

3. 土壌残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を 1 N 塩酸/アセトン混液で抽出後、10%食塩水およびヘキサンを加え、分配する。
ヘキサン層は脱水し、濃縮後、ガスクロマトグラフィー (GC-FPD) により定量する。

(2) 分析対象化合物

化学名： *o*-2, 6-ジクロロ-*p*-トリル=*o*, *o*-ジメチル=ホスホチオアート

分子式： $C_9H_{11}Cl_2O_3PS$

分子量： 301. 13

(3) 残留分析結果 (次頁)

(i) 容器内試験

半減期：日本植物防疫協会研究所（火山灰、軽埴土）———32日
 日本植物防疫協会高知試験場（沖積土、埴壤土）———23日

分析機関：住化テクノサービス株式会社

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		最高値	平均値
日本植物 防疫協会研究所 (火山灰、軽埴土) 畑地 平成17年度	トルクロスマチル標準品	0	—	<0.05	<0.05
	2000 µg/mL	1	0	25.5	25.4
	アセトン溶液	1	3	27.1	25.3
	0.3 mL	1	7	23.3	23.2
	土壌濃度：	1	14	20.0	19.9
	30 mg/kg	1	30	13.7	13.0
	25°C	1	64	5.58	5.46
		1	90	3.38	3.27
		1	120	2.19	2.10
		1	182	0.49	0.48
日本植物 防疫協会高知試験場 (沖積土、埴壤土) 畑地 平成17年度	トルクロスマチル標準品	0	—	<0.05	<0.05
	2000 µg/mL	1	0	27.3	27.0
	アセトン溶液	1	3	26.6	26.5
	0.3 mL	1	7	22.3	22.2
	土壌濃度：	1	14	18.4	18.3
	30 mg/kg	1	30	9.69	9.26
	25°C	1	64	2.12	2.09
		1	90	1.30	1.28
		1	120	0.98	0.97
		1	182	0.57	0.56

(ii) 圃場試験

半減期：日本植物防疫協会研究所（火山灰、軽埴土）-----24日

日本植物防疫協会高知試験場（沖積土、埴壤土）-----2日

分析機関：住化テクノサービス株式会社

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		最高値	平均値
日本植物 防疫協会研究所 (火山灰、軽埴土) 畑地 平成17年度	水和剤(50%) 500倍 3000 L/10 a	0	—	<0.05	<0.05
		5	0	331	327
		5	1	287	276
		5	3	277	275
		5	5	302	299
		5	7	358	348
		5	14	191	190
		5	30	167	164
		5	60	26.4	25.8
		5	90	37.6	35.3
		5	120	19.5	19.1
		5	183	6.21	5.84
		日本植物 防疫協会高知試験場 (沖積土、埴壤土) 畑地 平成17年度	水和剤(50%) 500倍 3000 L/10 a	0	—
5	0			25.2	25.0
5	1			14.9	14.2
5	3			10.9	10.2
5	5			8.53	8.16
5	7			6.61	6.44
5	14			3.62	3.60
5	30			1.94	1.94
5	59			0.69	0.64
5	91			0.42	0.40
5	120			0.49	0.48
5	178			0.20	0.19

VI. 有用動植物等に及ぼす影響試験成績

1. 水産動植物に対する影響

資料 番号	試験の種類 被験物質	供試 生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	結果 [LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L)]				試験機関 (報告年)	記 載 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 (GLP)	魚類急性毒性試験 トクロホスチル原体	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	流水式	22.4~ 22.6	>8.6	4.8	3.0	2.8	住化テクノ サーチズ㈱ (2004)	42
2 (GLP)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 トクロホスチル原体	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20~ 21	>64	48	-	-	ABC Laboratories Inc. (1994)	44
3 (GLP)	藻類生長阻害試験 トクロホスチル原体	緑藻 (<i>Scenedesmus subspicatus</i>) ****	初期 生物量 1x10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	23~ 24	ErC50(0-72h) : >1.1 NOECr(0-72h) : 0.22				Springborn Smithers Laboratories (2003)	46
製 1-1	魚類急性毒性試験 グランド水和剤 (トクロホスチル 75%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	流水式	23±1	>100	>100	>100	>100	住友化学 工業㈱ (1982)	48
製 1-2 (GLP)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 グランド水和剤 (トクロホスチル 75%)	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20.0 ~ 20.1	190	49	-	-	住化テクノ サーチズ㈱ (2004)	49
製 1-3 (GLP)	藻類生長阻害試験 グランド水和剤 (トクロホスチル 75%)	緑藻 (<i>Pseudokirchn -eriella subcapitata</i>)	初期 生物量 1x10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	22.5 ~ 23.3	ErC50(0-72h) : >10*** NOECr(0-72h) : 0.46***				住化テクノ サーチズ㈱ (2004)	50
製 2-1	魚類急性毒性試験 リゾレックス水和剤 (トクロホスチル 50%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	25±1	>200	>200	>200	>200	住友化学 工業㈱ (1984)	52
製 2-2 (GLP)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 リゾレックス水和剤 (トクロホスチル 50%)	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	19.9 ~ 20.2	>10	3.5	-	-	住化テクノ サーチズ㈱ (2005)	53
製 2-3 (GLP)	藻類生長阻害試験 リゾレックス水和剤 (トクロホスチル 50%)	緑藻 (<i>Pseudokirchn -eriella subcapitata</i>)	初期 生物量 1x10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	22.1~ 23.1	ErC50(0-72h) : >22*** NOECr(0-72h) : 1.0***				住化テクノ サーチズ㈱ (2005)	54

***) 申請者が算出

****) 現在の学名は、*Desmodesmus subspicatus*

資料 番号	試験の種類 被験物質	供試 生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	結果*				試験機関 (報告年)	記載 頁
						[LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値 (mg/L)]					
						24h	48h	72h	96h		
製 3-1	魚類急性毒性試験 リゾレックス粉剤 (トルクロホスメチル 5%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	25±1	>2000	>2000	>2000	>2000	住友化学 工業㈱ (1984)	56
製 3-2 (GLP)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 リゾレックス粉剤 (トルクロホスメチル 5%)	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	19.9~ 20.2	>100	18	—	—	住化テク サービズ㈱ (2005)	57
製 3-3 (GLP)	藻類生長阻害試験 リゾレックス粉剤 (トルクロホスメチル 5%)	緑藻 (<i>Pseudokirch -neriella subcapitata</i>)	初期 生物量 1x10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	22.1~ 23.5	ErC50 (0-72h) : >70** NOECr (0-72h) : 7.0**				住化テク サービズ㈱ (2005)	58
製 4-1	魚類急性毒性試験 グランサー粒剤 (トルクロホスメチル 5%)	コイ (<i>Cyprinus carpio</i>)	10	止水式	23.1~ 23.5	>1000	>1000	>1000	>1000	住化テク サービズ㈱ (1998)	60
製 4-2 (GLP)	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 グランサー粒剤 (トルクロホスメチル 5%)	オオミジンコ (<i>Daphnia magna</i>)	20	止水式	20.0~ 20.2	>100	4.4	—	—	住化テク サービズ㈱ (2004)	61
製 4-3 (GLP)	藻類生長阻害試験 グランサー粒剤 (トルクロホスメチル 5%)	緑藻 (<i>Pseudokirch -neriella subcapitata</i>)	初期 生物量 1x10 ⁴ cells/mL	振盪 培養	22.3~ 23.1	ErC50 (0-72h) : >460** NOECr (0-72h) : 4.6**				住化テク サービズ㈱ (2004)	63

*) 設定濃度に基づく値である。

***) 申請者が算出

(1) トルクロホスメチル原体の魚類急性毒性試験

(資料 1)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：トルクロホスメチル原体

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹

全長：4.0~4.6 cm (平均 4.3 cm)、体重：0.63~1.12 g (平均 0.87 g)

方 法：

暴露条件；96 時間、連続流水式

環境条件；試験にはガラス製水槽 (30×30×30 cm) を用い、試験液量を 20 L とした。

照明は室内光で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。

暴露期間中の試験液の pH は 7.6~7.8、溶存酸素濃度は 8.0~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法；

助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) /硬化ヒマシ油 (HCO-40) の 3:1 (w/w) 混合液を用い、設定濃度の 10000 倍の試験原液を調製した。試験原液と希釈水 (水道水を活性炭処理し残留塩素等を除去した後、十分エアレーションしたもの) を一定流量で連続的に混合するシステムにより設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照には希釈水のみ対照区と、助剤のみ助剤対照区 (助剤濃度 100 μ L/L) を設けた。

試験水温：22.4~22.6°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)		0.40、0.86、1.9、4.0、8.6	
実測濃度 (mg/L)	0 時間	0.42、0.95、2.0、3.8、8.4	
	96 時間	0.39、0.80、1.7、NA ²⁾ 、NA ²⁾	
	平均	0.41、0.88、1.9、3.8、8.4	
LC50 値 (mg/L) ¹⁾ [95%信頼限界]		24 時間	>8.6 ³⁾
		48 時間	4.8 [1.9~8.6] ⁵⁾
		72 時間	3.0 [1.9~4.0] ⁵⁾
		96 時間	2.8 [1.9~4.0] ⁵⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾		0.40	

- 1) 試験液中の被験物質濃度の変動が設定濃度の ± 20%未満であったため、設定濃度に基づき算出した。
- 2) 暴露終了時まで全個体死亡したため測定しなかった。
- 3) 死亡例なし。

- 5) 二項確率 (Binomial probability) 法により算出。

試験液中の被験物質濃度は、設定濃度の 80~110%を維持し、平均実測濃度は 0.41、0.88、1.9、3.8 および 8.4 mg/L と設定濃度を良好に反映しており、試験結果は設定濃度に基づき評価した。

中毒症状としては、0.86 mg/L 以上では遊泳異常(緩慢遊泳、水面浮上)、平衡失調および横転が観察された。0.40 mg/L、助剤対照区では対照区と同様、異常は認められなかった。

暴露期間中の試験液の状態は、1.9 mg/L 以下では沈殿等は認められず透明であったが、4.0 mg/L 以上では被験物質が析出し沈殿が認められた。

(2) トルクロホスメチル原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関：ABC Laboratories, Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

被験物質：トルクロホスメチル原体

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件：48 時間、止水式

環境条件：試験にはガラス製 250 mL 容ビーカーを用い、試験液量を 200 mL とした。

照明周期は明 16 時間/暗 8 時間とした。試験容器上の照度は 57~61 フート燭の範囲であった。試験期間中の水質は、pH が 7.7~8.1、溶存酸素濃度は 6.3~8.4 mg/L であった。

試験液の調製方法：

助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) および硬化ヒマシ油 (HCO-40) を用い (1:1、w/w)、希釈水 (硬度調整した井水と逆浸透水の混合水、硬度 150 mg/L、アルカリ度 166 mg/L、pH 8.3、導電率 300 μ mhos/cm) を加えて最高濃度区の試験溶液を調製した。調製過程では超音波処理を行った。この原液を希釈して他の濃度区の試験溶液を調製した。

なお、対照区として希釈水、助剤対照区として最高濃度区と同量の溶媒を含む試験区を設けた。

試験水温：20~21°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	15、24、38、62、100	
実測濃度 (mg/L)	0 時間	8.29、16.0、23.4、43.4、62.7
	48 時間	8.41、16.0、28.3、38.3、65.7
	平均	8.4、17、26、41、64
EC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	>64 ²⁾
	48 時間	48 (43~54) ³⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	17	

- 1) 平均実測濃度に基づいて算出した。
- 2) 遊泳阻害なし。
- 3) プロビット (Probit) 法により算出。

試験液中の被験物質濃度は、設定濃度の 55～74%を維持し、平均実測濃度は 8.4、17、26、41 および 64 mg/L と安定しており、試験結果は平均実測濃度に基づき評価した。

暴露開始 24 時間後では、いずれの濃度区においても遊泳阻害は認められなかった。暴露開始 48 時間後では、26 mg/L 以上の濃度区においてはミジンの容器底部への沈降、さらに、41 mg/L 以上の濃度区においては遊泳阻害が観察された。

(3) トルクロホスメチル原体の藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関 : Springborn Smithers Laboratories

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2003 年

被験物質 : トルクロホスメチル原体

供試生物 : 淡水緑藻 (学名 *Scenedesmus subspicatus*, 2594 株、現在は *Desmodesmus subspicatus*)

初期生物量 1.0×10^4 cells/mL

方 法 :

暴露条件 ; 72 時間、振盪培養

環境条件 ; pH 試験開始時 7.3、暴露 72 時間後 8.6~9.7

導電率 80~90 $\mu\text{hos/cm}$

試験区域の照度 7000~8900 lux (650~825 フート燭)

試験区域の光合成有効放射 (PAR) 100~115 $\mu\text{E/m}^2/\text{s}$

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法 ;

