

(2) トルクロホスメチル原体のラットを用いた飼料混入による90日間反復経口投与毒性試験
(資料 6-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：Crj：CD(SD)系ラット、1群雌雄各12匹、投与開始時約5週齢、

投与開始時体重；雄 134～157 g、雌 111～133 g

投与期間：雄；91日間（1989年12月6日～1990年3月7日）

雌；90日間（1989年12月6日～1990年3月6日）

投与方法：検体を0、100、1000及び10000 ppmの濃度で飼料に混入し、少なくとも90日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態を1日1回、生死を1日2回（但し、週末及び休日は1日1回）観察した。

脱毛が10000 ppm群の雄1例において投与後2～8日、10000 ppm群の雌2～3例において投与後2～12日に観察された。この所見はおそらく検体投与に関連したものと考えられた。その他の所見は、偶発的で、検体投与と関連性のないものと考えられた。投与期間中を通して、いずれの群においても死亡は認められなかった。

体重変化；投与開始日、投与後2日、その後は週1回、そして、剖検前に全動物の体重を測定した。

10000 ppm群の雌雄において、対照群と比較して、投与期間中を通して平均体重の有意な低値が認められた。また、10000 ppm群の雌雄では体重増加量の低値が認められた（特に第1週）。100あるいは1000 ppm群の体重増加量に対照群と差はなかった。体重変化および体重増加を次表に示す。

性別		体重					
		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1000	10000	100	1000	10000
測定 時期 (日)	1	100	100	99	100	99	100
	3	101	101	↓87	100	99	↓89
	9	100	102	↓78	101	98	↓86
	16	99	101	↓77	101	98	↓88
	23	98	100	↓78	99	97	↓87
	31	99	101	↓79	101	98	↓88
	37	99	101	↓79	100	98	↓86
	45	98	100	↓78	100	98	↓85
	51	97	99	↓79	100	97	↓85
	58	97	99	↓79	100	97	↓85
	65	98	100	↓79	100	98	↓86
	73	98	99	↓80	101	96	↓85
	79	99	100	↓80	101	97	↓86
	86	99	99	↓81	100	96	↓85
	91	99	100	↓81	100	96	↓85

対照群との有意差検定は最小有意差(LSD)法を用いて行った。

↓: 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。

性別		体重増加量					
		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1000	10000	100	1000	10000
測定 時期 (日)	1-3日	106	112	↓-	100	91	↓-
	3-9日	96	106	↓52	104	96	↓76
	9-16日	94	95	↓73	105	100	100
	16-23日	95	98	↓83	88	82	76
	23-31日	104	104	↓85	121	111	95
	31-37日	97	103	77	87	87	60
	37-45日	88	84	↓75	88	94	75
	45-51日	89	89	89	150	117	100
	51-58日	100	90	80	89	78	78
	58-65日	114	107	86	140	160	120
	65-73日	107	107	107	100	↓50	↓50
	73-79日	150	150	117	-	-	-
	79-86日	80	80	100	60	60	60
	86-91日	150	150	150	120	100	60
	総増加量		99	100	↓75	101	94

対照群との有意差検定は最小有意差(LSD)法を用いて行った。

↓: 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。

-: 対照群の値が0であることから算出不可能

↓↓: 有意差があり計算値がマイナスの値のもの

摂餌量；投与期間中、週1回摂餌量を測定した。

10000 ppm群の雌雄において、投与期間中を通して（特に第1週）、摂餌量の低値が認められた。1000 ppm群の雌において、第1週のみならずかではあるが統計学的に有意な摂餌量の低値が認められた。¹⁾ その他の群では、摂餌量に検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量を次表に示す。

性別	雄			雌			
	100	1000	10000	100	1000	10000	
投与量 (ppm)							
測定 時期 (週)	1	100	100	↓67	100	↓93	↓64
	2	95	100	↓77	94	94	↓81
	3	96	100	↓75	100	100	↓87
	4	96	100	↓80	100	100	↓88
	5	96	100	↓81	100	94	↓83
	6	100	104	↓83	100	100	↓88
	7	96	104	↓83	94	94	↓82
	8	↓92	100	↓84	106	94	94
	9	96	100	↓83	100	94	↓88
	10	100	100	↓83	100	100	↓88
	11	100	104	↓88	100	100	↓81
	12	100	100	↓83	107	93	↓93
	13	96	96	↓83	100	93	87

対照群との有意差検定は最小有意差(LSD)法を用いて行った。

↓: 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。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.46	66.1	653
	雌	7.13	71.0	696

摂水量；投与期間中、週1回摂水量を測定した。

10000 ppm群の雌雄において、投与期間中を通して（特に第1週）、摂水量の低値が認められた。その他の投与群では対照群と比較して、摂水量に一貫性のある変化は認められなかった。

申請者注 1) :

1000 ppm群の雌において認められた摂餌量の有意な低値は、体重増加量への影響がない程度のものであり、加えて第一週のみ認められた変化であることから、毒性学的意義はないものと判断した。

血液学的検査；剖検日に、全動物を対象として、腹大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、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)、網状赤血球 (比率、数)、白血球数、好中球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン

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		
	100	1000	10000	100	1000	10000
投与量 (ppm)	100	1000	10000	100	1000	10000
PT	97	101	100	100	99	↓ 98
APTT	100	100	↑109	99	99	103
ヘモグロビン量	101	102	99	100	102	↓ 97
MCH	100	101	100	102	101	↓ 97
MCHC	99	100	↓ 99	100	99	99
白血球数	108	90	93	93	110	↑128
リンパ球数	105	88	92	90	108	↑132
単球数	↑164	118	100	86	100	114
好酸球数	↑160	110	90	100	100	114

対照群との有意差検定は最小有意差 (LSD) 法を用いて行った。

↑↓ : 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。

10000 ppm群の雄において、APTTのわずかな増加が認められた。10000 ppm群の雌では、ヘモグロビン量、MCH及びPTのわずかな減少、白血球数及びリンパ球数のわずかな増加が認められた。

10000 ppm群の雄において、MCHCのわずかな減少が認められたが、この変化は、赤血球数、ヘマトクリット値あるいはヘモグロビン量のようなその他の血液学的検査値における減少が認められないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。その他、100 ppm群の雄において、単球数あるいは好酸球数のわずかな増加が有意な変化として認められたが、変化が小さいこと、また、用量依存性が認められないことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

血液生化学的検査；剖検日に、全動物を対象として、腹大動脈から血液を採取して、得られた血漿あるいは血清を用い、以下の項目の測定を行った。

〔血漿〕 乳酸脱水素酵素、クレアチンホスホキナーゼ、

[血清] 総蛋白、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、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)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン脂質、クロール、無機リン、アルブミン、 α_1 -グロブリン、 α_2 -グロブリン、 β -グロブリン、 γ -グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	100	1000	10000	100	1000	10000
投与量 (ppm)	100	1000	10000	100	1000	10000
総蛋白	↑104	102	↑104	102	102	103
α_2 -グロブリン	100	↑113	↑127	106	98	↑135
β -グロブリン	99	103	↑109	99	106	↑111
総コレステロール	103	102	↑148	111	105	↑202
リン脂質	104	110	↑137	107	101	↑164
トリグリセライド	100	103	↓ 51	88	113	↑275
γ -GTP	100	100	↑400	100	100	100
尿素窒素	↑107	100	↑120	106	106	112
カルシウム	↑102	99	↑102	102	102	↑104
無機リン	98	103	↑107	111	↑114	↑123
γ -グロブリン	100	98	83	95	↓ 86	↓ 75
ALP	96	98	90	88	97	↓ 65
血糖	105	110	98	93	↓ 89	↓ 85
AST	↓ 86	↓ 83	↓ 81	103	103	95
クロール	100	101	100	99	100	↓ 99

