

7. 一般薬理試験

トルフェンピラドのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 26、27)

表 8 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用 量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体 重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 3	0、10、 50、200 (経口)	50	200	意識低下、運動性 低下、運動協調性 低下等 死亡：200 mg/kg 体重で 3/3
	睡眠時間 (ヘキソバルビタ ール睡眠)	ICR マウス	雄 8	0、10、 50、150 (経口)	10	50	睡眠時間延長 死亡：150 mg/kg 体重で 2/8
	自発運動量	ICR マウス	雄 18	0、10、 50、150 (経口)	10	50	自発運動量低下 死亡：50 mg/kg 体 重 で 4/18、150 mg/kg 体 重 で 17/18
	鎮痛作用 (Randall-Selitto 法)	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	50	150	鎮痛作用閾値の上 昇あり 死亡：150 mg/kg 体重で 3/6
	正常体温 (直腸温)	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	10	50	体温低下あり 死亡：150 mg/kg 体重で 3/6
	自発脳波	Wistar ラット	雄 3	0、10、 50、150 (経口)	150	—	自発脳波への影響 なし 死亡：150 mg/kg 体重で 1/3
	血漿 ChE 及び AChE への作用	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	自発脳波への作用 なし
呼吸 循環器系	呼吸、血圧、 心拍数、心電図 (麻酔下)	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0、2、10、50 (十二指腸内)	50	—	呼吸数、呼吸換気 量、血圧、心拍数 及び心電図波形へ の作用なし
自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	10	50	散瞳作用あり 死亡：150 mg/kg 体重で 4/6

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用 量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体 重)	結果の概要
消化器系	腸管輸送能 炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0、10、 50、150 (経口)	10	—	腸管輸送能への作用なし 死亡：50 mg/kg 体重以上で8/8
		Wistar ラット	雄 10	0、10、 50、150 (経口)	150	—	腸管輸送能への作用なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、10、 50、150 (経口)	10	50	筋弛緩作用あり
腎機能	尿量及び 尿中電解質	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	尿量、尿中電解質、 尿 pH、浸透圧に は影響なし
	PSP 排泄能	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	PSP 排泄能への 影響なし
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	血液凝固能(PT、 APTT)への作用 なし 死亡：150 mg/kg 体重で1/6
	溶血	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	溶血作用なし 死亡：150 mg/kg 体重で5/6
肝機能	ICG 代謝能	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	ICG 代謝能への 作用なし

注) すべての試験において溶媒は 0.5%CMC-Na 水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

トルフェンピラド原体の SD ラット及び ICR マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。症状として、消瘦、活動性又は自発運動低下、歩行失調、円背位、腹臥位、横臥位、呼吸不整、泌尿生殖器及び肛門周囲の汚れ等が認められた。(参照 28～34)

表 9 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	溶媒	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
			雄	雌
経口	ラット	CMC-Na 水溶液	260~386	113~150
		オリーブ油	86	75
	マウス	CMC-Na 水溶液	114	107
		オリーブ油	80~100	50~80
経皮	ラット	蒸留水	>2,000	>3,000
吸入	ラット		LC ₅₀ (mg/L)	
			2.21	1.50

8 種類の代謝物について SD ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。T-AM 以外の代謝物では症状として、自発運動の低下、眼瞼下垂、腹臥、呼吸困難、体温低下、下痢、肛門周囲の汚れ等が認められた。（参照 35~44）

表 10 急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	溶媒	LD ₅₀ (mg/kg/体重)	
		雄	雌
PT-CA	CMC-Na 水溶液	27.4	15.4
	オリーブ油	62	54
OH-PT	CMC-Na 水溶液	70.8	35.5
	オリーブ油	30~60	30~60
T-CA	CMC-Na 水溶液	600~2,000	>2,000
T-AM		>2,000	>2,000
CA-T-CA		>2,000	>2,000
OH-T-CA		2,020	>2,000
OH-PAM		1,100	1,100
PCA		>2,000	>2,000

（2）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（雄：0、20、40 及び 60 mg/kg 体重、雌：0、10、20 及び 40 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

自発運動量の測定及び神経病理学的検査において、検体投与に関連した変化は

認められなかった。

本試験において、40 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 20 mg/kg 体重以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重、雌で 10 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 91）