被験物質をアセトンに溶解し濃度 20 mg/mL の一次原液を調製した。一次原液をアセトンで希釈し、濃度 1.3、2.5、5.0 および 10 mg/mL の二次原液を調製し、この 0.1 mL に 1000 mL の Algal Assay Procedure 培地 (AAP 培地) を加えて設定濃度の試験液を調製した。

なお、対照区として AAP 培地、助剤対照区として、AAP 培地 (500 mL) にアセトン (0.05 mL) を加えた試験区を設けた。

試験水温 : 23~24°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L) ¹⁾	0.13、0.25、0.50、1.0、2.0	
実測濃度 (mg/L)	0時間	0.16、0.26、0.42、0.89、1.6
	72時間	0.094、0.18、0.35、0.49、0.51
	平均	0.13、0.22、0.39、0.69、1.1
EbC50 値 (mg/L) ²⁾ (95%信頼限界)	0~72時間 ³⁾	0.78 (0.62~0.92)
NOECb (mg/L) ²⁾	0~72時間 ⁴⁾	0.22
ErC50 値 (mg/L) ²⁾	0~72時間 ⁵⁾	>1.1
NOECr (mg/L) ²⁾	0~72時間 ⁴⁾	0.22

- 1) 有効成分での濃度
- 2) 平均実測濃度に基づいて算出した。
- 3) 直線回帰分析
- 4) Williams' Test により算出。
- 5) 50%以上の生長阻害を示す濃度区はなく、統計計算は実施しなかった。

試験開始時と終了時の被験物質濃度の平均値は、0.13、0.22、0.39、0.69 および 1.1 mg/L で設定濃度の 97、88、77、69 および 53%であった。

すべての濃度区および対照区の試験終了時の細胞は、正常であった。

試験溶液調製時には、最高濃度区（設定濃度 2.0 mg/L）を除いて試験溶液は全て無色透明で、目視できる不溶の被験物質は認められなかった。当該濃度区については、調製した溶液を 20 分間放置した後、可溶画分をフラスコの中央部からサイホンで吸い取り、これを試験溶液とした。

(4) トルクロホスメチル 75%水和剤の魚類急性毒性試験

(資料 製1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1982年

被験物質：トルクロホスメチル 75%水和剤 (グランサー水和剤)

被験物質純度：75%水和剤

[組成]	トルクロホスメチル	75.0%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	25.0%

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：平均 2.62 cm、体重：平均 0.46 g

方 法：

暴露条件：96 時間、連続流水式

試験液の調製方法：

試験にはガラス製容器を用い、試験液量を 20 L とした。希釈水には、水道水を活性炭でろ過して脱塩素したものを用いた。

なお、対照区として被験物質を加えない希釈水のみ試験区を設けた。

試験水温：23 ± 1°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	10、50、100	
LC50 値 (mg/L) ¹⁾	24 時間	>100 ²⁾
	48 時間	>100 ²⁾
	72 時間	>100 ²⁾
	96 時間	>100 ²⁾

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) 最高濃度区で全例生存しており、LC50 値は 100 mg/L を上回る。

中毒症状としては、呼吸緩慢、自発運動の減少、平衡感覚の喪失などが認められた。

(5) トルクロホスメチル 75%水和剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 製 1-2)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：トルクロホスメチル 75%水和剤 (グランサー水和剤)

被験物質純度：75%水和剤

[組成] トルクロホスメチル 75.0%
 鉍物質微粉、界面活性剤 25.0%

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件：48 時間、止水式

環境条件：照明は室内光 (792~1010 lux) で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。

暴露期間中の水質は、pH が 7.5~8.0、溶存酸素濃度は 7.8~8.6 mg/L であった。

試験液の調製方法：

被験物質と人工調製水 Elendt M4 (OECD ガイドライン No. 211.オオミジンコ繁殖試験 (1998 年) に記載の人工調製水) を混合して各試験原液を調製した。これに必要量の人工調製水 Elendt M4 を加えて設定濃度になるよう試験液を調製した。

なお、対照として人工調製 Elendt M4 のみの無処理対照区を設けた。

試験水温：20.0~20.1℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.10、0.32、1.0、3.2、10、32、 100、320、1000	
EC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	190 (130~300) ²⁾
	48 時間	49 (34~72) ²⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	0.10	

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) プロビット (probit) 法により算出。

中毒症状として、暴露 24 時間では 3.2 mg/L 以上、暴露 48 時間では 0.32 mg/L 以上の濃度区で自発的遊泳減少、平衡失調が観察された。10 mg/L 以上の濃度区でミジンコの体表面 (特に殻刺付近) に被験物質に由来する異物の付着が認められた。

調製した試験液は、100 mg/L 以上の濃度区で濁りが濃度依存的に見られた。24 および 48 時間の観察時点では、10~320 mg/L ではほぼ透明で沈殿物が見られ、1000 mg/L では濁りと沈殿物が認められた。

(6) トルクロホスメチル 75%水和剤の藻類生長阻害試験

(資料 製1-3)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：トルクロホスメチル 75%水和剤 (グランサー水和剤)

被験物質純度：75%水和剤

[組成] トルクロホスメチル 75.0%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 25.0%

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期生物量 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；72 時間、振盪培養

環境条件；pH 試験開始時 7.7~7.8、暴露 72 時間後 8.1~9.3

培養器内の照度 3600~4500 lux

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

被験物質を OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 (1984 年) に示された培地) で定容後、更に適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの試験原液の必要量を OECD 培地で希釈定容して試験液を調製した。

なお、対照区として被験物質を加えない OECD 培地のみの試験区を設けた。

試験水温：22.5~23.3°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10	
EbC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	2.2 (1.9~2.5) ²⁾
NOECb (mg/L) ¹⁾	0~72 時間	0.46 ³⁾
ErC50 値 (mg/L) ¹⁾	24~48 時間	>10
	24~72 時間	>10
	0~72 時間 ⁴⁾	>10
NOECr (mg/L) ¹⁾	0~72 時間 ⁴⁾	0.46 ³⁾

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) ロジット (Logit) 法により算出。

3) 多重比較検定 (Dunnett 法) により算出。

4) 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.6d により解析した。

1.0 mg/L 以上の濃度区で変形細胞（膨張や不定形）が観察され、被験物質濃度に依存してその割合が増加した。2.2 mg/L 以上の濃度区で細胞の凝集も認められた。しかし、0.46 mg/L 以下の濃度区および無処理対照区では細胞の形態学的な異常は認められなかった。

調製時の試験液はすべての濃度区で無色透明で、沈殿などは認められなかった。暴露 72 時間後の試験液の状態は、2.2 mg/L 以上の濃度区で沈殿が認められたが、1.0 mg/L 以下の濃度区および無処理対照区には沈殿などは見られなかった。

(7) トルクロホスメチル 50%水和剤の魚類急性毒性試験

(資料 製 2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1984年

被験物質：トルクロホスメチル 50%水和剤 (リゾレックス水和剤)

被験物質純度：50%水和剤

[組成]	トルクロホスメチル	50.0%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	50.0%

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)一群各 10 匹、体長：平均 3.09 ± 0.29 cm、体重：平均 0.82 ± 0.22 g

方 法：

暴露条件：96 時間、止水式

環境条件：試験にはガラス製水槽 (30×30×30 cm) を用い、試験液量を 20 L とした。

照明の明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の試験液の pH は 7.6 ~ 7.8、溶存酸素濃度は 8.0 mg/L 以上であった。

試験液の調製方法：

所定量の被験物質と脱塩素水 (水道水を活性炭で濾過し脱塩素処理したもの) を混合し、設定濃度になるよう調製した。

なお、対照として脱塩素水のみは無処理対照区を設けた。

試験水温：25 ± 1°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	20、100、200	
LC50 値 (mg/L) ¹⁾	24 時間	>200
	48 時間	>200
	72 時間	>200
	96 時間	>200

1) 設定濃度に基づき算出した。

中毒症状としては、最初に異常呼吸が現れ、次第に自発的遊泳が減少し、水面又は水底でゆるやかに泳ぐ状態となった。なお、体表面に製剤成分 (白色物質) が付着している個体が多く認められた。

(8) トルクロホスメチル 50%水和剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 製2-2)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：トルクロホスメチル 50%水和剤 (リゾレックス水和剤)

被験物質純度：50%水和剤

[組成]	トルクロホスメチル	50.0%
	鉱物質微粉、界面活性剤等	50.0%

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件：48 時間、止水式

環境条件：試験には 100 mL 容のガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光 (681~903 lux) で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の水質は、pH が 8.0~8.1、溶存酸素濃度は 8.2~8.6 mg/L であった。

試験液の調製方法：

被験物質と人工調製水 Elendt M4 (OECD ガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験 (1998 年) に記載の人工調製水) を混合して試験原液を調製した。これに必要な量の人工調製水 Elendt M4 を加えて設定濃度になるよう試験液を調製した。

なお、対照区として人工調製水 Elendt M4 のみの試験区を設けた。

試験水温：19.9~20.2℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10	
EC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	>10
	48 時間	3.5 (2.7~4.6) ²⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	0.46	

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) プロビット (Probit) 法により算出。

中毒症状として、暴露 24 時間では 2.2 mg/L 以上、暴露 48 時間では 1.0 mg/L 以上の濃度区において、自発的遊泳減少および平衡失調が観察された。

試験液の外観としては、調製時には 10 mg/L の濃度区で軽度の白濁がみられ、24 および 48 時間の観察時点では、1.0 mg/L 以上の濃度区で沈殿が見られた。

(9) トルクロホスメチル 50%水和剤の藻類生長阻害試験

(資料 製2-3)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：トルクロホスメチル 50%水和剤 (リゾレックス水和剤)

被験物質純度：50%水和剤

[組成]	トルクロホスメチル	50.0%
	鉍物質微粉、界面活性剤等	50.0%

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期生物量 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；72 時間、振盪培養

環境条件；pH 試験開始時 7.8~7.9、暴露 72 時間後 8.1~8.5

培養器内の照度 3700~4500 lux

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

被験物質を OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 (1984 年) に示された培地) で定容後、更に適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの試験原液の必要量を OECD 培地で希釈定容して試験液を調製した。なお、対照区として被験物質を加えない OECD 培地のみの試験区を設けた。

試験水温：22.1~23.1℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10、22	
EbC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	2.9 (2.6~3.3) ²⁾
NOECb (mg/L) ¹⁾	0~72 時間	0.46 ³⁾
ErC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24~48 時間	22 ⁴⁾
	24~72 時間	11 (9.1~13) ²⁾
	0~72 時間 ⁵⁾	>22
NOECr (mg/L) ¹⁾	0~72 時間 ⁵⁾	1.0 ³⁾

- 1) 設定濃度に基づき算出した。
- 2) ロジット (Logit) 法により算出。
- 3) 多重比較検定 (Dunnett 法) により算出。
- 4) 試験最高濃度区の 22 mg/L 区で平均生長速度の阻害百分率が 50%であったため、統計的手法による算出は行わなかった。
- 5) 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.6d により解析した。

暴露終了時、0.46 mg/L 以上の濃度区では変形細胞（膨張、不定形および球形）が観察され、被験物質濃度に依存してその割合が増加した。0.22 mg/L の濃度区および無処理対照区では細胞の形態学的な異常は認められなかった。

調製した試験液は 4.6 mg/L 以上の濃度区で白濁および沈殿が認められた。暴露 72 時間後には、0.46 mg/L 以上の濃度区で沈殿が認められた。

(10) トルクロホスメチル 5%粉剤の魚類急性毒性試験

(資料 製 3 - 1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1984 年

被験物質：トルクロホスメチル 5%粉剤 (リゾレックス粉剤)

被験物質純度：5%粉剤

[組成]	トルクロホスメチル	5.0%
	鉱物質微粉等	95.0%

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、体長：平均 3.09 ± 0.29 cm、体重：平均 0.82 ± 0.22 g

方 法：

暴露条件；96 時間、止水式

環境条件；試験にはガラス製水槽 (30×30×30 cm) を用い、試験液量を 20 L とした。照明の明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の試験液の pH は 7.6～7.8、溶存酸素濃度は 8.0 mg/L 以上であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と脱塩素水 (水道水を活性炭で濾過し脱塩素処理したもの) を混合し、設定濃度になるよう調製した。

なお、対照区として脱塩素水のみ試験区を設けた。

試験水温：25 ± 1℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	200、1000、2000	
LC50 値 (mg/L) ¹⁾	24 時間	>2000
	48 時間	>2000
	72 時間	>2000
	96 時間	>2000

1)：設定濃度に基づき算出した。

中毒症状としては、最初に異常呼吸が現れ、次第に自発的遊泳が減少し、水面又は水底で緩やかに泳ぐ状態となった。なお、体表面に製剤成分 (白色物質) が付着している個体が多く認められた。