対照群との有意差検定は最小有意差 (LSD) 法を用いて行った。

↑↓ : $P < 0.05$ 、 ↑↑ : $P < 0.01$

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。

10000 ppm群の雄では総蛋白、 α_2 -グロブリン、 β -グロブリン、総コレステロール、リン脂質、尿素窒素、カルシウム及び無機リンのわずかな増加、 γ -GTPの増加ならびにトリグリセライドの減少が認められた。1000 ppm群の雄では、 α_2 -グロブリンのわずかな増加が認められた。²⁾

申請者注 2) :

1000 ppm群の雄で認められた α_2 -グロブリンの有意な高値に関して、報告書では被験物質投与の影響としていたが、総蛋白では変化を与えない程度の変化であり、その程度もわずかであることから、毒性学的意義はないものとした。

10000 ppm群の雌では、 α_2 -グロブリン、 β -グロブリン、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、カルシウム及び無機リンのわずかな増加、また、 γ -グロブリン、ALP、血糖のわずかな減少が認められた。1000 ppm群の雌では γ -グロブリンと血糖のわずかな減少、無機リンのわずかな増加が認められた。³⁾

ASTのわずかな減少が雄の全投与群で認められたが、これらの変化は小さく、また、AST減少の臨床的意義が不明であることから、毒性学的意義のないものと考えられた。さらに、クロールの減少が10000 ppm群の雌において認められたが、この変化は非常に小さく、用量依存性が認められないことから、投与と関連性のないものと考えられた。その他に、100 ppm群の雄において総蛋白、尿素窒素及びカルシウムの増加が有意な変化として認められたが、変化が小さいこと、また、用量依存性が認められないことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

コリンエステラーゼ測定；剖検日に、全動物を対象として、腹大動脈から血液を採取して、赤血球及び血漿コリンエステラーゼを測定した。また、屠殺直後、全動物を対象として、脳コリンエステラーゼを測定した。
結果を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	100	1000	10000	100	1000	10000
血漿コリンエステラーゼ ^a	105	89	↓ 84	↑ 129	98	↓ 47
赤血球コリンエステラーゼ ^b	102	96	↓ 81	98	↓ 90	↓ 80
脳コリンエステラーゼ ^c	101	99	↓ 92	101	97	↓ 91

対照群との有意差検定は最小有意差 (LSD) 法を用いて行った。

↑↓: 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。

1000 ppm群の雌の赤血球コリンエステラーゼおよび10000 ppm群の雌雄の血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼの減少が認められた。100 ppm群の雌で血漿コリンエステラーゼの有意な増加が認められたが、用量依存性が認められないことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。10000 ppm群の雌における血漿および

申請者注 3) :

1000 ppm 群の雌で認められた無機リンの有意な高値は、無機リンと共に変動することが知られているカルシウムにも変化が認められなかったこと、病理組織学的検査において骨での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考えられた。また、同群で γ -グロブリンおよび血糖の有意な低値が認められたが、肝臓への影響を示唆するその他の変化がみられていないことから、毒性学的意義のない変動と判断した。

赤血球コリンエステラーゼの低下は生物学的に有意な変化であると考えられた。⁴⁾

尿検査；第13週に全動物から新鮮尿を採取し、以下の項目を検査した。

pH、ビリルビン、糖、潜血、蛋白、ケトン体、ウロビリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
PH	4.5	0	0	0	0	0	0	0	0
	5.0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5.5	0	0	0	2	0	0	0	0
	6.0	0	2	2	6	0	0	0	1
	6.5	1	1	0	2	0	0	0	3
	7.0	1	0	0	1	0	0	1	3
	7.5	1	3	2	0	3	3	1	3
	8.0	7	6	7	1	7	4	9	2
	8.5	2	0	1	0	2	5	1	0
	9.0	0	0	0	0	0	0	0	0
					**				*

対照群との有意差検定はScheffe型の順位和検定を用いて行った。

* : P < 0.05、 ** : P < 0.01

尿pHのわずかな低下が10000 ppm群の雌雄において認められた。

眼科学的検査；第13週に対照群と10000 ppm群の全動物の両眼を散瞳前は検眼鏡、散瞳後は眼底カメラを用いて検査した。

異常は認められなかった。

臓器重量；最終屠殺した全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣*、副腎*、胸腺、甲状腺（上皮小体含む）

申請者注 4) :

脳あるいは赤血球コリンエステラーゼ活性の統計学的に有意な 20%以上の阻害が認められた場合、毒性学的に意義のある変化と考えるという基準 (FAO/WHOa) に従うと、10000ppm 群雌で認められた血漿コリンエステラーゼ活性の有意な低値は、毒性学的意義はない変化であると判断された。

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

、下垂体、前立腺

*：これらの臓器は10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定後、測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1000	10000	100	1000	10000
最終体重		99	100	↓ 81	100	96	↓ 85
肝臓	重量	102	104	109	99	98	↑116
	対体重比	104	↑104	↑134	99	102	↑137
腎臓	重量	96	100	94	105	105	106
	対体重比	96	100	↑115	106	↑110	↑125
脾臓	重量	96	↓ 86	↓ 84	96	96	100
	対体重比	100	↓ 88	106	94	100	↑117
心臓	重量	97	100	↓ 86	99	100	95
	対体重比	100	103	109	97	103	↑109
脳	重量	100	101	↓ 96	99	101	↓ 96
	対体重比	100	100	↑119	99	106	↑113
精巣	重量	101	102	99	—	—	—
	対体重比	103	103	↑123	—	—	—
副腎	重量	103	105	98	96	96	86
	対体重比	104	104	↑120	95	100	102
甲状腺	重量	96	113	117	95	95	90
	対体重比	96	110	↑140	93	101	107

対照群との有意差検定は最小有意差 (LSD) 法を用いて行った。

↑↓ : 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。

— : 該当せず

10000 ppm群の雌において、肝臓の重量及び対体重比の増加、1000及び10000 ppm群の雄において、肝臓の対体重比の増加が認められた。10000 ppm群の雄、1000及び10000 ppm群の雌では、腎臓の対体重比の増加が認められた。⁵⁾

申請者注 5) :

1000 ppm群の雄においてみられた肝臓の対体重比の増加は、当該群の病理組織学的検査において影響が認められなかったことから、毒性学的意義のないものと考えられた。また、同群の雌で認められた腎臓の対体重比の高値も、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および病理組織学的検査において被験物質の影響が認められなかったことから、毒性学的意義のないものと考えられた。