表 11 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重	・脱水、糞量減少、軟便、液状便、着色鼻汁 ・摂餌量減少 ・FOB：異常姿勢（低位姿勢）、体温低下	
40 mg/kg 体重以上	・体重増加抑制	・死亡 ・腹部被毛尿汚染、脱水
20 mg/kg 体重以上	20 mg/kg 体重で毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・FOB：体温低下
10 mg/kg 体重		毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施されており、眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 45、46）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。（参照 47）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、15、80 及び 160 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	80 ppm	160 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.91	4.78	9.33
	雌	1.01	5.17	9.32

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、15 ppm 以上投与群の雄で肝比重量¹増加、雌で腎比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 15 ppm (雄:0.91mg/kg 体重/日、雌:1.01 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 11、48、49)

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
160 ppm	・摂餌量減少 ・無機リン増加 ・MCV、MCH 及び網状赤血球数増加 ・TG 減少 ・脳、心、脾、副腎並びに精巣絶対及び比重量増加 ・肝暗褐色化 ・睪び慢性腺房細胞肥大 ・腎近位尿細管上皮の硝子滴 ・ハーダー腺分泌亢進及び褐色化	・血小板減少 ・GGT、無機リン及び BUN 増加 ・卵巢絶対及び比重量低下 ・顎下腺腺房細胞肥大 ・睪び慢性腺房細胞肥大 ・大腿骨及び胸骨骨髓造血細胞減少 ・卵巢及び子宮の萎縮 ・ハーダー腺の褐色化
80 ppm 以上	・体重増加抑制 ・カリウム増加 ・肺並びに腎絶対及び比重量増加 ・腸間膜リンパ節の肥満細胞増加 ・び慢性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC 減少 ・MCV、ALP、Glu 及びカリウム増加 ・TG、TP 及び Alb 減少 ・脳、心、脾及び肺比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腸間膜リンパ節の肥満細胞増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・腎近位尿細管上皮の肥大 ・ハーダー腺分泌亢進
15 ppm 以上	・肝比重量増加	・腎比重量増加

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体:0、15、100 及び 300 ppm: 平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	15.9	46.2
	雌	3.0	20.2	57.9

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、雄で摂餌量減少、

¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

AST 増加、心比重量増加、雌で MCHC 減少が認められたので、無毒性量は雌雄で 100 ppm (雄：15.9 mg/kg 体重/日、雌：20.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 50)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、1、5 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌で軟便及び粘液便、カリウム増加、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、雌で尿量減少、雄で軟便及び粘液便 (5 mg/kg 体重/日のみ) が認められた。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 51)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

本試験に先立って実施された 4 週間の用量設定試験の 10 mg/kg 体重/日投与群で、体重及び摂餌量減少、肝及び腎の組織変化がみられたが、90 日間亜急性毒性試験① [10. (4)] ではそれらの変化は認められなかったため、本試験は検体の毒性徴候を確認するための追加試験として実施された。

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。ただし、100 mg/kg 体重/日投与では投与 41 日の時点で 5/8 例が死亡又は瀕死のためと殺され、生存中の 3/8 例についても無排便や消瘦、体重低下及び摂餌量減少が認められたため、それ以降の投与は困難と判断され投与 49 日でと殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。(参照 52)

表 15 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	・死亡（1 例） ・瀕死期と殺（1 例） ・体重低下、摂餌量減少 ・Seg 比増加、Eos 比減少	・死亡（2 例） ・瀕死期と殺（1 例） ・血清中遊離脂肪酸増加 ・脾重量減少 ・胸腺萎縮 ・小葉中心性肝細胞空胞化
30 mg/kg 体重/日 以上	・死亡（1 例） ・ALT 及び BUN 増加又は増加傾向 ・尿量減少 ・精巣重量減少 ・精細管及び胸腺の萎縮 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・肝細胞質の好酸性増加	・肝細胞質の好酸性増加
10 mg/kg 体重/日 以上	・嘔吐、軟便、粘液便、流涎	・嘔吐、軟便、粘液便、流涎 ・WBC 減少 ・T.Chol、TG 及びリン脂質減少

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、15、40 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15ppm	40ppm	80ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	2.7	5.4
	雌	1.2	3.2	6.0

本試験において、80 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄で 40 ppm（雄：2.7 mg/kg 体重/日、雌：3.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 53）