(11) トルクロホスメチル 5%粉剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 製3-2)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：トルクロホスメチル 5%粉剤 (リゾレックス粉剤)

被験物質純度：5%粉剤

[組成]	トルクロホスメチル	5.0%
	鉱物質微粉等	95.0%

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件；48 時間、止水式

環境条件；試験には 100 mL 容のガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。

照明は室内光 (681~903 lux) で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の水質は、pH が 8.0~8.2、溶存酸素濃度は 8.2~8.6 mg/L であった。

試験液の調製方法；

被験物質と人工調製水 Elendt M4 (OECD ガイドライン No. 211 オオミジンコ繁殖試験 (1998 年) に記載の人工調製水) を混合して試験原液を調製した。必要量の試験原液を人工調製水 Elendt M4 で希釈定容して設定濃度になるよう試験液を調製した。

なお、対照として人工調製水 Elendt M4 のみの無処理対照区を設けた。

試験水温：19.9~20.2°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	1.0、2.2、4.6、10、22、46、100	
EC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	>100
	48 時間	18 (14~22) ²⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	4.6	

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) プロビット (Probit) 法により算出。

中毒症状としては、暴露 24 時間では 4.6 mg/L 以上、暴露 48 時間では 10 mg/L 以上の濃度区で、自発的遊泳増加、自発的遊泳減少および平衡失調が観察された。

試験液は、調製時に 46 mg/L 以上の濃度区で軽度の白濁が、暴露 24 および 48 時間の観察時点で 2.2 mg/L 以上の濃度区で沈殿が見られた。

(12) トルクロホスメチル 5%粉剤の藻類生長阻害試験

(資料 製3-3)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被験物質：トルクロホスメチル 5%粉剤 (リゾレックス粉剤)

被験物質純度：5%粉剤

[組成] トルクロホスメチル 5.0%
 鉱物質微粉等 95.0%

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)

初期生物量 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；72 時間、振盪培養

環境条件；pH 試験開始時 7.9~8.0、暴露 72 時間後 7.9~8.3

培養器内の照度 3800~4500 lux

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

被験物質を OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 (1984 年) に示された培地) で定容後、更に適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの試験原液の必要量を OECD 培地で希釈定容して試験液を調製した。

なお、対照区として被験物質を加えない OECD 培地のみの試験区を設けた。

試験水温：22.1~23.5°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.70、1.5、3.2、7.0、15、32、70	
EbC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	20 (17~22) ²⁾
NOECb (mg/L) ¹⁾	0~72 時間	3.2 ³⁾
ErC50 値 (mg/L) ¹⁾	24~48 時間	>70
	24~72 時間	>70
	0~72 時間 ⁴⁾	>70
NOECr (mg/L) ¹⁾	0~72 時間 ⁴⁾	7.0 ³⁾

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) ロジット (Logit) 法により算出。

3) 多重比較検定 (Dunnett 法) により算出。

4) 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.6d により解析した。

暴露終了時、1.5 mg/L 以上の濃度区で細胞の凝集が、15 mg/L 以上の濃度区で変形細胞（膨張および不定形）が観察され、被験物質濃度に依存してその割合が増加した。無処理対照区および7.0 mg/L 以下の濃度区では細胞の形態学的な異常は認められなかった。

調製した試験液は7.0 mg/L 以上の濃度区で白濁および沈殿が認められた。暴露72時間後の試験液の状態は、3.2 mg/L 以上の濃度区で沈殿が認められた。

(13) トルクロホスメチル 5%粒剤の魚類急性毒性試験

(資料 製4-1)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

報告書作成年：1998年

被験物質：トルクロホスメチル 5%粒剤 (グランサー粒剤)

被験物質純度：5%粒剤

[組成]	トルクロホスメチル	5.0%
	鉍物質等	95.0%

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*) 稚魚

一群各 10 匹

全長：3.8~4.5 cm (平均 4.1 cm)、体重：0.63~0.97 g (平均 0.75 g)

方 法：

暴露条件；96 時間、止水式

環境条件；試験にはガラス製水槽 (30×30×30 cm) を用い、試験液量を 20 L とした。照明の明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の試験液の水質は、pH が 7.8~8.1、溶存酸素濃度は 7.7~8.1 mg/L であった。

試験液の調製方法；

所定量の被験物質と脱塩素水 (水道水を活性炭処理し、残留塩素等を除去したもの) を混合し、設定濃度になるよう調製した。

なお、対照区として脱塩素水のみ試験区を設けた。

試験水温：23.1~23.5°C

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	1000	
LC50 値 (mg/L) ¹⁾	24 時間	>1000
	48 時間	>1000
	72 時間	>1000
	96 時間	>1000

1) 設定濃度に基づき算出した。

中毒症状としては、暴露開始 48 時間後より 2 個体に緩慢遊泳が観察されたのみであった。

(14) トルクロホスメチル 5%粒剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 製4-2)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：トルクロホスメチル 5%粒剤 (グランサー粒剤)

被験物質純度：5%粒剤

[組成]	トルクロホスメチル	5.0%
	鉍物質等	95.0%

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)

一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方 法：

暴露条件；48 時間、止水式

環境条件；試験には 100 mL 容のガラス製ビーカーを用い、試験液量を 100 mL とした。照明は室内光 (680~1060 lux) で、明暗周期は明 16 時間/暗 8 時間であった。暴露期間中の水質は、pH が 7.8~8.2、溶存酸素濃度は 8.4~8.8 mg/L であった。

試験液の調製方法；

被験物質の 1 粒あたりの重量が数 mg であり、かつ水中で均一分散が難しい等の理由により、100 mg/L 以下の設定濃度に対する正確な秤量値を得ることが困難なことから、通常の試験法 (製剤そのままの状態) を変更し粒剤を乳鉢で可能な限りすり潰し粉末状にしたものを被験物質として試験を実施した。

粉末状にした被験物質と人工調製水 Elendt M4 (OECD ガイドライン No.211 オオミジンコ繁殖試験 (1998 年) に記載の人工調製水) を混合して定容後、必要に応じて適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの試験原液の必要量を人工調製水 Elendt M4 で希釈定容して試験液を調製した。

なお、対照区として人工調製水 Elendt M4 のみの試験区を設けた。

試験水温：20.0~20.2℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	0.046、0.10、0.22、0.46、1.0 2.2、4.6、10、22、46、100	
EC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24 時間	>100
	48 時間	4.4 (3.1~6.2) ²⁾
NOEC (mg/L) ¹⁾	0.046	

1) 設定濃度に基づき算出した。

2) プロビット (Probit) 法により算出。

中毒症状として、0.10 mg/L 以上の濃度区において、自発的遊泳減少および平衡失調が認められ、その後遊泳阻害に至る個体が見られた。

試験液は、調製時に 10 mg/L 以上の濃度区で沈殿が見られ、100 mg/L の濃度区では軽度の白濁も認められた。また、暴露期間を通して 10 mg/L 以上の濃度区で沈殿が見られた。

(15) トルクロホスメチル 5%粒剤の藻類生長阻害試験

(資料 製4-3)

試験機関：住化テクノサービス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：トルクロホスメチル 5%粒剤 (グランサー粒剤)

被験物質純度：5%粒剤

[組成]	トルクロホスメチル	5.0%
	鉱物質等	95.0%

供試生物：淡水緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC22662 株)初期生物量 1×10^4 cells/mL

方 法：

暴露条件；72 時間、振盪培養

環境条件；pH 試験開始時 7.6~7.8、暴露 72 時間後 7.8~8.2

培養器内の照度 3500~4100 lux

振盪速度 100 rpm

試験液の調製方法；

被験物質の粒子一粒あたりの重量が数 mg であり、さらに水中で均一分散しにくいなどの性質により、そのままの状態では正確な濃度の試験液の調製が困難であったため、被験物質を乳鉢で細かくすり潰し均一な状態にして使用した。

粉碎した被験物質を OECD 培地 (OECD ガイドライン No. 201 藻類生長阻害試験 (1984 年) に示された培地) で定容後、必要に応じて適宜希釈して各試験原液を調製した。これらの試験原液の必要量を OECD 培地で希釈定容して試験液を調製した。

なお、対照区として被験物質を加えない OECD 培地のみの試験区を設けた。

試験水温：22.3~23.1℃

結 果：

設定試験濃度 (mg/L)	2.2、4.6、10、22、46、100、220、460	
EbC50値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	0~72 時間	26 (23~30) ²⁾
NOECb (mg/L) ¹⁾	0~72 時間	4.6 ³⁾
ErC50 値 (mg/L) ¹⁾ (95%信頼限界)	24~48 時間	>460
	24~72 時間	360 (260~550) ²⁾
	0~72 時間 ⁴⁾	>460
NOECr (mg/L) ¹⁾	0~72 時間 ⁴⁾	4.6 ³⁾

- 1) 設定濃度に基づき算出した。
- 2) ロジット (Logit) 法により算出。
- 3) 多重比較検定 (Dunnett 法) により算出。
- 4) 計算ソフト Ecotox Statics ver. 2.6d により解析した。

全濃度区で顕著な細胞の凝集が見られ、100 mg/L 以上の濃度区では変形細胞 (膨張) も認められた。変形細胞は被験物質濃度が高くなるに従ってその割合が増加した。46 mg/L 以下の濃度区および無処理対照区では細胞の形態学的な異常は認められなかった。

調製した試験液のうち 10 mg/L 以上の濃度区については着色 (淡褐色) および沈殿が認められたが、4.6 mg/L 以下の濃度区は無色透明で、沈殿などは認められなかった。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) ミツバチ、蚕、天敵昆虫等に対する影響

資料 番号	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1 試験区 当りの 供試数	投与方法	投与量	試験結果	試験機関 (報告年)
1	ミツバチ影響試験 急性接触毒性 トルクロホスチル原体	セイヨウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>) (成虫)	30 頭	接触投与 (胸部背面 局所施用)	12.5、25.0、 50.0、100 μ g/ 頭	LD50 (24h): >100 μ g/頭	住友化学 工業(株) (1983年)
2	蚕影響試験 残毒試験 リゾレックス水和剤 (トルクロホスチル 50.0%)	蚕 (<i>Bombyx mori</i>) (孵化直後の幼 虫)	50 頭	食葉投与	1000 倍希釈液 を桑樹に 400~ 500L/10a 散布。 孵化直後 (掃立 て) から 3 齢終 了まで給与	散布 3 日後の桑 葉においても蚕 の死亡、経過の乱 れは認められな かった	長野県蚕業 試験場、南信 支場 (1989年)
		蚕 (<i>Bombyx mori</i>) (4 齢起蚕)	50 頭	食葉投与	1000 倍希釈液 を桑樹に 400~ 500L/10a 散布。 4 齢起蚕から上 簇まで給与	散布 3 日後の桑 葉においても蚕 の死亡、経過の乱 れは認められな かった	長野県蚕業 試験場、 南信支場 (1989年)
3	天敵昆虫等 影響試験 急性毒性 トルクロホスチル原体	ミヤコガブ リクニ (<i>Amblyseius californicus</i>) (第一若虫)	9~10 頭 3 反復	接触投与	0.2415mg/cm ² (2415g a. i./10a 相当)	補正死虫率 (72 時間後) 87.1%	茨城大学 農学部 (2001年)
4	天敵昆虫等 影響試験 急性毒性 トルクロホスチル原体	オンシツツヤコハチ (<i>Encarsia formosa</i>) (成虫)	13~18 頭 3 反復	接触投与	0.25mg/cm ² (2500g/10a)	補正死虫率 (3 日後) 61.2%	日本植物 防疫協会 研究所 (2001年)
5	天敵昆虫等 影響試験 急性毒性 トルクロホスチル原体	ミツクリクロマコハチ (<i>Trissolcus mitsukurii</i>) (成虫)	15~23 頭 3 反復	接触投与	2500g a. i./10a	補正死虫率 (1 日後) 100%	高知大学 農学部 (2001年)

(2) 鳥類に対する影響

資料 番号	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	LD50 (mg/kg)	観察され た影響等	試験機関 (報告年)
1 (GLP)	急性経口 毒性試験 トルクロスマル原体	マガモ (<i>Anas platyrhynchos</i>)	雌雄各 10 羽 (対照群： 各 5 羽)	強制 経口 投与	5000 mg/kg	LD50： >5000 mg/kg	なし	Huntingdon (1981 年)
2 (GLP)	急性経口 毒性試験 トルクロスマル原体	コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	雌雄各 10 羽 (対照群： 各 5 羽)	強制 経口 投与	5000 mg/kg	LD50： >5000 mg/kg	なし	Huntingdon (1982 年)