10000 ppm群の雄（脳、精巣、副腎及び甲状腺）、10000 ppm群の雌（脾臓、脳及び心臓）では、多くの臓器で対体重比の増加が認められたが、その絶対重量は減少しているか、あるいは変化がなく、また、病理組織学的検査で検体に関連した変化は認められなかった。従って、これらの変化は10000 ppm群の雌雄で認められた体重減少に関連したものであり、毒性学的意義はないと考えられた。10000 ppm群の雄では、脾臓及び心臓重量の減少が認められたが、その対体重比は増加傾向にあり、また、病理組織学的検査で検体に関連した変化は認められなかった。従って、これらの変化もまた、体重減少に関連したものであり、毒性学的意義はないものと考えられた。その他に、1000 ppm群の雄において、脾臓の重量及び対体重比のわずかな減少が有意な変化として認められたが、変化が小さいこと、また、用量依存性が認められないことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

肉眼的病理検査；最終屠殺した全動物を対象として、剖検を行った。

検体投与による影響の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
臓器	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
肝臓	暗赤色化	0	0	0	6	0	0	0	4

対照群との有意差検定は実施しなかった。

10000 ppm群の雌雄において、対照群と比較して、肝臓の暗赤色化が高頻度で認められた。その他の変化は自然発生的であるか偶発的なもの、あるいは自然発生的かつ偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査；対照群及び10000 ppm群の動物を対象として以下の組織、また、その他の群の動物については肺、肝臓、腎臓について病理標本を作成し、検鏡した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳（延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質）、精巣、卵巣、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、前立腺、眼、ハーダー腺、唾液腺、下顎リンパ節、上皮小体、気管、食道、舌、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、膵臓、腸間膜リンパ節、脊髄（頸部、胸部中部、腰部）、胸大動脈、骨髓（大腿骨）、胸骨、坐骨神経、骨格筋（大腿部）、乳腺、膀胱、皮膚、子宮、精巣上体、精囊、陰、肉眼的病変の認められた組織

（なお、病理組織学的検査は大雄会医科学研究所において実施した。）

認められた主要な病理組織学的所見を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
肝臓	所見(グレード)\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	リンパ球集簇(1)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪変性(1)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉芽形成(1)	0	2	0	0	1	1	2	1
	肥大(1)	0	0	0	12**	0	0	0	12**
	変異細胞巢	3	0	0	0	0	0	0	0
心臓	所見(グレード)\検査動物数	12	0	0	12	12	0	0	12
	心筋線維化(1)	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見(グレード)\検査動物数	12	0	0	12	12	0	0	12
	鰓後体遺残(1)	2	0	0	0	2	0	0	2
肺	所見(グレード)\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	泡沫細胞集簇(1)	1	0	0	1	0	0	0	0
	気管支肺炎(1)	0	0	1	0	0	0	0	0
	動脈壁石灰沈着(1)	2	1	1	3	0	0	0	0
腎臓	所見(グレード)\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	水腎症(1)	0	0	1	1	1	0	0	0

対照群との有意差検定は Fisher の直接確率検定を用いて行った。 ** : P < 0.01

グレード (1) : 軽度

10000 ppm 群の雌雄において、軽度の肝細胞肥大が認められた。その他の病理組織学的変化については、投与群と対照群との間で、その発生頻度及び程度に差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、

10000 ppm 群の雌雄の一般症状において脱毛が認められた。その他、同群の雌雄で、体重及び体重増加量の減少、摂餌量及び摂水量の減少、肝臓重量の増加、腎臓の対体重比の増加、剖検における肝臓の暗赤色化、病理組織学的検査における軽度の肝細胞肥大、血液生化学検査パラメーターにおける変化、血液学的検査パラメーターの変化、尿 pH の低下、赤血球コリンエステラーゼの減少が認められた。

1000 ppm 以下の群においては、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

これらの結果に基づき、無毒性量 (NOEL) は雌雄とも 1000 ppm (雄 66.1 mg/kg/日、雌 71.0 mg/kg/日) であると判断された。

(3) トルクロホスメチル原体のラットにおける6ヶ月亜急性毒性試験

(資料6-3)

試験機関：名古屋市立大学

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：SD系ラット、1群雌雄各15匹、投与開始時5週齢

投与期間：6ヶ月間(1976年7月6日～1977年4月10日)

投与方法：検体を0、300、1000、3000、10000ppm含有させた粉末飼料を6ヶ月間摂食させた。

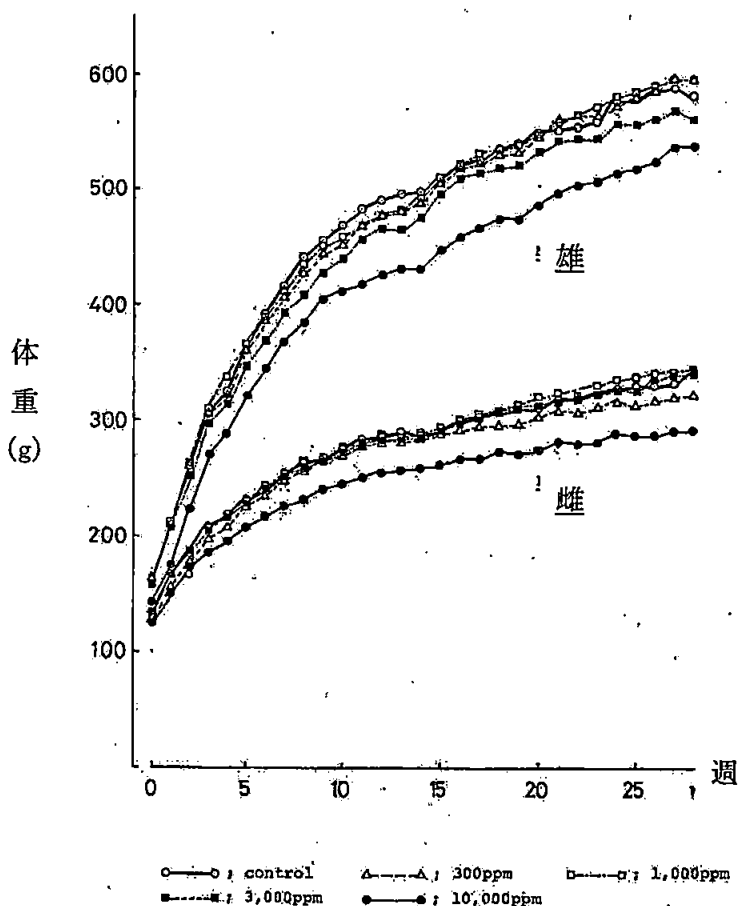
観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。投与期間中、検体投与に関連すると考えられる所見はなかった。試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与群(ppm)		0	300	1000	3000	10000
死亡率 (%)	雄	6.7	6.7	0	20	20
	雌	6.7	0	0	0	0

死亡率は3000および10000ppm群の雄動物でやや高いが、その死因は事故(共食いおよび麻酔過剰)か肺炎のいずれかで検体投与との因果関係は認められなかった。

体重変化：1週毎に個体別体重を測定した。10000ppm群雌雄の体重が投与期間を通じて(第28週雄動物を除く)有意に低かった。また、体重増加の有意な低下が10000ppm群雌で認められた。体重変化を次の図に体重増加を次の表に示す。



性別	雄				雌			
	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
投与量 (ppm)	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
初体重	99	101	99	↓89	↓96	101	103	↓95
最終体重	103	102	97	92	94	101	99	↓85
体重増加量	103	102	97	92	96	100	97	↓82