（6）トルフェンピラド、PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌 [0、3、10、30 及び 100 ppm（トルフェンピラドは 3 ppm 投与群を除く。）：平均検体摂取量は表 17 参照] 投与によるトルフェンピラド、PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群		3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
トルフェンピラド	雄		0.9	2.5	8.0
	雌		0.9	2.6	8.2
PT-CA	雄	0.3	0.8	2.5	8.1
	雌	0.3	0.9	2.7	8.5
OH-PT	雄	0.2	0.9	2.5	8.4
	雌	0.3	0.9	2.7	8.8

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験の無毒性量は、トルフェンピラドは雌雄で 10 ppm（雌雄：0.9 mg/kg 体重/日）、PT-CA は雌雄で 10 ppm（雄：0.8 mg/kg 体重/日、雌：0.9 mg/kg 体重/日）、OH-PT は雄で 30 ppm（2.5 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（8.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 54）

表 18 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	トルフェンピラド		PT-CA		OH-PT	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・TP 減少 ・脳比重量増加 ・腎尿細管上皮硝子滴	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・脾臓房細胞肥大		・体重増加抑制 ・脳及び腎比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大	・腎比重量増加	毒性所見なし
30 ppm以上	・肝及び腎比重量増加	・肝比重量増加	・腎比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	30ppm 以下 毒性所見なし	
10 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし		

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5 及び 20/10²mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で T.Chol 及びリン脂質減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 55）

² 20 mg/kg 体重/日で投与を開始したが、死亡例がみられたため、投与 5 週より用量が 10 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

表 19 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20/10 mg/kg 体重/日	・死亡（1 例） ・体重及び摂餌量減少 ・肝細胞質の好酸性増加	・死亡（1 例） ・体重及び摂餌量減少 ・肝細胞質の好酸性増加 ・嘔吐、軟便 ・肝細胞及びクッパー細胞色素沈着
5 mg/kg 体重/日以上	・流涎、嘔吐 ・T.Chol 及びリン脂質減少	・流涎 ・T.Chol 及びリン脂質減少 ・A/G 比及び Alb 増加
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、15、40 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	40 ppm	80 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.56	1.50	3.07
	雌	0.69	1.85	3.79

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、40 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加等、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：0.56 mg/kg 体重/日、雌：0.69 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 11、56）

表 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC 減少 ・脳、肺及び心比重量増加 ・ハーダー腺分泌亢進 ・腸間膜リンパ節の肥満細胞増加及び洞組織球症 ・腎近位尿細管上皮の肥大	・脳、肺、心、肝、腎及び副腎比重量増加 ・ハーダー腺分泌亢進
40 ppm 以上	・肝及び腎比重量増加 ・腎近位尿細管上皮の硝子滴	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC 減少 ・ハーダー腺褐色化 ・腸間膜リンパ節の洞組織球症 ・好塩基性肝細胞小増殖巣増加 ・腎近位尿細管上皮肥大
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、15、150 及び 500/400/300³ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 22 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	150 ppm	500/400/300ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	20.8	60.9
	雌	2.8	27.1	75.9

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：2.2 mg/kg 体重/日、雌：2.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 57）

³ 500 ppm で投与を開始したが、雌雄に体重増加抑制、摂餌量減少及び重篤な症状が認められたため、投与 13 週より用量が 400ppm に引き下げられ、その後も症状が継続して認められたため、投与 20 週より 300 ppm に引き下げられた。

表 23 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500/400/300 ppm	・脳、肝及び副腎比重量増加 ・精巣及び精巣上体の絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・卵巣、子宮及び子宮頸の萎縮
150 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脾絶対及び比重量減少	・摂餌量減少
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、0.75、1.5 及び 3 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

親動物では、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられ、3 mg/kg 体重/日投与群で死亡、摂餌量減少、分娩異常等が観察された。

P 世代で認められた分娩異常は、F₁ 世代や同種の別試験では認められないことから、母動物の内分泌系、神経系又は子宮筋に対する直接的な影響による可能性は低く、交配前から妊娠期間を通じた長期投与によって、摂餌量の減少及び低体重が示唆する一般毒性学的な影響に分娩時の出血等の負荷が加わった衰弱状態により、二次的に発生したものと考えられた。

0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で胸腺絶対及び比重量の減少が認められたが、次世代免疫毒性検討試験 [12. (2)] において F₁ 及び F₂ 世代の免疫機能が検討された結果、いずれの世代でも成獣においては液性免疫及び細胞性免疫機能に異常が認められなかったことから、毒性学的に影響の少ない変化と考えられた。