VII. 使用時安全上の注意、解毒等

1. 使用時安全上の注意事項

[トルクロホスメチル 75%水和剤 (グランサー水和剤)]

公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

[トルクロホスメチル 50%水和剤 (リゾレックス水和剤)]

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないように注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 使用の際は農薬用マスク、不浸透性手袋などを着用すること。
作業後はうがいをするとともに洗眼すること。
- (3) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後（少なくとも使用当日）に小児や使用に関係ない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- (4) 本剤で処理した種いもは食料や動物飼料として用いないこと。

[トルクロホスメチル 50%混合水和剤 (ソタールWDG)]

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して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し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。

[トルクロホスメチル 25%混合水和剤 (リゾレックスベフランフロアブル)]

- (1) 医薬外用劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 原液は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
また散布液も眼に対して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十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 散布の際は、防護マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

[トルクロホスメチル 5%粉剤 (リゾレックス粉剤)]

使用の際は農薬用マスク、不浸透性手袋などを着用すること。

[トルクロホスメチル 5%粒剤 (グランサー粒剤)]

通常の使用方法ではその該当がない。

2. 製造時、使用時等における事故例

現在までのところ、特に報告例はない。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

A. 原体を用いた毒性試験成績

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 ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
1-1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀: 1000、2500、3750、5000	♂♀: 約5000	広島大学 (1978)	75	
			♂♀各10	経皮	♂♀: 1000、2500、5000	♂♀: > 5000			
			♂♀各10	腹腔内	♂♀: 1000、1500、2000、2500、3000、4000、5000	♂: 約5000 ♀: 4900			
			♂♀各10	皮下	♂♀: 1000、2000、3000、4000、5000	♂♀: > 5000			
		マウス	♂♀各10	経口	♂♀: 1000、1500、2000、3000、4000	♂: 3500 ♀: 3600			
			♂♀各10	経皮	♂♀: 1000、2500、5000	♂♀: > 5000			
			♂♀各10	腹腔内	♂♀: 100、250、500、650、845、1000、2000、3000	♂: 1070 ♀: 1260			
			♂♀各10	皮下	♂♀: 1000、2000、3000、4000、5000	♂♀: > 5000			
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸入	1350、3320 mg/m ³ 4時間全身暴露	♂♀: > 3320 mg/m ³	Huntingdon Research Centre Ltd. (1986)	80	
2-1	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	500 mg/皮膚 (1.5 インチ × 1.5 インチ)	刺激性なし	住友化学工業㈱ (1978)	82	
	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂3 (非洗眼) ♂5 (洗眼)	眼への適用	50 mg/眼	刺激性なし		84	
3-1	皮膚感作性 36日間観察 (Landsteiner-Draize 法)	モルモット	♂10	Landsteiner-Draize 法	1%、5%溶液で感作(皮内、初回0.05 mL、2~10回目0.1 mL) および惹起(皮内、0.05 mL)	皮膚感作性なし	住友化学工業㈱ (1980)	86	
3-2	皮膚感作性 惹起後72時間観察 (Buehler 法)	モルモット	♀10	Buehler 法	50%溶液 (0.5 mL) で感作(経皮、9回) および惹起(経皮)	皮膚感作性なし	Huntingdon Research Centre Ltd. (1985)	88	
3-3 (GLP)	皮膚感作性 24日間観察 (Maximization 法)	モルモット	♀20	Maximization 法	5%溶液で一次感作(皮内)、25%溶液で二次感作(経皮)、10%溶液で惹起(経皮)	中等度の皮膚感作性あり	住友化学工業㈱ (2001)	90	
4	急性神経毒性	急性経口投与試験および亜急性神経毒性試験で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められていないことから、試験省略							93
5	急性遅発性神経毒性	ニワトリ	♀10	経口	8000 mg/kg 3週間隔で2回	陰性	住友化学工業㈱ (1982)	96	

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 ₅₀ 値 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
6-1	亜急性毒性 1ヵ月	ラット	♂♀ 各 10	飼料 混入	0、200、1000、5000 および 20000 ppm	♂: 79 ♀: 88 (1000 ppm)	Huntingdon Research Centre Ltd. (1982)	102
6-2 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂♀ 各 12	飼料 混入	♂♀: 0、100、1000、 10000ppm	♂: 66.1 ♀: 71.0 (1000 ppm)	住友化学 工業㈱ (1990)	112
6-3	亜急性毒性 6ヵ月	ラット	♂♀ 各 15	飼料 混入	♂♀: 0、300、1000、 3000、10000ppm	♂: 165.9 (3000 ppm) ♀: 65.9 (1000 ppm)	名古屋市立 大学 住友化学 工業㈱ (1978)	122
6-4	亜急性毒性 6ヵ月	イヌ	♂♀ 各 6	飼料 混入	♂♀: 0、200、600、 2000ppm	♂: 23.5 ♀: 20.8 (600 ppm)	Hazleton Laboratories America (1979)	131
7 (GLP)	反復経口投与 神経毒性	ラット	♂♀ 各 12 (衛星群 各 15)	飼料 混入	0、300、1800、 10000ppm	♂: 122.3 ♀: 135.8 (1800 ppm)	Central Toxicology Laboratory (2007)	142
8-1	慢性毒性・発癌性 雄 122週間 雌 129週間	ラット	♂♀ 各 65	飼料 混入	0、100、300、 1000ppm	♂: 41.6 ♀: 48.6 (1000ppm)	Hazleton Laboratories America (1982)	150
8-2	慢性毒性 24ヵ月(コリンエ ステラーゼ活性)	ラット	♂♀ 各 30	飼料 混入	0、100、300、 1000ppm	♂: 41.5 ♀: 49.4 (1000ppm)	Hazleton Laboratories America (1984)	184
8-3	慢性毒性・発癌性 24ヵ月	マウス	♂♀ 各 50	飼料 混入	0、10、50、250、 1000ppm	♂: 6.45 ♀: 6.86 (50 ppm)	日本実験医学 研究所 (1983)	187
8-4 (GLP)	慢性毒性 52週間	イヌ	♂♀各 6	飼料 混入	0、80、400、2000ppm	♂: 11.39 ♀: 11.23 (400ppm)	Hazleton Laboratories America (1988)	210
9-1 (GLP)	繁殖性	ラット	♂♀ 各 30	飼料 混入	0、100、300、 1000 ppm	親動物・児動 物・繁殖性 (P: 雄 70.6、 雌 90.5、 F1: 雄 79.6、 雌 98.5、 F2: 雄 78.2、 雌 96.1) (1000 ppm)	Hazleton Laboratories America (1985)	223
9-2	繁殖性	ラット	♂♀ 各 10	飼料 混入	0、2500、5000、 10000 ppm	P: 雄<172.89、 雌<178.21、 F1: 雄<254.61、 雌<256.64 (<2500ppm) 繁殖性への 影響なし	DIMS 医科学研究所 (2005)	231

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 ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
9-3 (GLP)	催奇形性	ラット	♀30	経口	♀0、5、15、50	母動物：50 胎児：50 催奇性なし	Hazleton Laboratories America (1979)	241
9-4 (GLP)	催奇形性	ラット	♀23	経口	♀0、100、300、1000	母動物：300 胎児：300 催奇性なし	Hazleton Laboratories America (1987)	244
9-5 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀13~17	経口	♀0、300、1000、3000	母動物：300 胎児：3000 催奇性なし	(株) 実医研 (1982、1991)	249
10-1	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株 大腸菌：WP2 <i>hcr</i> 株		in vitro	(±S9) 10、50、100、500、1000、5000 µg/プレート 2 連制	陰性	(財) 残留農薬研究所 (1981)	253
10-2	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株		in vitro	(±S9) 10、100、500、1000、2000 µg/プレート 3 連制	陰性	住友化学工業(株) (1979)	255
10-3 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター 卵巣由来 CHO-K1 細胞		in vitro	(-S9) 10、20、40 µg/mL (18 時間及び 24 時間処理) (+S9) 37.5、75、150 µg/mL (2 時間処理後、16 時間及び 22 時間培養)	陰性	住友化学工業(株) (1990)	257
10-4	変異原性 (染色体異常)	マウス	♂6	腹腔内 1 回投与	6、24 時間処理：0、1000、2000、4000 48 時間処理：0、500、1000	陰性	住友化学工業(株) (1985)	259
10-1	変異原性 (DNA 修復)	枯草菌：H17、M45 株		in vitro	(-S9) 20、50、100、200、500、1000、2000、5000 µg/ディスク	陰性	(財) 残留農薬研究所 (1981)	261
10-2	変異原性 (DNA 修復)	枯草菌：H17、M45 株		in vitro	(-S9) 1、10、100、1000 µg/ディスク 3 連制	陰性	住友化学工業(株) (1979)	262
10-5	変異原性 (宿主経由)	マウス、ネズミチフス菌 G46 株	♂供試数不明	経口 1 回投与	0、870、1750	陰性	住友化学工業(株) (1979)	263
10-6 (GLP)	変異原性 (小核)	マウス	♂5	経口 1 回投与	0、500、1000、2000	陰性	(一財) 残留農薬研究所 (2013)	263-1
11-1	生体の機能に及ぼす影響	マウス、ウサギの中樞神経系に対する作用 マウスの一般状態 (♂0、125、250、500、1000 mg/kg) : 250 マウスの自発運動量 (♂0、125、250、500、1000 mg/kg) : 500 マウスの睡眠時間延長 (♂0、125、250、500) : 125 ウサギの体温 (♂0、125、250、500 mg/kg) : 影響なし ウサギの自然脳波 (♂0.25、0.5、1、2、4) : 0.25 (一過性の覚醒波) ウサギの脳波覚醒反応 (♂0.25、0.5、1、2、4) : 影響なし ウサギの脳波漸増反応 (♂0.25、0.5、1、2、4) : 影響なし ウサギの循環器系に対する作用 心電図に対する作用 (♂0.25、1、2、4) : 影響なし					京都大学 (1985)	264

資料 No. 欄のアンダーラインは、食品安全委員会未評価の試験成績を示す。

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 ₅₀ 値 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
11-2	生体の機能に及ぼす影響	モルモットの循環器系に対する作用 摘出心房に対する作用 ($10^{-9} \sim 10^{-4}M$) : $10^{-5}M$ モルモットの消化器系に対する作用 摘出回腸に対する作用 ($10^{-9} \sim 10^{-4}M$) : $10^{-6}M$ ウサギの血液に対する作用 赤血球に対する溶血作用 (♂0.02, 0.05, 0.10%) : 影響なし 血液の凝固時間に対する作用 (♂0.05, 0.10%) : 影響なし					住友化学工業 (株) (1985)	268
11-3	生体の機能に及ぼす影響	ウサギの呼吸、循環器系に対する作用 麻酔ウサギの呼吸、血圧 (0, 1, 2, 4) : 影響なし ラットの末梢神経系に対する作用 ラットの神経筋接合部 (摘出横隔膜神経筋) に及ぼす作用 ($10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL) : 影響なし					(株)野村生物 科学研究所 (1986)	271
12-1	反復投与免疫毒性 (予備試験)	マウス	♀8	飼料 混入	0, 100, 2000, 4500ppm 陽性対照群: シロアスファミド水和物 (CPS) を 20mg/kg の投与量で投与 22 日から 5 日間連続で強制経口投与 (投与液量 10mL/kg)	>749 (>4500 ppm) 免疫毒性なし	Huntingdon Life Sciences Ltd. (2010)	274- 1
12-2 (GLP)	反復投与免疫毒性	マウス	♀10	飼料 混入	0, 500, 1500, 4500ppm 陽性対照群: シロアスファミド水和物 (CPS) を 20mg/kg の投与量で投与 22 日から 5 日間連続で強制経口投与 (投与液量 10mL/kg)	>811 (>4500 ppm) 免疫毒性なし	Huntingdon Life Sciences Ltd. (2010)	274- 6

B. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

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 ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
混 1	急性毒性 14日間観察 原体混在物 :	マウス	♂10	経口	1000、2000	♂: > 2000	住友化学工業(株) (1979)	275
	急性毒性 14日間観察 原体混在物 :	マウス	♂10	経口	1000、2000	♂: > 2000		
混 2 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異) 原体混在物 :	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、 TA1537、1538株 大腸菌:WP2uvrA株		in vitro	ネズミチフス菌: (±S9) 5、10、50、100、 500、1000 µg/プレート 大腸菌: (±S9) 10、50、100、500、 1000、5000 µg/プレート 2連制	陰性	住友化学工業(株) (1985)	277
混 3 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異) 原体混在物 :	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538株 大腸菌:WP2uvrA株		in vitro	(-S9) 10、50、100、500、 1000、2000 µg/プレート (+S9) 10、50、100、500、 1000、5000 µg/プレート 2連制	陰性	住友化学工業(株) (1985)	279
代 1 (GLP)	急性毒性 14日間観察 代謝物: TMO	ラット	♂♀ 各5	経口	0、100、1000、1400、2000、 2700、3800	♂: 2330 ♀: 3200	住友化学工業(株) (1989)	281
代 2 (GLP)	急性毒性 14日間観察 代謝物: TMO	マウス	♂♀ 各5	経口	0、300、1000、1300、1700、 2200、2900	♂: 1340 ♀: 1470	住友化学工業(株) (1989)	283