対照群との有意差検定は Student の t 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。

摂餌量：毎週、連続2日間の摂食量を全ケージにつき測定した。いずれも対照群と同程度で変化は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。¹⁾

投与量(ppm)		300	1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	15.8	51.2	165.9	546.9
	雌	18.3	65.9	185.9	629.4

血液学的検査：投与期間終了時に全生存動物の腹部大動脈から採血し、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球分類（好中球、単球、好酸球、好塩基球、リンパ球）、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
ヘモグロビン	99	101	102	99	99	97	97	↓95
(白血球分類)								
リンパ球	108	↑112	↑112	100	↑111	106	105	↑116
好中球	79	↓72	↓72	97	76	88	92	↓61
好酸球	132	117	73	168	↓29	46	↓36	50

Student の 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 とした場合の値を示したもの。

10000ppm群雌のヘモグロビン濃度のごくわずかに減少していたが、赤血球数、ヘマトクリット値および病理学的検査所見に貧血を示唆する変化はなかったため、検体の重要な有害作用を示すものとは考えられない。

他に統計学的有意差を認める項目はあるが、いずれも軽度で用量依存性を欠いており、投与に起因するものとは考えられなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時にナトリウム、カリウム、カルシウム、総蛋白、アルブミン、血糖、尿素窒素、尿酸、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼおよびグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼを測定した。

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。

申請者注1)：

検体摂取量について報告書中では計算に誤りがあったため、申請者が再度計算して正しい数値を記載した。

検査項目	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	1000
ナトリウム	99	99	101	↑101	100	101	101	100
カルシウム	99	98	101	100	↓95	98	101	99
総蛋白	99	101	103	103	↓96	98	100	97
血糖	99	↑113	112	101	100	105	↑115	105
尿素窒素	94	98	123	98	92	93	89	↓88
尿酸	94	96	103	103	98	94	↓87	↓79
ビリルビン	↓83	↓78	↓74	↓78	↓71	↓68	↓65	↓68
ALP	90	85	96	84	102	82	↓69	81

Student の 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 とした場合の値を示したもの。

3000ppm群と10000ppm群の雌動物で、尿酸濃度が有意に低下していた。²⁾

10000ppm群雌の尿素窒素、全投与群のビリルビン、10000ppm群雄のナトリウムに有意な変化がみられたが、いずれも明瞭な用量依存性は認められなかった。³⁾

コリンエステラーゼ活性：投与開始後第2、4、13週および投与終了時に眼窩静脈叢から少量の血液を採取し、血漿コリンエステラーゼ活性および赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。また、投与終了後、脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

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。

申請者注2)：尿酸値変化について

3000および10000 ppm群の雌動物で、尿酸濃度が有意に低下していたが、尿酸の低下については、毒性学的意義はないと判断した。

申請者注3)：ビリルビンの変化について

全投与群において認められたビリルビンの有意な低下については、明らかな用量反応性が無いことに加え、ビリルビンの低下には毒性学的意義がないことから、検体投与による毒性とは判断しなかった。

検査項目	検査週	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
血漿コリンエステラーゼ活性	2	98	84	↓77	↓73	104	110	87	↓70
	4	106	104	103	87	92	94	↓79	↓60
	13	96	↓83	90	94	88	90	91	↓77
	28	91	78	↓72	76	82	102	108	75
赤血球コリンエステラーゼ活性	2	↓89	90	94	↓84	↓88	92	97	94
	4	↓81	↓89	90	↓85	97	99	102	101
	13	↓91	↓91	98	95	97	97	98	103
	28	99	98	↓83	↓81	96	101	105	120

Student の 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 とした場合の値を示したものの。

血漿コリンエステラーゼ活性については、10000ppm群雌の第2、4、13週において対照群に比べ有意に阻害されていた。⁴⁾

その他にも有意な変化を認めたものがあったが、それらには用量依存性がないか、投与期間を通じて一貫性がないかのいずれかであった。

赤血球コリンエステラーゼ活性については、低い値を示すものが雄投与群中にあったが、用量に依存していなかった。脳コリンエステラーゼ活性に関しては変化はなかった。

尿検査：投与開始後3ヶ月および6ヶ月に各群より無作為に選んだ12匹ずつについて、ケトン体、潜血反応、糖、蛋白、pH、ビリルビン、ウロビリノーゲンおよび尿量を検査した。

いずれの項目についても投与群と対照群の間に有意差はなく、異常は認められなかった。

申請者注4)：コリンエステラーゼ活性の低下について

脳あるいは赤血球コリンエステラーゼ活性の統計学的に有意な20%以上の阻害が認められた場合、毒性学的に意義のある変化と考えるという基準 (FAO/WHO^{a)}) に従うと、10000ppm群雌で認められた血漿コリンエステラーゼ活性の有意な低値は、毒性学的意義はない変化であると判断された。

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

眼検査：投与開始後3ヶ月および投与期間終了時に生存動物全例につき角膜、虹彩、水晶体および網膜を検査した。いずれの項目についても異常は認められなかった。

臓器重量：投与期間終了時に全生存動物の脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣または卵巣、下垂体、甲状腺および副腎を摘出し秤量した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目		投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
体重		103	102	97	92	94	101	99	↓85
脳	重量	103	104	103	102	102	104	99	100
	対体重比	100	100	106	111	109	104	102	↑118
肺	重量	81	78	111	72	89	94	88	↓75
	対体重比	79	75	120	77	95	93	88	86
心臓	重量	105	107	102	96	93	100	99	↓89
	対体重比	103	103	107	103	97	97	100	103
肝臓	重量	99	98	99	102	93	↑110	↑112	104
	対体重比	96	95	102	↑110	99	↑108	↑113	↑121
腎臓	重量	103	101	104	↑111	104	↑125	↑121	↑117
	対体重比	100	98	107	↑120	↑111	↑124	↑122	↑137
脾臓	重量	85	86	90	85	98	98	108	93
	対体重比	↓83	↓83	94	89	106	100	112	112
精巣	重量	97	↑105	104	103	—	—	—	—
	対体重比	95	103	108	↑112	—	—	—	—
甲状腺	重量	105	109	111	111	91	101	87	↓84
	対体重比	103	107	↑116	122	97	101	88	98
副腎	重量	89	96	82	97	97	113	105	↓86
	対体重比	87	95	87	106	103	112	106	101

Student の 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 とした場合の値を示したもの。

雌の肺、心臓、甲状腺および副腎に軽度の重量減少がみられるが、肺以外は明らかな用量依存性はなかった。また、それらは対体重比では有意差が認められなかった。脳、肝臓、腎臓、精巣の重量および対体重比の双方あるいはいずれかに変化がみられたが、これらの変化のうち、脳(10000ppm 雌)、腎臓(300ppm 雌)の変化

は、絶対重量に変化がなく、精巢(1000ppm)、脾臓(300および1000ppm雄)、甲状腺(3000ppm雄)の変化は用量依存性がなかったため、検体の影響とは考えられなかった。⁵⁾

肉眼的病理検査：全動物について、剖検を行った。数例に、肺腫瘍、肺充血、膀胱結石、肝臓白色小結節および子宮血液のう胞等、若干の異常が見られたが、いずれも用量依存性は認められなかった。