本試験の親動物及び児動物に対する無毒性量は、雌雄とも 0.75 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10、58）

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	3 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少 ・ 死亡（難産死 2 例、 瀕死殺 1 例） ・ 摂餌量減少 ・ 妊娠期間延長 ・ 分娩異常 ・ 出産率低下	・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 着床数減少
	1.5 mg/kg 体重/日 以上	1.5 mg/kg 体重/日 以下毒性所見なし	1.5 mg/kg 体重/日 以下毒性所見なし	・ 摂餌量減少
児動物	3 mg/kg 体重/日	・ 平面正向反射 遅延 ・ 耳介展開遅延 ・ 出産生存児数 減少 ・ 脳比重量増加 ・ 胸腺絶対及び 比重量減少	・ 体重増加抑制 ・ 耳介展開遅延 ・ 眼瞼開裂遅延 ・ 出産生存児数 減少 ・ 脾絶対重量減少 ・ 脳比重量増加 ・ 胸腺絶対及び 比重量減少	・ 小腸への暗緑 色内容物貯留 による腹腔内 黒色化 ・ 耳介展開遅延 ・ 体重増加抑制
	1.5 mg/kg 体重/日 以上	・ 体重増加抑制	・ 小腸への暗緑 色内容物貯留 による腹腔内 黒色化	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	0.75 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし

(2) 2 世代繁殖試験一次世代免疫毒性検討試験（ラット）

SD ラット（一群妊娠雌 15 匹）を用い、P 世代の妊娠及び哺乳期間から F₂ 動物の成熟期（10 週齢）まで混餌（原体：0、0.75 及び 3 mg/kg 体重/日）投与し、次世代免疫毒性検討試験が実施された。

親動物では、3 mg/kg 体重/日投与群の P 世代で体重増加抑制及び摂餌量減少、F₁ 世代では体重低下、体重増加抑制及び摂餌量減少、F₂ 世代体では摂餌量減少、脾比重量減少が認められた。

児動物では、3 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代で体重増加抑制、胸腺絶対及び比重量低下（生後 4 日の雄では 0.75 mg/kg 体重/日投与群でも低下）、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色、F₂ 世代では摂餌量減少、胸腺絶対及び比重量低下、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化、胸腺及び脾臓細胞数の減少、生後 4 日の脾臓の CD3-/CD45RA+細胞率の上昇、生後 21 日目における脾臓 CD3+/CD45RA-細胞率及び CD4+/CD8-細胞率の低下、生後 10 週の脾臓 CD3+/CD45RA-細胞率の低下といったリンパ球サブセットの変化が認められた。

上記で認められた変化にもかかわらず、成熟動物では液性免疫及び細胞性免疫

機能に影響が認められなかったことから、トルフェンピラドの次世代に対する免疫毒性は認められないと考えられた。（参照 10、59）

（３）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、3 及び 4.5 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、3mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、4.5 mg/kg 体重/日投与群で低体重、腰肋の発生率上昇が認められた。腰肋は、大部分が奇形性の指標としては意義に乏しい短小過剰肋骨であり、さらに腰椎数にも変化がないことから、本変化はトルフェンピラドの催奇形性を示唆する変化ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 4.5 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 10、60）

（４）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、1、3 及び 6 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、6 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、早産（1 例）及び全胚死亡（1 例）、3 mg/kg 体重/日投与群で死亡（1 例）が認められた。

胎児では、1 及び 6 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異（腰肋、過剰胸骨分節）を有する胎児の発生率上昇が認められたが、過剰胸骨分節については用量に依存する変化が認められないこと、腰肋については腰椎数にも変化がないこと及び背景データの範囲内であることから、投与による影響ではないと考えられた。

なお、3 mg/kg 体重/日投与群の 1 例の母動物の死亡については、病理組織検査の結果、肺のうっ血、肝臓及び腎臓の脂肪化、脾臓萎縮などの循環障害、低栄養又は衰弱による変化がみられたことから、死因は体重減少、無摂餌あるいは摂餌抑制の状態が持続し、母体の全身状態が悪化したためと考えられた。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日投与群で全身状態の悪化による死亡等が認められ、胎児では検体投与による悪影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 6 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 10、61）