C. 製剤を用いた試験成績

1. トルククロホスメチル 75%水和剤 (グランサー水和剤)

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 ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 各5	経口	0、2500、5000	♂♀: >5000	(株)ホリリサーチセンター (1988)	285
製 1-2 (GLP)			♂♀ 各5	経皮	0、1000、2000	♂♀: >2000	(株)ホリリサーチセンター (1988)	287
製 1-3 (GLP)		マウス	♂♀ 各5	経口	0、2500、5000	♂♀: >5000	(株)ホリリサーチセンター (1988)	289
製 1-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	500 mg/皮膚 (2.5 cm × 2.5 cm)	刺激性なし	(株)ホリリサーチセンター (1988)	290
製 1-5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6 (非洗眼) ♂3 (洗眼)	眼への適用	100 mg/眼	わずかな刺激性あり 洗眼効果あり	(株)ホリリサーチセンター (1988)	292
製 1-6 (GLP)	皮膚感作性 24日間観察 (Maximization法)	モルモット	♂20	Maximization法	5%懸濁液で一次感作(皮内)、25%懸濁液で二次感作(経皮)および惹起(経皮)	皮膚感作性なし	(株)ホリリサーチセンター (1988)	294

2. トルクロホスメチル 50%水和剤 (リゾレックス水和剤)

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 ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 2-1	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀ 各 10	経口	0、1000、2500、5000	♂♀：>5000	広島大学 (1981)	297
製 2-2			♂♀ 各 10	経皮	0、2500、5000	♂♀：>5000	広島大学 (1981)	298
製 2-3		マウス	♂♀ 各 10	経口	0、1000、2500、5000	♂♀：>5000	広島大学 (1981)	299
製 2-4			♂♀ 各 10	経皮	0、2500、5000	♂♀：>5000	広島大学 (1981)	300
製 2-5	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	吸入	1900 mg/m ³ 4 時間全身暴露	♂♀： > 1900 mg/m ³	Bio/dynamics (1981)	301
製 2-6	皮膚刺激性 7 日間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	500 mg/皮膚 (1 インチ × 1 インチ)	刺激性なし	住友化学工業(株) (1981)	303
	眼刺激性 7 日間観察	ウサギ	♂6 (非洗眼) ♂3 (洗眼)	眼への適用	100 mg/眼	軽度の刺激性あり 洗眼効果あり		306
製 2-7	皮膚感作性 36 日間観察 (Buehler 法)	モルモット	♂10	Buehler 法	検体 500 mg で感作 (経皮、10 回) および惹起 (経皮)	皮膚感作性なし	住友化学工業(株) (1981)	308

3. トルクロホスメチル 20%乳剤

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 ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 3-1	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀ 各 10	吸入	155、740、2280、5500 mg/m ³ 1 時間全身暴露	♂♀：> 5500 mg/m ³	住友化学工業(株) (1981)	310

4. トルクロホスメチル 10%粉剤

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 ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 4-1	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀ 各 10	経口	0、1000、2500、5000	♂♀：>5000	広島大学 (1981)	312
製 4-2			♂♀ 各 10	経皮	0、2500、5000	♂♀：>5000	広島大学 (1981)	313
製 4-3		マウス	♂♀ 各 10	経口	0、1000、2500、5000	♂♀：>5000	広島大学 (1981)	314
製 4-4			♂♀ 各 10	経皮	0、2500、5000	♂♀：>5000	広島大学 (1981)	315
製 4-5	皮膚刺激性 7 日間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼付	500 mg/皮膚 (1 インチ × 1 インチ)	刺激性なし	住友化学工業(株) (1981)	316
	眼刺激性 7 日間観察	ウサギ	♂6 (非洗眼) ♂3 (洗眼)	眼への適用	100 mg/眼	ごく軽度の刺激性あり 洗眼効果あり		319
製 4-6	皮膚感作性 36 日間観察 (Buehler 法)	モルモット	♂10	Buehler 法	検体 500 mg で感作 (経皮、10 回) および惹起 (経皮)	皮膚感作性なし	住友化学工業(株) (1981)	321

1. 急性毒性

(1) トルクロホスメチル原体のラットおよびマウスにおける急性毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：広島大学

報告書作成年：1978年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：SD系ラット、8週齢以上、体重（入荷時）：雄200～260 g、雌170～210 g、

1群雌雄各10匹、

dd系マウス、8週齢以上、体重（入荷時）：雄20～24 g、雌18～20 g、

1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：3～8濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：経口、皮下、腹腔内投与試験では検体をコーンオイルに溶解し、ラットでは5 mL/kg、マウスでは25 mL/kgを単回投与した。

経皮投与試験では固定台に固定後、動物の背部の被毛を剃毛し、その皮膚（ラット 30 cm²、マウス 3 cm²）へコーンオイルで懸濁した検体を10 mL/kgの割合で塗布し、24時間閉塞後、塗布部分を清拭した。いずれの試験においても投与前はラットおよびマウスを一晩絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死について14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

動物種	ラット
投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	1000、2500、3750、5000
LD50(mg/kg)	雄雌共 約5000
死亡開始 および終了時間	投与後1日から開始 投与後5日に終了
症状発現 および消失時間	投与後3時間から発現 投与後8日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 2500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 3750

動物種	マウス
投与方法	経口
投与量(mg/kg)	1000、1500、2000、3000、4000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄3500 (2760~4800) 雌3600 (2710~4790)
死亡開始 および終了時間	投与後1日から発現 投与後2日に終了
症状発現 および消失時間	投与後30分から発現 投与後4日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 1000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄1000 雌1500

動物種	ラット
投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	1000、2500、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

動物種	マウス
投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	1000、2500、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

動物種	ラット
投与方法	皮下
投与量(mg/kg)	1000、2000、3000、4000、5000
LD50(mg/kg)	雄雌共>5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

動物種	マウス
投与方法	皮下
投与量(mg/kg)	1000、2000、3000、4000、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	投与後1日以内から開始 投与後1日に終了
症状発現 および消失時間	投与後3時間から発現 投与後5日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 1000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄3000 雌4000

動物種	ラット
投与方法	腹腔内
投与量(mg/kg)	1000、1500、2000、2500、3000、4000、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄 約5000 雌 4900(3780~6010)
死亡開始 および終了時間	投与後2日から開始 投与後7日に終了
症状発現 および消失時間	投与後2時間に発現 投与後10日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 1500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 2000

動物種	マウス
投与方法	腹腔内
投与量(mg/kg)	100、250、500、650、845、1000、2000、 3000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄1070 (932~1200) 雌1260 (930~1600)
死亡開始 および終了時間	投与後1日から開始 投与後4日に終了
症状発現 および消失時間	投与後2時間から発現 投与後7日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 845

ラット、マウスとも自発運動減少、呼吸不規則、呼吸困難、立毛、尿失禁、後肢あるいは全身性の歩行失調が経口、皮下(マウスのみ)、腹腔内投与で認められた。経皮投与では特記すべき中毒症状、死亡例は認められなかった。症状の程度に性差はなかったが、経口、皮下および腹腔内投与でマウスはラットと比較してやや感受性が高かった。

剖検所見ではラット、マウスとも皮下投与部位に肉芽組織の形成と油状物質の残存が両方または一方で認められた。経口、腹腔内、経皮投与では異常は認められなかった。

(2) トルクロホスメチル原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-2)

試験機関：Huntingdon Research Centre Ltd.

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、7～10週齢、体重；雄 199～216g、雌 194～223g、
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

曝露方法：検体を乳鉢と乳棒で微粉化して、粉末噴射装置を用いて噴射したダスト中に動物を4時間全身曝露した。尚、対照群としては空気のみを4時間曝露した。

曝露条件；

実際濃度 (mg/m ³)	1350	3320
粒子系分布 (%)	54	50
< 5.5 (μm)	約52	
チャンバー容積 (L)	130	
チャンバー内通気量 (L/分)	25	
曝露条件	ダスト 4時間 全身曝露	

観察・検査項目：曝露中は連続的に、曝露後は14日間少なくとも1日2回、中毒症状と生死を観察した。体重、摂餌量および摂水量については曝露開始5日前より毎日測定した。観察期間終了時に生存していた全動物について剖検を行ない、肺重量を測定した。また、肺、肝臓および腎臓について病理組織学的検査を実施した。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度(実際濃度(mg/m ³))	0、1350、3320
LC50(mg/m ³)	雄雌共 > 3320
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	曝露開始直後から発現 曝露後11日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/m ³)	全ての投与量で症状が発現した。
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度(mg/m ³)	雄雌共 3320

中毒症状として、検体曝露群の全例において、曝露中に閉眼、異常な姿勢および呼吸異常が観察された。曝露終了直後には異常な呼吸パターンが認められたが、翌日には消失した。尚、曝露後1日に頭部に褐色の汚れが、曝露後2日まで被毛に検体付着が、曝露後10日まで高濃度群の雄で尾部にろうが付着したような光沢が認められた以外、特記すべき症状は観察されなかった。

体重については、検体曝露群で軽微な体重の減少あるいは増加抑制が、曝露後3日間観察された。しかしながら、その後の体重増加は対照群と同等であった。

摂餌量は、検体曝露群で曝露後3日まで僅かに減少したが、その後は対照群と同等であった。

摂水量については、最高濃度群の雌において曝露後1日で僅かに増加した以外は影響は認められなかった。肺重量(対体重比)は正常の範囲内であり、剖検および病理組織学的検査においても特記すべき変化は観察されなかった。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) トルクロホスメチル原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1978年

検体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：日本白色種雄ウサギ、購入時体重 2.2~2.8 kg、一群 6 匹

観察期間：7 日間

投与方法：米国 Federal register (1972) に述べられた方法に準拠し試験を実施した。動物の背部を刈毛し、領域の半分 (1.5 インチ四方) に「#」型の傷をつけた。ワセリンを塗布したリント布 (1.5 インチ四方) 上に検体 500 mg を置き、皮膚の有傷および無傷部位の各々に 4 時間閉塞貼付した。

観察項目：適用の 4、24、48、72 時間および 7 日後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。4、24 および 48 時間後の皮膚反応から一次刺激率を計算した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

紅斑、痂皮および浮腫のようないずれの刺激反応も生じなかった。一次刺激率は 0.0 であった。

以上の結果から、トルクロホスメチル原体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと結論した。

適用部位	動物番号	項目	最高 評点	曝露後時間				
				4時間	24時間	48時間	72時間	7日
無傷皮膚	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	
有傷皮膚	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	
合計*	紅斑・痂皮	48	0	0	0	0	0	
	浮腫	48	0	0	0	0	0	
平均*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	0	

* 無傷皮膚と有傷皮膚を合わせた合計および平均

(2) トルクロホスメチル原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1978年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：日本白色種雄ウサギ、購入時体重 2.2~2.8 kg、
非洗眼群；一群 3 匹、洗眼群；一群 5 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体 50 mg を左眼に適用し、他方の眼はそのまま対照とした。洗眼群は 5 分後に、非洗眼群は 24 時間後に洗眼した。

観察項目：適用の 1、24、48、72 時間および 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、米国 Federal register (1972) に述べられた方法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

項目		最高 評点	適用後時間						
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	4	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	4	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	4	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
合計		39	0	0	0	0	0		
平均		13	0	0	0	0	0		
洗眼群 (5匹平均)	角膜	4	0	0	0	0	0		
	虹彩	2	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
	合計		13	0	0	0	0	0	

洗眼群：適用の5分後に洗眼した。

非洗眼群：適用の24時間後に洗眼した。

角膜、虹彩および結膜のいずれにおいても充血、腫脹、混濁、潰瘍などの刺激反応はみられなかった。

以上の結果から、トルクロホスメチル原体はウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないと結論した。

3. 皮膚感作性

(1) トルクロホスメチル原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1980年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：Hartley系雄モルモット、購入時体重240～280g、一群10匹

観察期間：感作開始後36日間

試験操作：[Landsteiner-Draize法]

投与量設定根拠：

感作；背部を刈毛し、検体の1%または5%コーンオイル溶液0.1mL（但し、最初の投与だけは0.05mL）を2～3日の間隔で1週間に3回合計10回、皮内投与した。一方、陽性対照群には、2,4-ジニトロクロロベンゼン（DNCB）の0.05%コーンオイル溶液を隔日で3回皮内投与して感作した。

惹起；最終感作の2週間後に、感作と同じ濃度の検体のコーンオイル溶液0.05mLを感作とは別の場所に皮内投与した。対照として感作を行っていない動物も同じ方法で惹起処置を行った。陽性対照にはDNCBの0.05%コーンオイル溶液0.05mLを皮内投与した。

観察項目：惹起24時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

結果：観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次表に示す。

	群		供試動物数	感作反応動物数					陽性率 (%)
				皮膚反応 ^{a)}				計	
	感作	惹起		—	±	+	++		
検体	1%検体	1%検体	10	8	2*	0	0	0	0
	無処理	1%検体	10	9	1*	0	0	0	0
	5%検体	5%検体	10	7	3*	0	0	0	0
	無処理	5%検体	10	9	1*	0	0	0	0
陽性対照	0.05%DNCB	0.05%DNCB	10	0	1	9	0	10	100
	無処理	0.05%DNCB	10	10	0	0	0	0	0

a) — ; 変化なし

± ; 軽度の紅斑および/あるいは浮腫

+

++ ; 強度の紅斑および/あるいは浮腫

* 検体の一次刺激性あるいは皮内投与による機械的刺激性によって誘発された反応と考えられるため、陽性反応とみなさず

検体の1%あるいは5%溶液感作群2~3匹において、軽度の紅斑が検体の注射部位で観察された。これと同様の反応は非感作群にも各1匹観察された。感作群と非感作群の間の紅斑の頻度に、統計学的に有意な差 (χ^2 検定) はなかった。この反応は検体の一次刺激性あるいは皮内投与による機械的刺激性によって誘発されたものと考えられる。一方、陽性対照群においては、中等度の紅斑および、あるいは浮腫が観察された。

以上の結果から、トルクロホスメチル原体の皮膚感作性は陰性であると結論した。

(2) トルクロホスメチル原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-2)

試験機関：Huntingdon Research Centre Ltd.