認められた肉眼的病理所見を次表に示す。

項目		投与量(ppm)									
		雄					雌				
		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
臓器	所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
肺	腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	充血	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱	結石	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	白色小結節	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮	血液嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

病理組織学的検査：全動物の脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巢または卵巣、下垂体、甲状腺および副腎、眼球、脊髄、気管、骨髄、胸腺、食道、胃、小腸、大腸、唾液腺、膵臓、膀胱、前立腺または子宮、皮膚および組織塊について実施した。

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示す。

肝臓において、有意差はないものの10000ppm群の雌動物に胆管増生が、3000ppm群以上の雌動物に卵円形細胞増殖が認められた。

申請者注5)：臓器重量変化について

脳(10000ppm雌)、腎臓(300ppm雌)の変化が認められたが、これらは絶対重量に変化がないことに加えて、血液生化学的検査や病理組織学的検査においても関連するパラメーターには投与による変化は認められなかったことから、検体の影響とは考えられなかった。

また、腎臓については10000ppm群の雄および1000ppm群以上の雌においても、絶対および相対重量に変化が認められたが、いずれも尿検査や血液生化学的検査、病理組織学的検査では関連パラメーターには変化は認められなかったことから、毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。肝臓(1000ppm雌)は血液生化学的検査や病理組織学的検査において関連するパラメーターには投与による変化は認められなかったことから、検体の影響とは考えられなかった。

肝臓以外の臓器には検体投与に関係のある異常所見はみられなかった。⁶⁾

以上の如く、本試験においては、10000ppm 群雌雄の体重低下および体重増加抑制、10000ppm 群雄動物と 3000ppm 群以上の雌動物の相対肝臓重量軽度増加、10000ppm 群雄動物の相対精巣重量軽度増加、3000ppm 群以上の雌動物の肝臓に卵円形細胞増殖などの変化が観察された。⁷⁾

これにもとづいて、本試験におけるトルクロホスメチル原体の無毒性量を雄 3000ppm、雌 1000ppm(それぞれ 165.9mg/kg/日および 65.9mg/kg/日に相当)と推定した。

申請者注 6) : 有意差の認められた非腫瘍性病変について

雌の 3000ppm 以上の群の骨髄において、脂肪浸潤の発現頻度が対照群よりも有意に増加しているが、これは以下の理由より投与の影響ではない、あるいは毒性学的意義のない変化と考えられた。すなわち、骨髄の脂肪浸潤はストレスなどにより骨髄細胞が萎縮性変化を受けた際に脂肪に置換する変化であるが、骨髄の病理組織学的検査では障害性の変化が認められていないこと、血液学的検査において貧血性の変化が認められていないこと、軽微ではあるが雌と同様に体重の増加が抑制されている雄においては同質の変化が認められていないことから、投与の影響ではない、あるいは毒性学的意義のない変化と考えられた。

また、雌の全投与群において、腎臓の石灰沈着が認められているが、同変化は用量相関性が認められないこと、無処置のラット、特に雌では石灰沈着が認められやすいことが知られていることから投与による影響ではないと判断した。

毒性病理組織学、各論 8 章、腎臓、p247-266、日本毒性病理学会編、2000 年

申請者注 7) : 肝臓の胆管増生と卵円形細胞増殖について

報告書では 10000ppm 群の雌動物の肝臓で認められた胆管増生、および 3000ppm 群以上の雌の肝臓に認められた卵円形細胞増殖は有意差もないことから、投与による影響ではないと判断されている。しかしながら、卵円形細胞増殖は自然発生では稀であること、胆管増生も卵円形細胞増殖との関連を必ずしも否定できないことから、有意差はないが、投与による影響の可能性は否定できないと判断した。

表 1 主要な病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
脳	所見\検査動物数	14	14	15	12	12	12	15	15	15	15
	細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	14	14	15	12	12	13	15	15	15	15
	泡沫細胞浸潤	2	0	0	1	3	0	0	1	0	1
	肺炎	2	2	1	0	0	0	1	0	0	0
	膿瘍	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
心臓	所見\検査動物数	14	14	15	12	12	13	15	14	15	15
	限局性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性変性	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄	所見\検査動物数	14	14	15	12	12	14	15	15	14	15
	脂肪浸潤	3	0	0	0	0	8	10	13	13*	15**
肝臓	所見\検査動物数	14	14	15	12	12	14	15	15	15	15
	脂肪化	9	0**	0**	1**	9	12	13	9	9	7*
	限局性壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	明細胞巣	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	卵円形細胞増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
	胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
腎臓	所見\検査動物数	14	14	15	12	10	14	15	15	15	15
	間質細胞浸潤	8	0**	2*	0**	1*	3	0	0	0	1
	間質性腎炎	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	尿細管内円柱	0	0	2	1	0	0	0	0	1	1
	石灰沈着	0	0	0	0	0	0	3	6*	3	3
精巣	所見\検査動物数	14	14	15	12	11	—	—	—	—	—
	萎縮	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
甲状腺	所見\検査動物数	14	14	14	12	12	14	15	15	15	15
	萎縮	12	6*	6*	2**	11	13	13	11	12	14
	扁平上皮化生	0	1	1	0	2	1	0	1	1	3
	腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

— : 該当なし

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

(4) トルクロホスメチル原体のイヌにおける亜急性混餌投与試験

(資料 6-4)

試験機関：Hazleton Laboratories America

報告書作成年：1979年

検 体：トルクロホスメチル原体

検体純度：

供試動物：純系ビーグル犬、1群雌雄各6頭、開始時約5~7ヶ月令

投与開始時体重 雄；6.7~12.4kg 雌；5.8~10.2kg

投与期間：6ヶ月間(1978年9月11日~1979年3月15日)

投与方法：検体を0、200、600、2000ppm含有させた粉末飼料を6ヶ月間摂食させた。

投与用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。投与期間を通じて動物の死亡例はなかった。糞便の異常(下痢、軟便、少量の血液の混った粘液便など)、眼の異常(流涙、鞏膜の充血)、局所および全身性の脱毛、嘔吐、関節ないし耳周辺部の非特異的な皮膚炎あるいは局所性の傷などの偶発的徴候が対照群あるいは投与群、もしくはその両者に認められたが、検体投与に関連する臨床的徴候は観察されなかった。

体重変化；投与開始前、投与中毎週1回、屠殺直前に測定した。対照群と投与群の体重変化に有意差は認められなかったが、2000ppm群の体重増加は他の群より少なく(対照群と比較し雌雄それぞれ46%、54%の増加量)、この体重増加抑制は検体投与に関係があると考えられる。

摂餌量；1週間毎に測定した。いずれも対照群と同程度で変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		200	600	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.628	23.497	69.904
	雌	5.968	20.750	62.854

血液学的検査；試験開始約2週前および第4、8、12、16、20、24週に頸静脈から採血し、全生存動物のヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数とその鑑別像、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度を調べた。

