎炎と推測された。しかしながら、投与終了後の病理検査において同群の他の雌では腎臓に炎症性病変が観察されていないことから、この1例の死亡は自然発生性のものであり、検体投与に関連するものではないと考えられた。

#### 詳細な状態の観察；

投与開始前、その後は週1回、全動物を対象として以下の項目について観察を行った。

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、身づくろい、立ち上がり回数、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

詳細な状態観察に検体投与に関連する影響は認められなかった。

オープンフィールド内の観察(週1回計52回観察を実施)において、立ち上がり回数の統計的変動を伴う変化が、20000ppm投与群の雌(4回の増加と1回の減少)、12000ppm投与群の雄(2回の増加)、2800ppm投与群の雌(6回の増加と1回の低下)及び400ppm投与群(1回の増加)に観察された。また、排尿の増加が、20000ppm投与群の雌(1回の減少)、2800ppm投与群の雄(1回の増加)及び雌(1回の増加と1回の減少)、400ppm投与群の雌(1回の減少)に観察された。

これら全ての変化は一貫性がなく用量相関性も乏しいため、検体投与と関連する変化とは考えられなかった。

他の観察項目に、対照群と比較して有意差は認められなかった。

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。

何れの投与群の体重にも対照群と比べ統計学的有意差はみられず、検体投与の影響はなかった。

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。

何れの投与群の摂餌量及び飼料効率にも、対照群と比べ統計学的有意差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。

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	18.5	125	559	—
	雌	23.1	157	—	1182

眼科学的検査；

投与開始前に全動物、投与 52 週時に対照群及び高用量群の全動物に対し眼科学的検査を実施した。

観察した全ての動物に異常は認められなかった。

機能検査； 投与 49 週時に、各群雌雄 10 匹を対象として以下の項目について検査を行った。

自発運動量、握力、感覚運動反応 (位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

統計学的有意差の認められた項目について次表に示す。

雌の自発運動量

投与量 (ppm)	計測数 (平均値)						
	0-10 分	10-20 分	20-30 分	30-40 分	40-50 分	50-60 分	0-60 分
0							
400							
2800							
20000							

機能検査に検体投与の影響は認められなかった。

20000ppm 投与群の雌では、60 分間の自発運動量測定において 50-60 分間に自発運動量の有意な減少が認められた。しかしながら、有意差が認められたのは 1 ポイントのみであり、また、60 分間の自発運動量に差はなく、一般状態観察や詳細な状態観察において自発運動の抑制が観察されていないことから、この変化は検体投与と関連する変化とは考えられなかった。

血液学的検査；

投与 14、26 及び 52 週時に、各群雌雄 10 匹を対象として、以下の項目について検査を行った。投与 14 及び 26 週時は頸静脈より、52 週時は後大静脈より採血を行った。採血前には、一晚絶食させた。

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

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。

布幅 (RDW)、赤血球ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、血小板数、網状赤血球数、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)

さらに、52 週時に得られた血漿を用いて、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。

統計学的有意差の認められた項目について次表に示す。

血液学的検査

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		400	2800	12000	400	2800	20000
ヘマトクリット値	14 週						
	26 週						
	52 週						
ヘモグロビン量	14 週						
	26 週						
	52 週						
MCV	14 週						
	26 週						
	52 週						
MCH	14 週						
	26 週						
	52 週						
MCHC	14 週						
	26 週						
	52 週						
APTT	52 週						
非染色性 大型細胞	14 週						
	26 週						
	52 週						

20000ppm 投与群の雌で、投与 52 週時にヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) の低下、また、12000ppm 投与群の雄で投与 52 週時に、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長が認められた。以上の変化は、最高用量群でみられた変化であることから検体投与による毒性影響と判断された。

その他の統計学的な有意差を伴う変化として、20000ppm 投与群の雌で投与 14 週時に平均赤血球容積 (MCV) の低下が認められたが、対応する検査時点の赤血球関連項目に有意な変化がないため、この変化は偶発的なものであり検体投与に関連しない変化と考えられた。2800ppm 投与群の雄で投与 26 週時にヘマトクリット値の上昇、400ppm

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。

投与群の雌で投与 26 週時に平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) が、投与 52 週時にヘモグロビン量及び MCHC の低下が認められたが、いずれの変動も用量相関性がない変化であり、検体投与に関連しない変化と考えられた。また、20000ppm 投与群の雌で投与 52 週時に非染色性大型細胞数の増加がみられたが、実数としての変化はごく僅かであり (対照群  $0.01 \times 10^3/\mu\text{L}$  に対し、 $0.02 \times 10^3/\mu\text{L}$ )、かつ病理組織学的検査において関連する所見が認められないことから、この変化に関しても検体投与に関連しないものと考えられた。