報告書作成年：1985年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：Hartley/Dunkin 系雌モルモット、週齢 報告書に記載なし、体重 409~480 g、
一群 10 匹

観察期間：惹起後 72 時間

試験操作：[Buehler 法 (変法)]

投与量設定根拠；

感作；左肩部を刈毛し、検体の 50% (w/w) アセトン溶液約 0.5 mL をガーゼパッチ (2 cm 四方) に含ませて、約 6 時間閉塞貼付した。この操作を週 3 回、3 週間行い、合計 9 回適用した。対照群には検体を除いて、検体処理群と同様の処置を行った。

惹起；最終感作の 2 週間後に、感作と同様の方法で、刈毛した右腹側部に検体の 50% (w/w) アセトン溶液約 0.5 mL をガーゼパッチ (2 cm 四方) に含ませて、約 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：各感作 (貼付除去) 直後および約 24 時間後、惹起 (貼付除去) の 24、48 および 72 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Draize の判定基準に従って採点して評価した。

結果：惹起後の各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数															陽性率 (%)						
					24 時間後					48 時間後					72 時間後					24 時間	48 時間	72 時間	合計			
					皮膚反応 評点					皮膚反応 評点					皮膚反応 評点											
					0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	0	1	2					3	4	計
検体	50% 検体	50% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0
対照	溶媒	50% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0

検体処理群および対照群のいずれの動物においても、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、トルクロホスメチル原体の皮膚感作性は陰性であると判断した。

(3) トルクロホスメチル原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：Hartley 系雌モルモット、5 週齢、体重 352.5~456.1 g、
一群 5、10 あるいは 20 匹

観察期間：惹起後 72 時間

試験操作：[Maximization 法]

投与量設定根拠；

感作；一次感作（皮内）

肩甲部を刈毛し、正中線の両側にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内注射（0.1 mL/箇所）を行った。

上 部：FCA と蒸留水の 1:1 (v/v) 混合物

中央部：検体の 5%コーンオイル溶液あるいは α -Hexylcinnamaldehyde (HCA) の 5%コーンオイル溶液

下 部：FCA と蒸留水の 1:1 (v/v) 混合物で調製した 5%検体液あるいは同混合物で調製した 5%HCA 液

対照群（検体非感作群および HCA 非感作群）には投与液に検体あるいは HCA を含まないことを除き、上記と同様に処置した。

二次感作（経皮）

一次感作の1週間後、肩甲部に検体の25%アセトン溶液、あるいはHCA原液をそれぞれ0.4 mLずつ含ませたリント布（2 cm × 4 cm）を48時間閉塞貼付した。対照群にはアセトンを含ませたリント布（検体非感作群）あるいはリント布のみ（HCA非感作群）を用いて同様に処置した。

惹起；二次感作の2週間後、刈毛した右腹側部に、検体の10%アセトン溶液あるいはHCAの10%アセトン溶液をそれぞれ0.2 mLずつ含ませたリント布（2 cm 四方）を24時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去の24および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	変化なし
1	境界不明瞭（軽度）な反応を示す
2	境界明瞭（中等度）な反応を示す
3	強度な反応を示す

陽性反応（評点1～3）を示した動物の比率（陽性率）からMagnusson and Kligmanの判定基準に従って皮膚感作性の強さを評価した。

その他、全動物について、試験期間中、一般症状を毎日観察し、一次感作および最終観察の日に体重を測定した。

結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示す。

群	感作	惹起	供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数								陽性率 (%)				
					24 時間後				計	48 時間後				計	24 時間	48 時間	合計
					皮膚反応評点					皮膚反応評点							
					0	1	2	3	0	1	2	3					
検体	皮内： 5%検体	10% 検体	20	紅斑	13	5	2	0	7/20	13	5	2	0	7/20	35	35	35
	経皮： 25%検体			浮腫	16	3	1	0		15	3	2	0				
陽性対照	皮内： 溶媒 ^a	10% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0
	経皮： 溶媒 ^b			浮腫	10	0	0	0		10	0	0	0				
陽性対照	皮内： 5%HCA	10% HCA	5	紅斑	0	2	3	0	5/5	0	4	1	0	5/5	100	100	100
	経皮： 100%HCA			浮腫	1	3	1	0		1	3	1	0				
陽性対照	皮内： 溶媒 ^a	10% HCA	5	紅斑	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0	0
	経皮： —*			浮腫	5	0	0	0		5	0	0	0				

*：リント布のみ適用

溶媒^a：コーンオイル ^b：アセトン

検体感作群では軽度から中等度の紅斑が 7/20 例、軽度から中等度の浮腫が 5/20 例に認められたが、検体非感作群では全 10 例に紅斑あるいは浮腫のような皮膚反応は全く認められなかった。検体感作群の陽性率（感作率）は 35%であった。一方、陽性対照の HCA 感作群では軽度から中等度の紅斑が全例（5/5 例）、軽度から中等度の浮腫が 4/5 例に認められ、陽性率は 100%であった。HCA 非感作群には皮膚反応は認められなかった。

また、試験期間中、いずれの動物においても一般症状に異常は認められず、体重は順調な増加を示した。

以上の結果から、トルクロホスメチル原体は本試験条件下において、中等度の皮膚感作性があるものと結論した。

4. 急性神経毒性

トルクロホスメチル原体の急性神経毒性試験の省略理由

(資料 4)

トルクロホスメチル原体の急性神経毒性について、関連する試験結果から考察した。

1. ラットの急性経口毒性試験 (資料 1-1)

ラットの急性経口毒性試験における一般症状の観察において、致死量を下回る用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

試験における投与用量は、1000, 2500, 3750および5000 mg/kgであり、急性経口毒性試験の限界用量である2000 mg/kgを上回って用量が設定されている。結果として、5000 mg/kgにて死亡を、3750 mg/kgにて尿失禁、後肢あるいは全身性の歩行失調の発現等を認めているが、限界用量である2000 mg/kgを上回る2500 mg/kgにおいても、それらの症状発現を認めておらず、特異的な神経毒性はないと考えられる。

2. ラットの反復経口神経毒性試験 (資料 7)

ラットの反復経口神経毒性試験は、雌雄ラットに0、300、1800および10000 ppm (主群; 雄:20.6~735.7 mg/kg/day、雌 23.1~762.7 mg/kg/day、衛星群:雄:22.6~719.7 mg/kg/day、雌:24.3~817.5 mg/kg/day) の用量にて実施された。

一般状態では本剤に関連する所見は認められていない。体重では10000 ppm群の雌雄で対照群に比べて低値(最大差:雄17%、雌11%)が認められた。

以下のとおり、詳細な状態の観察および機能検査において神経毒性を示唆する所見は認められず、眼科学的検査、脳重量および神経病理組織学的検査においても本剤に関連すると考えられる所見は認められていない。また、投与2、5、9および14週目に実施された赤血球および脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の測定においても毒性学的意義のある変化は認められていない。

(1) 詳細な状態の観察

①外観、②体位、③姿勢、④自律神経機能、⑤歩行の異常、⑥動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、⑦神経系、⑧異常行動

10000 ppm群の雄1例で投与9週目のみに開脚反射の低下が認められたが、単発的な発現であったため本剤投与との関連はないものと考えられる。

したがって、上記観察項目に関して特異的な神経毒性を示唆する所見は認められていない。

(2) 機能検査

①着地開脚幅、②刺激に対する感覚運動反応、③握力、④自発運動量

10000 ppm群の雄で投与2週目に前肢握力の増加及び投与9週目にテイルフリック試験

における反射潜時の延長が、雌でも投与5週目に同様な潜時の延長が認められたが、他の時点では変化が認められず、他のパラメータにも変化が認められなかったことから本剤投与との関連はないものと考えられる。

また、10000 ppm 群の雄で投与14週目に自発運動量の低下が認められたが、対照群の雄での運動量が高値であったためであり、本剤との関連はないものと考えられる。

従って、上記観察項目に関して特異的神経毒性を示唆する変化は認められていない。

(3) 病理組織学的検査

①脳、②脊髄、③眼球及びその付属器、④末梢神経（脛骨神経・坐骨神経）、⑤脊髄神経根・神経節、⑥腓腹筋

10000 ppm 群の雌雄において近位脛骨神経の軽微な変性/脱髄の発現頻度に増加が認められたが、程度が軽微であること、他の神経（遠位脛骨神経または近位坐骨神経）に影響が認められていないこと、ならびに背景データと差がないことから、本剤投与との関連はないものと考えられる。

(4) その他検査

①脳重量

主群では変化は認められていない。

衛星群では10000 ppm 群の雄で投与14週目及び雌で投与9週目に脳重量の低値が認められたが、雄では体重の低値に起因するものであり、雌では投与後9週のみに認められた変化であり測定時点間に一貫性がないことから当剤投与との関連はないと考えられる。

②眼科学的検査

眼科学的検査において異常所見はない。

③アセチルコリンエステラーゼ活性

脳コリンエステラーゼは10000 ppm 群の雌雄（雄：投与5週目、雌：投与2および14週目）及び1800 ppm 群の雌（投与14週目）において対照群と比べて有意に低下した。

赤血球コリンエステラーゼは10000 ppm 群の雌雄（雄：投与5、9及び14週目、雌：投与9及び14週目）、1800 ppm 群の雌雄（投与14週目）及び300 ppm 群の雌（投与14週目）において対照群と比べて有意に低下した。

これら脳および赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下は対照群との差が20%未満とわずかであること、一般状態、詳細な症状観察および機能検査において投与に関連する変化が認められなかったことから毒性学的意義はないと考えられる。

3. 考察・結論

ラットの急性経口毒性試験およびラットの反復経口神経毒性試験で致死量を下回る用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はないことから、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。このことから、トルクロホスメチル原体の急性神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

5. 急性遅発性神経毒性

トルクロホスメチル原体のニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1982年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：白色レグホーン種ニワトリ雌、12～18ヶ月齢、投与開始時体重；1.68～2.35 kg
(平均 1.97 kg)、1群10羽

観察期間：6週間 (1979年10月3日～11月14日)

投与方法：コーンオイルに溶解した検体8000 mg/kg (技術的に投与可能な最大量)を3週間隔で2回、経口投与した。陽性対照として、コーンオイルに溶解したTri-ortho-cresyl phosphate (TOCP) 500 mg/kgを投与した。

観察・検査項目：6週間の観察期間中、一般状態と生死を毎日確認し、脚弱等の脚異常については休日を除き毎日発現回数を計測した。体重および摂餌量については週2回の割合で測定した。最終屠殺及び切迫屠殺例については屠殺直前に、死亡例については死亡を発見した時点で体重を測定した。

また、血漿コリンエステラーゼ活性を第1回目投与前日、投与後1、8および21日目の計4回測定した。

6週間の観察を終了した動物および観察期間に死亡を予想し得る動物については、炭酸ガスの吸入によって失神させ、すみやかに開腹、開胸し、下行大動脈および腕頭動脈の2方向より生理食塩水約2Lを注入灌流した。続いて10%中性ホルマリン生理食塩水約8Lで組織の灌流固定後、病理学的検査を行なった。