下表に、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	検査時期(週)	雄			雌		
		投与量 (ppm)					
		200	600	2000	200	600	2000
ヘマトクリット	20	98	96	90	92	92	↓90
ヘモグロビン濃度	12	100	↓89	↓86	95	89	87
	16	99	↓92	↓85	94	92	91
	20	97	95	89	93	96	↓89
	24	101	92	↓87	96	94	↓86
赤血球数	8	90	↓93	↓82	89	86	86
	12	96	91	↓83	91	89	↓81
	16	99	91	↓82	92	90	↓83
	20	99	98	87	84	87	↓83
	24	96	91	↓85	98	96	↓88
平均赤血球容積	12	103	103	↑110	105	105	↑113
	16	101	104	↑108	104	105	↑109
平均赤血球ヘモグロビン量	16	100	101	104	102	103	↑110
平均赤血球ヘモグロビン濃度	12	100	96	95	99	↓94	↓96
	16	99	97	↓96	99	98	101

Bartlett 法あるいは一元配置分散分析後、多重対比較法を行った。↑↓; $p < 0.05$
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

ヘマトクリット値は、2000ppm群雌の第20週、ヘモグロビン濃度は、600、2000ppm群雄の第12、16週、2000ppm群雌の第20週および2000ppm群雌雄の第24週、赤血球数は、600ppm群雄の第8週、2000ppm群雄の第8、12、16、24週および2000ppm群雌の第12、16、20、24週の値が対照群に比べて有意に低かった。

これらの値の変化は、検体投与に関連しているものと考えられた。

2000ppm群雌雄の平均赤血球容積および2000ppm群雌の平均赤血球ヘモグロビン量の値が一時的に対照群より有意に高くなった。また、平均赤血球ヘモグロビン濃度は600ppm群雌および2000ppm群において、一時的に対照群より有意に低かった。しかしながら、投与期間を通じて赤血球恒数の変化に一定した傾向はなく、生物学的

に意味があるとは考えられなかった。¹⁾

血液生化学的検査；投与開始2週前および第12、16、20、24週に総蛋白、アルブミン、アルカリフォスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、血中尿素窒素、総コレステロール、カリウム、絶食時血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総グロブリン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、クロールを測定した。赤血球および血漿中のコリンエステラーゼ活性は投与開始2週前および第4、8、13、26週に測定し、脳コリンエステラーゼは投与終了時に測定した。

次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

申請者注1)：

600 ppm群雄のヘモグロビン濃度および赤血球数の低値は、投与期間を通して一貫して認められた変化ではなく、ヘモグロビン濃度は第12および16週のみ、赤血球数は第8週のみの一過性のものであった。したがって、600 ppm群雄のヘモグロビン濃度および赤血球数の変化は毒性学的に意義はないものと考えられた。

項目	検査 時期 (週)	雄			雌		
		投与量 (ppm)					
		200	600	2000	200	600	2000
A S T	12	98	82	↓73	↓79	↓76	↓70
	16	92	93	77	85	↓73	↓67
	20	92	97	93	78	↓76	↓60
	24	87	87	↓75	↓79	↓77	↓71
A L T	16	105	79	96	83	↓77	89
A L P	12	99	109	↑239	96	110	↑281
	16	97	155	↑316	133	124	↑395
	20	127	146	↑311	103	119	↑363
	24	108	146	↑334	102	115	↑353
総蛋白	16	97	95	92	97	97	↓90
アルブミン	16	102	95	↓88	96	90	↓88
	20	99	↓93	↓83	97	93	↓88
	24	101	93	↓85	100	93	86
総ビリルビン	20	100	90	90	69	↓38	84
血漿コリンエステラーゼ ^{a)}	4	106	101	92	100	97	↓76
	8	97	95	84	98	89	↓79
	13	97	93	87	96	90	↓74
	26	100	97	94	105	93	↓81

Bartlett 法あるいは一元配置分散分析後、多重対比較法を行った。↑↓; p<0.05
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

全投与期間において、投与量と相関した A L P 活性の増加が認められ、2000ppm 群の値は対照群に比べて有意に高かった。これは検体投与の影響と考えられた。

A S T 活性は、2000ppm 群雄および 200ppm 群雌では第 12、24 週に、600 および 2000ppm 群雌では第 12~24 週に対照群より有意に低いことが認められたが、AST の低値は毒性学的意義が乏しく、値はすべて供試動物の正常範囲内にあるため、検体投与に関連した意味ある変化とは考えられなかった。²⁾

申請者注 2) : A S T 活性の低下について

報告書中では A S T の低下については、正常範囲内であると明記されていたが、その背景値については記載されておらず、不明であった。しかしながら、A S T の低下には毒性学的意義はないとされていること、A S T が分布する肝臓や心臓、骨格筋に影響が認められていないことから、被験物質投与による毒性学的意義のある変化ではないと判断した。a)

a) 谷本義文、実験動物叢書⑤、実験動物の血液・尿生化学、第 8 章 血清酵素、p81-102、ソフトサイエンス社、1988 年

600ppm群雌の第20週の総ビリルビン平均値および600ppm群雌の第16週のGPTは対照群より有意に低く、2000ppm群雌の第16週の総蛋白平均値は対照群より有意に低かったが、偶発的なものであった。

アルブミンに関しては、2000ppm雄の第16～24週、2000ppm雌の第16、20週、600ppm雄の第20週の値が対照群に比べて有意に低かったが、偶発的なものであった。³⁾

コリンエステラーゼ活性；2000ppm群雌の第4、8、13、26週目の血漿コリンエステラーゼ活性は対照群より有意に低かった。血漿コリンエステラーゼの軽度抑制は検体投与に関連したものと考えられた。⁴⁾

尿検査；投与開始2週前および第12、20、26週に外観、pH、比重、糖、ケトン体、総蛋白、ビリルビン、潜血、還元物質の検査および沈渣の観察を行ったが、変化を認めなかった。

眼科学的検査；全動物について、検眼鏡検査を投与開始前および投与終了時に行なった。検体投与と関連のある変化はみられなかった。

臓器重量；各屠殺動物について、脳、下垂体、心臓、肝臓、副腎、肺、腎臓、甲状腺、精巣上体と精巣(雄)、卵巣(雌)、脾臓を摘出し秤量した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		200	600	2000	200	600	2000
肝臓	重量	107	109	↑159	97	112	↑143
	対体重比	104	109	↑176	104	119	↑163
甲状腺	重量	111	108	129	92	113	107
	対体重比	108	108	↑146	98	123	122

Bartlett 法あるいは一元配置分散分析後、多重対比較法を行った。↑;p<0.05 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

2000ppm群の肝臓の重量および対体重比は対照群より有意に高く、検体投与に関連したものと考えられる。

申請者注3)：アルブミンの低下について

報告書中では2000ppm群の雌雄のアルブミンの低下については、偶発的としていたが、必ずしも投与との関連を否定できないことから、投与による影響と考えられた。なお雄の600ppm群においても同様にアルブミンの低下が認められたが、20週においてのみ認められた一過性的変化であることから、これは偶発的な変化と考えられた。

申請者注4)：

脳あるいは赤血球コリンエステラーゼ活性の統計学的に有意な20%以上の阻害が認められた場合、毒性学的に意義のある変化と考えるという基準(FAO/WHO^{a)})に従うと、2000ppm群雌で認められた血漿コリンエステラーゼの有意な低値は、毒性学的意義はない変化であると判断された。

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

2000ppm群雄の甲状腺の対体重比は対照群より有意に高かったが、検体投与に関連するものではない。⁵⁾

肉眼的病理検査；全屠殺動物について剖検を行った。全投与群で肺および脾臓に変化がみられたが、対照群でも頻度は変わらなかった。また、600、2000 ppm群の各雄1例では、脳に脳室拡張と白色混濁した小病巣がそれぞれ観察された。⁶⁾