#### 血液生化学的検査；

血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、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ププチダーゼ (GGTP)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール (T. Chol)、トリグリセリド (TG)、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		
		400	2800	12000	400	2800	20000
AST	14 週						
	26 週						
	52 週						
ALT	14 週						
	26 週						
	52 週						
GGTP	14 週						
	26 週						
	52 週						
尿素窒素	14 週						
	26 週						
	52 週						
総蛋白	14 週						
	26 週						
	52 週						
アルブミン	14 週						
	26 週						
	52 週						

血液生化学的検査 (つづき)

性 別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	400	2800	12000	400	2800	20000
γ-GTP	14 週						
	26 週						
	52 週						
A/G 比	14 週						
	26 週						
	52 週						
総コレステロール	14 週						
	26 週						
	52 週						
トリグリセリド	14 週						
	26 週						
	52 週						
総ビリルビン	14 週						
	26 週						
	52 週						
カルシウム	14 週						
	26 週						
	52 週						

20000ppm 投与群の雌において、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP) 及び総コレステロールの統計学的に有意な上昇が認められた。12000ppm 投与群の雄では、GGTP とトリグリセリドの統計学的に有意な上昇が認められた。トルプロカルブ原体はラットを用いた 90 日間反復投与試験 (資料 毒-7) において肝臓を標的とすることが示唆されており、これらの変化は検体投与による肝臓への毒性影響であると考えられた。また、20000ppm 投与群の雌では尿素窒素の上昇 (投与 52 週時) が認められており、最高用量群で認められた変化であることから検体投与による毒性影響と判断された。一方、投与 14 週時の検査で認められた 2800ppm 投与群の雄におけるトリグリセリドの増加は、用量相関性がなく、ラット 90 日間反復投与試験 (資料 毒-7) では同パラメータの上昇は 20000ppm 投与群にも認められていないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

他の統計学的有意差を伴う変化として、20000ppm 投与群の雌における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) 及び総ビリルビンの低下、12000ppm 投与群雄での総蛋白及びアルブミンの増加、2800ppm 投与群の雄における総蛋白量の増加がみられたが、これらの変化については毒性学的意義が乏しいものと考えられた。12000 及び 2800ppm 投与群の雄においてカルシウム濃度の増加が認められたが、同群でのアルブミンの高値に関連し、蛋白結合量の増加に付随する二次的なものと考えられることから、この変化には毒性学的意義はないも

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。

のと判断された。

また、2800ppm 及び 400ppm 投与群の雌においてグロブリンの低下及び A/G 比の増加がみられたが、用量相関性のない変化であり、検体投与と関連しないものと考えられた。

尿検査；投与 13、25 及び 51 週時に、各群雌雄 10 匹を対象として尿を採取し、以下の項目について検査を行った。

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

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

#### 尿検査

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		400	2800	12000	400	2800	20000
尿比重	13 週						
尿蛋白	13 週						
	25 週						
尿量	25 週						

尿比重、尿蛋白及び尿量に統計学的有意差が認められたが、用量相関性がなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量；52 週後に各群雌雄 10 匹につい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

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)		400	2800	12000	400	2800	20000
最終体重							
心臓	絶対重量						
	対体重比						
肝臓	絶対重量						
	対体重比						

20000ppm 投与群の雌及び 12000ppm 投与群の雄において肝臓の絶対重量及び対体重比に統計学的有意な増加が認められた。また、2800ppm 投与群の雄においても肝臓の対体重比の増加がみられた。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。

他の統計学的有意差を伴う変化として 400ppm 投与群の雌に心臓の対体重比の低下がみられたが、用量相関性のない変化であり、検体投与と関連しないものと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡及び投与終了後の全生存動物を対象として剖検を行った。

肉眼的病理検査において、検体投与に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；

対照群及び高用量群の全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 2800 ppm 投与群の雌の盲腸及び、同群雌雄の肉眼的異常部位についても同様の検査を行った。

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、膵臓、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、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、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、下腿三頭筋、膝関節、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

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。

病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	400	2800	12000	0	400	2800	20000
検査臓器	検査動物数								
盲腸	粘膜下浮腫								

20000ppm 投与群の雌において、盲腸の粘膜下浮腫の発生頻度増加が認められ、検体投与による毒性影響と判断された。トルプロカルブは殺菌剤であることから、盲腸内の正常細菌叢に何らかの影響を与えたことによる変化と推測されるが、その詳細は不明であった。

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 52 週間反復経口投与毒性試験における影響として、20000ppm 投与群雌においてヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) の低下、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、総コレステロール及び尿素窒素の上昇、肝臓の絶対重量及び対体重比の増加、盲腸粘膜下浮腫の発生頻度の増加、12000ppm 投与群雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、GGTP とトリグリセリドの上昇、肝臓の絶対重量及び対体重比の増加、2800ppm 投与群の雄において肝臓の対体重比の増加が認められた。従って、本試験条件下における無毒性量は雄で 400ppm (18.5mg/kg/日)、雌で 2800ppm (157mg/kg/日) と判断される。