結 果：

一般状態及び死亡率；対照群を含めた全群に投与後1～5日間にわたり、自発運動の減少が認められたが、遅くとも投与後6日までは全群において回復した。

投与期間中、検体投与群では脚弱や脚麻痺等の症状は全く認められなかった。しかしながら、TOCP投与群では投与後12日頃より脚弱症状が認められ、経時的に悪化し、多くは脚麻痺にまで至った。なお、TOCP投与群は遅延性神経性症状が明らかなため、2回目の投与は行わなかった。表1に脚弱症状の発現数を示す。

死亡例はトルクロホスメチル投与群では認められなかった。TOCP投与群では全動物が上述の脚麻痺症状を呈した後、切迫屠殺した。

体重変化；対照群に比し、検体投与群は統計学的な有意差はなかった。TOCP投与群は体重が減少し特に脚麻痺症状出現後 (投与後16日以降) は顕著な低下が認められた。

摂餌量；検体投与群は対照群に比し、試験期間中一貫して低値を示した。
摂餌量を次表に示す。

検体	トルコロスマチル原体	TOCP	
投与量	8000 mg/kg	500 mg/kg	
測定時期	0-2 日	55	70
	2-6 日	↓48	↓58
	6-9 日	81	98
	9-13 日	76	90
	13-16 日	↓66	71
	16-20 日	↓62	↓44
	20-23 日	67	63 ^{a)}
	23-27 日	↓61	52 ^{b)}
	27-30 日	82	63 ^{b)}
	30-34 日	84	53 ^{c)}
	34-37 日	↓63	— ^{d)}
	37-42 日	↓61	— ^{e)}

a)：測定動物数 7 羽、b)：測定動物数 5 羽、c)：測定動物数 1 羽、

d)：測定動物数 1 羽で摂餌量は 0g であった。

e)：全例死亡のため、測定せず。

Student's t 検定 ↑：P<0.05、↑↓：P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

血漿コリンエステラーゼ活性；

第1回投与後1日に42%の抑制が認められたが、8日には活性値は回復していた。

結果を下表に示す。

検査項目	検査時期 (日)	投与量 (mg/kg)
		雌：8,000 x 2
血漿コリン エステラーゼ活性	-1	109
	1*	↓ 58
	8	91
	21	128

Student's t 検定 ↓：P<0.05 *：試験動物数9匹

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

病理組織学的検査；組織の灌流固定後、脳、脊髄、坐骨、脛骨および腓骨神経を取り出し、浸漬固定後、染色処理を施し病理組織学的に検索した。

群別の神経組織の病理組織学的所見を表2に示す。

検体投与群の脊髄（頸、胸、腰仙髄）に、軸索変性（軸索の膨化、崩壊）や脱髄が散見されたが、それらは対照群と同程度の発生であった。さらに、坐骨、脛骨および腓骨神経では、これら変性変化の像は全く認められなかった。それに対して、陽性対照群では、これらの変性変化が、延髄から坐骨、脛骨および腓骨神経まで、高

頻度かつ重度に認められた。

検体を技術的に投与可能な限界である8000 mg/kg投与した場合、投与後に血漿コリンエステラーゼ活性が中等度に抑制されたが、臨床的には脚弱症状で代表される遅延性神経毒性症状は認められず、神経病理組織学的にも投与に起因すると考えられる軸索変性や脱髄などの変性像も認められなかった。

以上の結果から、本剤の急性遅発性神経毒性は陰性であると判断された。

表1 脚弱症状発現数

群	対照					検体 8000 mg/kg					TOCP 500 mg/kg				
	動物数 (羽)	10				10				10					
死亡数	0														
スコア*	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
投与後1日	10					10					10				
2	10					10					10				
5	10					10					10				
6	10					10					10				
8	10					10					10				
9	10					10					10				
10	10					10					10				
12	10					10					5	4	1		
13	10					10					4	5	1		
14	10					10					1	8	1		
15	10					10						6	4		
16	10					10						4	3	3	
19	10					10						1	5	1	3
20	10					10							4	3	3
21	10					10							4	2	2
22	10					10							4	2	2
23	10					10							3	2	
26	10					10								5	
27	10					10								5	
28	10					10								3	1
29	10					10								1	
30	10					10								1	
33	10					10									1
34	10					10									1
35	10					10									1
36	10					10									1
37	10					10									
40	10					10									
41	10					10									
42	10					10									

*スコア 0: 正常
 2: 僅かに脚弱
 4: 脚弱
 8: 歩行失調、平衡失調、脚弱による仰転
 12: 歩行不能、関節伸展、運動失調、完全なうつ伏せ、瀕死、非回復性所見

表 2 病理組織学的所見

群		対照		検体		陽性対照 (TOCP)	
投与量 (mg/kg)		0		8000		500	
検査動物数		10		10		10	
臓器	所見	グレード ^a	数 ^b	グレード ^a	数 ^b	グレード ^a	数 ^b
脳	所見なし	—	7	—	8	—	4
	ハトキシリン・エオジン染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	キューパー・パレの方法により染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	銀染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	軸索膨化	—	0	—	0	1.0	2
	血管周囲細胞浸潤	1.0	1	1.5	2	1.0	1
	リンパ球集簇	1.0	1	—	0	—	0
	空胞形成	—	0	1.0	1	1.0	1
	中心管の拡張	—	0	—	0	P	1
	神経周囲リンパ球浸潤	—	0	—	0	1.0	1
頸髄	所見なし	—	8	—	8	—	0
	ハトキシリン・エオジン染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	キューパー・パレの方法により染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	銀染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	脱髄	1.0	1	1.0	1	2.0	10
	軸索崩壊	—	0	—	0	1.3	9
	軸索膨化	1.0	1	1.0	2	2.1	10
	血管周囲細胞浸潤	—	0	—	0	1.0	1
	リンパ球浸潤	—	0	1.0	1	—	0
	神経周囲リンパ球浸潤	—	0	1.0	1	—	0
胸髄	所見なし	—	6	—	7	—	2
	ハトキシリン・エオジン染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	キューパー・パレの方法により染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	銀染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	脱髄	1.0	2	2.0	1	1.8	8
	軸索崩壊	—	0	2.0	1	1.0	3
	軸索膨化	1.0	2	2.0	2	1.5	9
	血管周囲細胞浸潤	1.0	1	—	0	—	0
	リンパ球浸潤	—	0	1.0	1	—	0
	シュワン細胞増殖	—	0	—	0	1.0	1

— : 該当なし、P : 存在 (present)

N : ハトキシリン・エオジン染色、キューパー・パレの方法で染色および銀染色された組織なし

a : 平均グレード=グレード合計/発生動物数、グレード1=軽微 (minimal)、
2=軽度 (mild)、3=中等度 (moderate)、4=高度 (marked)、5=重度 (severe)

b : 発生動物数 (発生頻度)

対照群との有意差検定は実施しなかった。

(つづく)

群		対照		検体		陽性対照 (TOCP)	
投与量 (mg/kg)		0		8000		500	
検査動物数		10		10		10	
臓器	所見	グレード ^a	数 ^b	グレード ^a	数 ^b	グレード ^a	数 ^b
腰 仙 髄	所見なし	—	7	—	9	—	5
	ハトキリン・エオジン染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	キューバー・バレーの方法により染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	銀染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	脱髄	—	0	2.0	1	1.2	4
	軸索崩壊	—	0	—	0	1.0	1
	軸索膨化	—	0	1.0	1	1.0	3
	シュワン細胞増殖	—	0	1.0	1	1.0	1
	神経変性	1.0	1	—	0	—	0
	血管周囲細胞浸潤	2.0	1	—	0	—	0
	リンパ球浸潤	—	0	—	0	1.0	3
坐 骨 神 経 ^c	所見なし	—	4	—	9	—	0
	ハトキリン・エオジン染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	キューバー・バレーの方法により染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	銀染色された組織なし	N	1	—	0	—	0
	脱髄	1.0	1	—	0	2.5	10
	軸索崩壊	—	0	—	0	1.7	10
	軸索膨化	—	0	—	0	1.0	6
	血管周囲細胞浸潤	1.0	2	—	0	1.0	1
	リンパ球浸潤	1.5	2	2.0	1	1.0	3
	神経周囲リンパ球浸潤	2.0	1	—	0	—	0
	偽好酸球浸潤	1.0	1	—	0	—	0
神経周囲偽好酸球浸潤	1.0	1	—	0	—	0	

— : 該当なし

N : ハトキリン・エオジン染色、キューバー・バレーの方法で染色および銀染色された組織なし

a : 平均グレード=グレード合計/発生動物数、グレード1=軽微 (minimal)、
2=軽度 (mild)、3=中等度 (moderate)、4=高度 (marked)、5=重度 (severe)

b : 発生動物数 (発生頻度)

c : 坐骨、脛骨および腓骨神経を観察した。

対照群との有意差検定は実施しなかった。

6. 亜急性毒性

(1) トルクロホスメチル原体のラットを用いた飼料混入投与による4週間反復経口投与毒性試験

(資料 6-1)

試験機関：Huntingdon Research Centre Ltd.

報告書作成年：1982年

検体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley系CDラット、1群雌雄各10匹、投与開始時6週齢

投与期間²⁾：雄；32日間（1982年2月4日～1982年3月8日または9日）

雌；34日間（1982年2月4日～1982年3月10日）

投与方法：検体を0、200、1000、5000および20000 ppmの濃度で飼料に混入し、雄は32日間、雌は34日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

投与量設定の根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を1日2回観察した。

検体投与に関連していると思われるまだらな脱毛が、20000 ppm群の雌6例に認められた。その他の所見は偶発性のもので、検体投与とは関係がないと考えられた。

20000 ppm群の雌1例を事故による傷害のため屠殺したが、肉眼的剖検では投与に関連した異常は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	20000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0	10*

*：事故による傷害のため屠殺1例

申請者注2)：投与期間は最初4週間としていたが、臨床検査を追加するため5週間に延長した。

体重変化；雌雄とも 1000 ppm 群以下では、投与期間を通じて対照群と変りなかったが、5000 ppm 群では投与開始後 1 週間は体重増加量が対照群よりやや低く、20000 ppm 群では投与期間を通じて体重増加量が減少した。

体重変化および体重増加を次表に示す。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		200	1000	5000	20000	200	1000	5000	20000	
体重変化	測定時期 (週)	0	107	107	104	105	102	102	102	99
		1	99	102	94	82	102	99	97	84
		2	99	100	94	79	102	101	99	90
		3	102	101	96	81	104	102	97	88
		4	105	104	98	81	108	103	99	88
		最終	103	104	97	78	104	100	97	82
0-4 週までの体重増加量		104	100	92	↓55	↑121	104	90	↓63	

対照群との有意差検定は Student の t 検定を行った。

↑: P<0.01、↓: P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

摂餌量および摂餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

20000 ppm 群雌雄で摂餌量および摂餌効率の低下が認められた他は特に差はなかった。

検体摂取量；投与期間中（1~4 週目）の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	1000	5000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	16.23	79.08	413.85	1635.35
	雌	17.82	88.28	451.77	1829.50

飲水量；試験期間中を通じ、毎日の飲水量を目測したが、投与に関連した差は認められなかったため、飲水量の測定は行わなかった。

血液学的検査；第 4 週に、対照群と 20000 ppm 群の全例を対象として、眼窩静脈洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

血球容積、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、総白血球数、白血球分類（好中球、好酸球、リンパ球、好塩基球、単球）、血小板数

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。

性別	雄
投与量 (ppm)	20000
平均赤血球ヘモグロビン濃度	↓98
総白血球数	↓84
白血球分類；リンパ球	↓85

対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。 ↑↓: $P < 0.05$
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学的検査；第 4 週に、対照群と 20000 ppm 群の全例を対象として、眼窩静脈洞から血液を採取して得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

血糖、総蛋白、アルブミン、グロブリン、尿素、クレアチニン、アルカリフォスファターゼ、グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、クロール、コレステロール

第 5 週には、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G) の検査を全群の雄、ナトリウム、カルシウム、無機リンおよびコレステロールを全群の雌雄について測定した。また、対照群と 20000 ppm 群の雄について電気泳動による血漿蛋白の分画を行った。