その他、肉眼的所見が全群の動物で散見されたが、いずれもごく少数例に認められた変化であり、検体投与に関連した肉眼的所見はいずれの動物にも認められなかった。

認められた肉眼的病理所見を次表に示す。

申請者注5)：

2000 ppm群雄の甲状腺の対体重比重量において、対照群と比較し高値が認められたが、病理組織学的検査等、その他の検査から何ら甲状腺に対する影響を示唆する変化が認められなかったことから、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

申請者注6)：

600、2000 ppm群の各雄1例の脳に肉眼的異常所見が確認され、さらに病理組織学的検査から600 ppm群の1例については内水頭症であることが確認され、2,000 ppm群の1例については病理組織学的異常は認められなかった。600 ppm群で認められた変化は少数例の変化であり、用量反応性も認められないこと、2000 ppm群については病理組織変化を伴わないことから検体投与との関連性はないものと考えられた。

項目		投与量(ppm)							
		雄				雌			
		0	200	600	2000	0	200	600	2000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
脳	白色混濁した小病巣	0	0	0	1	0	0	0	0
	透明液体を含んだ脳室拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	暗赤色硬化域	1	0	0	0	0	0	0	0
	暗赤色化、および斑状灰白色域/灰色巣	2	0	0	0	2	0	0	0
	辺縁部における暗赤色巣	1	0	0	0	0	0	0	0
	気腫様	0	0	0	0	1	0	0	0
	辺縁部における軽微な気腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	腹側部退色域	0	0	0	0	0	1	0	0
	辺縁部における白色域	0	0	0	0	0	1	0	0
	全葉表面にわたる透明、含気嚢胞様域	0	0	0	0	0	0	1	0
	後葉の白色及び硬化	0	0	0	0	0	0	1	0
	後葉の暗化及び硬化	0	0	0	1	0	0	0	0
	葉の変色(暗桃色-灰白色)	0	0	0	2	0	0	0	0
	右後葉の赤色巣	0	0	0	0	0	0	0	1
	辺縁部における気腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	辺縁部色調暗化	4	4	4	1	4	5	5
辺縁部の隆起/大型		3	0	0	0	2	0	0	0
小白色表面粗造巣		0	0	0	0	1	0	0	0
辺縁部色調暗化巣		0	0	0	0	1	0	0	0
辺縁部の隆起		0	4	4	0	0	4	3	2
脾臓と腸間膜との硬化粗造癒着域		0	0	0	1	0	0	0	0
中央部における白色斑		0	0	0	0	0	1	0	0

病理組織学的検査；全動物の脳、下垂体、脊髄、眼、唾液腺、甲状腺、食道、肺、心臓、大動脈、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、大腸、腸間膜リンパ節、膀胱、前立腺(雄)、卵巣と子宮(雌)、皮膚、肋骨連結部、骨髄、末梢神経および骨格筋、乳腺、精巣上体と精巣(雄)ならびにあらゆる病巣部について病理組織学的検査を実施した。

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示す。

全て自然発生性病変であり、検体投与に関連した病理組織学的変化は観察されなかった。

臓器重量と臨床検査データより、2000 ppm群に肝障害が示唆されたが、病理検査の

結果、下表に示す通りKupffer細胞の凝集、胆道周囲炎、限局性活動性肝炎および単核細胞の集簇等が散見されたものの、いずれも対照群と同程度、もしくはごく少数にのみ認められた変化であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

肝臓に認められた病理組織変化

性別	雄				雌			
	0	200	600	2000	0	200	600	2000
投与量 (ppm)	0	200	600	2000	0	200	600	2000
所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
限局性 Kupffer 細胞凝集	1	4	1	1	2	3	1	3
非化膿性胆道周囲炎	2	1	0	3	0	1	2	0
髄外造血	0	1	0	2	0	0	0	0
限局性細胞質透明化	0	1	0	0	0	1	1	0
血管周囲性多形核白血球集簇	0	1	1	0	0	0	2	1
限局性活動性肝炎	0	0	0	0	0	1	2	0
単核細胞集簇	2	0	0	4	0	0	0	0
活動性胆道周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
多発性小肉芽種	0	0	0	0	1	0	1	1

申請者注：Fisherの直接確率検定（片側）の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

その他、病理組織学的検査で認められた自然発生疾病病巣の出現率と程度は、全群において本質的に同程度であった。

以上のように、トルクロホスメチル原体投与に関連した影響としては、2000ppm群において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低下、赤血球数の低下、ALPの上昇、血漿コリンエステラーゼ活性値の低下が認められ、600ppm群雄では、ヘモグロビン濃度および赤血球数の低値が試験期間中に散見された。

これにもとづいて、本試験におけるトルクロホスメチル原体の無毒性量を雄 600 ppm (23.5mg/kg/日)、雌 600 ppm (20.8mg/kg/日)と推定した。

表1 主要な病理組織学的所見

性別	雄				雌			
	0	200	600	2000	0	200	600	2000
投与量 (ppm)	0	200	600	2000	0	200	600	2000
臓器	所見\検査動物数							
肺	多核巨細胞	1	0	0	0	0	0	0
	気管支周囲性リンパ球増生	2	0	0	0	0	0	1
	色素含有マクロファージ	2	0	0	1	0	1	0
	離散性肉芽腫	1	1	1	4	0	1	1
	気管支拡張症	1	0	1	1	0	0	0
	限局性細気管支炎および細気管支周囲炎	1	0	1	0	0	1	0
	化膿性気管支肺炎	1	0	2	1	0	0	0
	限局性肺気腫	0	0	0	0	1	0	0
	硬結	1	0	0	0	0	0	0
	血管周囲性リンパ球増生	0	1	1	0	0	0	1
	胸膜下コラーゲン性肥厚	0	1	0	0	0	0	0
	化膿性肉芽腫性気管支肺炎	0	1	0	0	0	0	0
	間質性線維芽細胞増殖	0	1	0	0	0	0	0
	化膿性肉芽腫性肺炎	0	0	0	2	0	1	0
	肉芽腫性間質性肺炎	0	0	0	0	0	1	1
	線維性胸膜炎	0	0	1	1	0	0	0
	異物	0	0	1	1	0	0	0
	限局性出血	0	0	2	0	0	0	0
	肺気腫	0	0	0	0	0	0	1
	肺線虫	0	0	0	0	0	0	1
膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	
脳	血管周囲性神経膠症	1	0	0	1	0	1	0
	血管周囲性リンパ球袖口様集合	1	0	0	2	0	0	1
	限局性非化膿性脳炎	0	0	0	1	0	0	0
	内水頭症	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	泡沫細胞変性 (後葉)	0	0	1	0	0	0	0
	細胞肥大	0	0	1	0	0	0	0
	好塩基性変化	0	0	1	0	0	0	0
	前葉のう胞性構造	0	0	2	1	0	0	1
	限局性血管周囲性リンパ球袖口様集合	0	0	0	0	0	0	1
	うっ血	0	0	0	0	1	0	0
	限局性単核細胞集簇	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	限局性Kupffer細胞凝集	1	4	1	1	2	3	1
	非化膿性胆道周囲炎	2	1	0	3	0	1	2
	髓外造血	0	1	0	2	0	0	0
	限局性細胞質透明化	0	1	0	0	0	1	1
	血管周囲性多形核白血球集簇	0	1	1	0	0	0	2
	限局性活動性肝炎	0	0	0	0	0	1	2
	単核細胞集簇	2	0	0	4	0	0	0
	活動性胆道周囲炎	0	0	0	0	1	0	0
	多発性小肉芽種	0	0	0	0	1	0	1