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。

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	200	1000	5000	20000	200	1000	5000	20000		
検査時期 (週)		5	5	5	4	5	5	5	5	4	5
総蛋白					↑107	↑↑106**	—	—	—		—
アルブミン					↑↑110	↑↑115**	—	—	—		—
グロブリン						↓↓90**	—	—	—		—
A/G					—	↑↑125**	—	—	—	—	—
クレアチニン	—	—	—	—	↓83	—	—	—	—		—
アルカリフォスファターゼ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	↓75	—
ナトリウム			↓99	↑101	↓99				↓↓98	↓99	↑101*
カルシウム	↓98		↓98	↑↑107							↑104*
無機リン								↑108**	↑↑114	↑↑114**	
コレステロール		↑125		↑↑213	↑↑216**					↑↑228	↑↑238**
電気泳動	総蛋白	—	—	—	—	↑106	—	—	—	—	—
	アルブミン	—	—	—	—	↑106	—	—	—	—	—
	β-グロブリン	—	—	—	—	↑114	—	—	—	—	—
	γ-グロブリン	—	—	—	—	↓↓50	—	—	—	—	—
	総グロブリン	—	—	—	—	↑106	—	—	—	—	—

対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。

↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01、↑↑↓↓: P < 0.001

第5週目には合わせて Williams の検定を行った。

*: P < 0.05、 **: P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

—: 検査実施せず

第4週の検査で対照群と比較して、20000 ppm 群雄で総蛋白、アルブミンおよびカルシウム値の上昇、20000 ppm 群雌雄でコレステロールの上昇とナトリウム値の軽度低下、20000 ppm 群雌で無機リンの軽度上昇が認められた。第5週の検査でも、20000 ppm 群雄での総蛋白、アルブミン値の上昇を確認した。グロブリン値は対照群より低く、別途行った電気泳動による総グロブリン測定結果と異なった。20000 ppm 群雌雄のコレステロール値はやはり高かった。200、1000 および 5000 ppm 群の総蛋白、コレステロール値は対照群と同程度であった。また、5000 ppm 以上の群の雌において無機リンの有意な高値が認められた。第5週における対照群と投与群のナトリウム値ならびにカルシウム値の測定成績は明らかな投与による変化を示すものとは考えられなかった。

また、第4週の検査において、20000 ppm 群雄で認められたクレアチニン、雌で認められたアルカリフォスファターゼの有意な変化は、投与による影響とは考えられ

なかった。⁴⁾

血中コリンエステラーゼ；第4週に対照群と20000 ppm群の全例、第5週には全群の全例を対象として、眼窩静脈洞から血液を採取し、血漿および赤血球コリンエステラーゼを測定した。

結果を表1に示す。

血漿コリンエステラーゼ；第4週および第5週の検査で20000 ppm群雌雄について低下を認めた。血漿コリンエステラーゼの低下は生物学的に意義のある変化ではないと考えられた。⁵⁾

赤血球コリンエステラーゼ；第5週の検査で200、5000および20000 ppm群の雌雄について低下を認めたが、いずれも生物学的に有意な変化とは考えられなかった。⁵⁾

脳コリンエステラーゼ；投与終了後、全動物を対象として、左脳（対照群雄5例についてのみ右脳）について、脳コリンエステラーゼを測定した。

結果を表1に示す。

脳コリンエステラーゼは、雄では全ての投与群で対照群よりも低く、雌でも5000 ppm群あるいは20000 ppm群で対照より低い値が得られた。20000 ppm群雄および5000 ppm以上の雌における低下は生物学的に有意な変化であると考えられた。⁵⁾

申請者注4)：

クレアチニンおよびアルカリフォスファターゼで認められた変化は、第4週の検査においてのみ認められたものであった。加えて、これらの項目については、低値を示す際に毒性学的意義は低いと考えられた。

申請者注5)：

FAO/WHO^{a)}の基準に従い、赤血球あるいは脳コリンエステラーゼ活性の統計学的に有意な20%以上の阻害を毒性学的に意義のある変化と判断した。

a) : Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

表1 血中及び脳コリンエステラーゼ

性別	雄					雌				
	200	1000	5000	20000		200	1000	5000	20000	
投与量 (ppm)	200	1000	5000	20000		200	1000	5000	20000	
検査時期 (週)	5	5	5	4	5	5	5	5	4	5
血漿コリンエステラーゼ				↓86	↓86*				↓↓50	↓↓61**
赤血球コリンエステラーゼ	↓90		↓↓82**		↓↓81**	↓89		↓↓81**		91**
脳コリンエステラーゼ	↓88**	↓↓82**	↓↓83**		↓↓69**			↓↓80**		↓↓79**

対照群との有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。

↑↓ : P < 0.05、↑↓↓ : P < 0.01、↓↓↓ : P < 0.001

第5週目には合わせて Williams の検定を行った。

* : P < 0.05、** : P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

眼科学的検査 ; 投与前、第 4 週に、対照群と 20000 ppm 群の全例の眼を倒像検眼法により検査した。

検体投与に関連すると考えられる異常はなかった。

臓器重量 ; 試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺、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。

性別		雄				雌			
		200	1000	5000	20000	200	1000	5000	20000
肝臓	絶対重量	103	99	101	103	101	103	107	↑115
	対体重比	100	94	104	↓↓127**	94	102	↑112*	↓↓139**
腎臓	絶対重量	↑109	↑114	↑111	↓91	↑108	96	↑108	↓92
	対体重比	106	↑109*	↑112**	↑112*	104	100	↑113**	109*
甲状腺	絶対重量	100	↑122	106	94	100	118	112	118
	対体重比	100	118	112	112	88	112	112	↑135**
脾臓	絶対重量	89	89	100	↓78	100	100	100	100
	対体重比	100	100	113	113	83	100	100	↑117*

対照群との有意差検定は、絶対重量については、Student の t 検定 (片側) を用いて、対体重比 (最終体重で補正) については、Student の t 検定および Williams の検定を用いて行った。

申請者注 : 絶対重量については申請者が統計検定を実施した。

Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05、↑↓↓ : P < 0.01、↓↓↓ : P < 0.001

Williams の検定 * : P < 0.05、** : P < 0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

絶対重量では 20000 ppm 群の雌で肝臓重量の増加、200、1000 および 5000 ppm 群の雄ならびに 200 および 5000 ppm 群の雌で腎臓重量の増加が認められた。また、20000 ppm 群の雌雄で腎臓重量の減少が認められた。⁷⁾その他、1000 ppm 群の雄では甲状腺重量の増加、20000 ppm 群の雄では脾臓重量の減少が認められた。⁷⁾

臓器重量を最終体重で補正した後、分析したところ、20000 ppm 群の雌雄および 5000 ppm 群雌において、肝臓重量(対体重比)の増加が認められた。また、1000、5000 および 20000 ppm 群の雄ならびに 5000 および 20000 ppm 群の雌において腎臓重量(対体重比)が増加していたが、病理組織学的変化は全く伴っていなかった。⁷⁾ また、最終体重で補正を行った甲状腺および脾臓重量(対体重比)において雌の 20000 ppm 群で有意な増加が認められた。⁷⁾

肉眼的病理検査；切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

20000 ppm 群雌で体毛の薄くなった動物の増加が、20000 ppm 群の雄で肝臓の大型化の増加が認められた。

その他の所見は、いずれも対照群にも認められている変化、あるいは用量相関性のない変化であり、検体投与とは無関係であると考えられた。⁸⁾

病理組織学的検査；全動物を対象として以下の組織を保存した。

副腎、大動脈、脳(延髄、小脳、大脳皮質)、盲腸、十二指腸、眼、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓(全肝葉)、肺(全肺葉と気管支幹)、リンパ節(頸部、腸間膜)、乳腺、結腸中間部、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄(少なくとも3部位)、脾臓、胸骨(骨と骨髄)、胃(腺部と非

申請者注 7)：

[腎臓]

200 ppm 群以上の雄あるいは雌で認められた絶対重量/対体重比の変化は、病理組織学的検査で影響が認められなかったことやその他関連パラメーターに変化が認められないことから毒性学的意義のない変化と考えられた。

[甲状腺]

1000 ppm 群の雄で認められた甲状腺の絶対重量の増加は、用量相関性が認められなかったことから検体投与による影響ではないと判断した。20000 ppm 群の雌で認められた甲状腺の対体重比の高値は、検体投与による影響と考えられた。

[脾臓]

20000 ppm 群の雌で相対脾臓重量の増加が 20000 ppm 群の雄で脾臓の絶対重量の減少が認められたが、病理組織学的検査において検体投与による影響が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と判断した。

申請者注 8)：

雄の 20000 ppm 群の肝臓の大型化について、報告書では投与による影響とはしていないが、臓器重量および病理組織学的検査で影響が認められていることから、投与による変化と判断した。

腺部)、精巣、胸腺(存在時のみ)甲状腺(上皮小体含む)脛骨神経、舌、気管、膀胱、子宮(頸管含む)、肉眼的異常部位

対照群および 20000 ppm 群の全例の腎臓、脾臓、頸部リンパ節、心臓および肺について、また、全用量群の全例の肝臓について病理標本を作成し、検鏡した。

その結果、下表に示す通り、検体投与に関連した変化として、最終屠殺例の 20000 ppm 群雄 10 例中 7 例、雌 9 例全例において肝細胞肥大が認められた。

雄 7 例のうち 6 例に認められた肝細胞肥大は、び漫性変化であったが、1 例は小葉中心部および中間部の肝細胞に集中していた。また、雌に認められた肝細胞肥大は、2 例でび漫性、1 例で小葉中心部と中間部に集中、6 例で小葉中心部に集中していた。一方、対照群あるいは他の検体投与群では肝細胞肥大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病理組織変化

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	200	1000	5000	20000	0	200	1000	5000	20000
所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9*
空胞形成	7	5	1 ^{##}	1 ^{##}	0 ^{##}	0	0	0	0	0	0
肝細胞肥大	0	0	0	0	7 ^{##}	0	0	0	0	0	9 ^{##}
肝細胞脂質沈着	0	0	0	0	2	4	0 [#]	0 [#]	0 [#]	0 [#]	0 [#]

*: 事故による傷害のため屠殺 1 例

申請者注: 申請者が Fisher の直接確率検定(片側)を用いて統計検定を実施した。

P<0.05, ##P<0.01

その他、認められた変化はいずれも偶発的な変化であり、毒性学的には意味のない変化であると考えられた。⁹⁾

申請者注 9):

肝臓において雄の 1000 ppm 以上の群で空胞形成の、雌の全投与群で肝細胞脂質沈着の有意な減少が認められた。しかしながらこれらの変化は、臓器重量やコレステロールなどの関連する血液生化学的検査値が変動していない用量からの反応であることから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

以上の結果から、トルクロホスメチル原体のラットに対する混餌投与による 4 週間反復経口投与毒性試験における影響として、5000 ppm 以上の群雌雄における体重増加量低下、20000 ppm 群雌雄における摂餌量および摂餌効率の低下、20000 ppm 群雌雄および 5000 ppm 群雌における血液生化学的検査パラメーターの変化、20000 ppm 群雌雄および 5000 ppm 群雌における脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。また、臓器重量では、20000 ppm 群雌雄および 5000 ppm 群雌における肝重量増加、20000 ppm 群雌における甲状腺重量の増加が認められ、病理組織学的検査の結果、20000 ppm 群雌雄における肝細胞肥大などが認められた。

従って、本試験におけるトルクロホスメチル原体の無毒性量は雌雄 1000 ppm (雄 79 mg/kg/day、雌 88 mg/kg/day)、最小中毒量は雌雄 5000 ppm (雄 414 mg/kg/day、雌 452 mg/kg/day)、確実中毒量は雌雄 20000 ppm (雄 1635 mg/kg/day、雌 1830 mg/kg/day) であると判断される。

表 2 病理組織学的所見

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	20000	0	200	1000	5000	20000	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9*
	肺	肺炎	4	—	—	—	4	5	—	—	—	—	4
		線維症	0	—	—	—	0	1	—	—	—	—	0
		細気管支炎	6	—	—	—	7	2	—	—	—	—	4
		び慢性うっ血	1	—	—	—	2	0	—	—	—	—	0
		肺動脈内膜石灰沈着	3	—	—	—	0	1	—	—	—	—	0
		胸膜下浮腫巣	0	—	—	—	2	0	—	—	—	—	1
		リンパ球集合	10	—	—	—	7	6	—	—	—	—	7
	肝臓	空胞形成	7	5	1 [#]	1 [#]	0 [#]	0	0	0	0	0	0
		肝細胞肥大	0	0	0	0	7 [#]	0	0	0	0	0	9 [#]
		肝細胞脂質沈着	0	0	0	0	2	4	0 [#]	0 [#]	0 [#]	0 [#]	0 [#]
		単核球浸潤巣	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	頸部リンパ節	反応性過形成	1	—	—	—	0	0	—	—	—	—	1
	腎臓	皮質尿管好塩基性変化	1	—	—	—	0	1	—	—	—	—	1

— : 検査実施せず

* : 事故による傷害のため屠殺1例

申請者注 : 申請者が Fisher の直接確率検定 (片側) を用いて統計検定を実施した。

P<0.05, ## P<0.01