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。
(つづく)

性別		雄				雌			
		0	200	600	2000	0	200	600	2000
投与量 (ppm)		0	200	600	2000	0	200	600	2000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
脾臓	限局性充血	4	6	6	1	5	6	5	3
	被膜出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	被膜線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	被膜マクロファージ集簇	0	0	0	1	0	0	0	0
	鉄沈着斑	0	1	0	0	0	1	1	0
胃	固有層リンパ球	0	2	2	3	1	0	4	1
	浮腫状粘膜下層	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ管石灰沈着巣	0	0	1	0	0	0	1	0
	リンパ管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	限局性非化膿性腎盂炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管拡張	0	2	0	0	2	0	0	1
	慢性間質性腎炎	2	2	0	1	1	1	1	2
	限局性リンパ球集簇	1	0	0	1	0	0	0	0
	皮質尿細管再生	0	1	1	2	1	0	1	1
	限局性糸球体硬化	0	0	0	1	0	0	0	1
	ボウマン嚢線維性肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
	アミロイド症	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維化 (間質性)	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣 および 精巣 上部	腎盂単核細胞集簇	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣炎	0	1	0	0	—	—	—	—
	精巣周囲炎	0	1	0	0	—	—	—	—
	無精子症	0	1	0	0	—	—	—	—
	精細管発育異常	0	1	0	0	—	—	—	—
	肉芽腫性精巣上部炎	0	1	0	0	—	—	—	—
	精子肉芽腫	1	0	1	0	—	—	—	—
	急性化膿性精巣上部炎	1	0	0	0	—	—	—	—
	非化膿性多発性動脈炎	0	0	1	0	—	—	—	—
非化膿性精巣上部炎	0	0	0	1	—	—	—	—	
子宮	非化膿性動脈炎	0	0	0	1	—	—	—	—
	子宮内膜腺の増殖	—	—	—	—	2	2	3	0
	化膿性肉芽腫	—	—	—	—	0	0	1	0
卵巣	限局性出血	—	—	—	—	0	1	0	0
	黄体のう胞	—	—	—	—	0	2	1	0
眼	角膜炎	0	0	0	0	0	1	1	0
	両側性肉芽腫様ブドウ膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	限局性非化膿性脈絡膜炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	脈絡膜うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性出血 (強膜)	0	0	0	0	0	0	0	1

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。
(つづく)

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	200	600	2000	0	200	600	2000
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
右下顎部	ガン腫	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	甲状舌管遺残	0 ^a	0	0	0	0	3	0	0
	リンパ球集簇	0 ^a	0	0	1	0	0	0	0
	限局性リンパ球増生	0 ^a	0	1	0	0	0	0	0
心臓	血液囊腫	0	0	1	0	1	0	0	0
	血栓症	0	0	1	0	0	0	0	0
	動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	動脈炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球集簇 (心膜脂肪)	1	0	0	0	0	0	0	0
	弁膜性心内膜症	0	1	0	0	0	0	0	0

— : 該当なし

a : 組織欠損のため、検査動物数は5匹

申請者注: Fisher の直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

7. 反復経口投与神経毒性

(1) トルクロホスメチル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

(資料 7)

試験機関：Central Toxicology Laboratory

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：

供試動物：Alpk：AP₂SD (Wistar 系) ラット、投与開始時 42 日齢以上

主群；1 群雌雄各 12 匹、衛星群；1 群雌雄各 15 匹

投与期間：主群；90 日間 (2006 年 2 月 28 日-3 月 2 日～2006 年 5 月 31 日-6 月 2 日)

衛星群；7 日間 (2006 年 3 月 2-3 日～2006 年 3 月 9-10 日)

；28 日間 (2006 年 3 月 2-3 日～2006 年 3 月 30-31 日)

；56 日間 (2006 年 3 月 2-3 日～2006 年 4 月 27-28 日)

投与方法：検体を 0、300、1800 および 10000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日以上にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡；投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態；全動物について、ケージ外から臨床状態または行動の変化を 1 日 1 回観察し、詳細な臨床観察を週 1 回実施した。

雌雄ともに投与に関連した臨床所見は認められなかった。

体重変化；全動物について、投与 1 日目から最終屠殺まで週 1 回測定した。

10000 ppm 群の雌雄では、投与期間を通して平均体重が対照群に比べて統計学的に有意に低値であり、その最大差は主群の雄で 17%、雌で 11%であった。体重増加量も、10000 ppm 群の雌雄では投与期間を通して対照群に比べて統計学的に有意に低値であった。

主群の雄では 1800 ppm 群で、体重増加量が投与期間を通して低値であったが、その差が統計学的に有意であったのは投与 13 週目のみであり、体重や衛星群動物の体重増加量に統計学的に有意な影響がないことから、投与に関連せず、毒性的に意義のない変化と考えられた。

他の投与群では、雌雄ともに投与に関連した体重の変化は認められなかった。
雌雄の体重変化を図1および図2に示す。

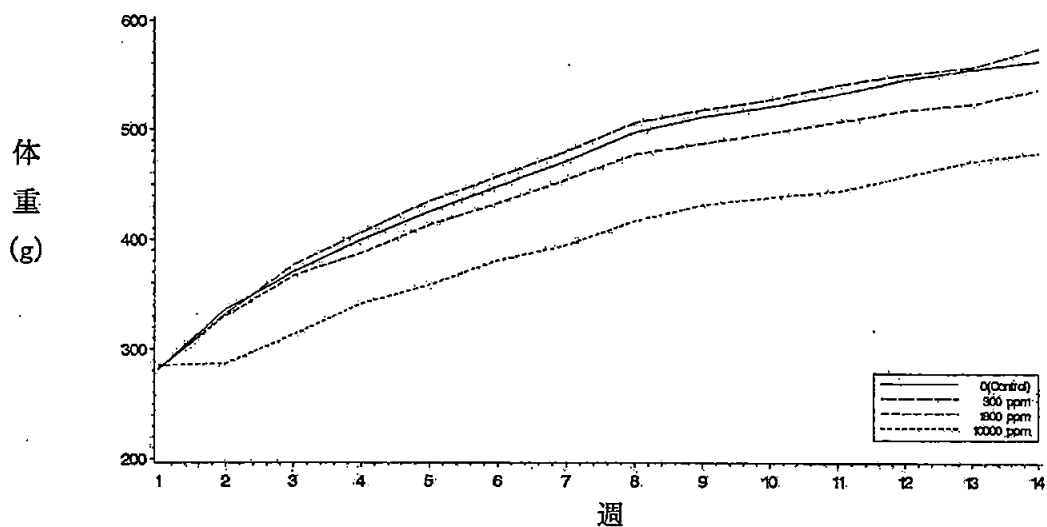


図1 雄の体重変化

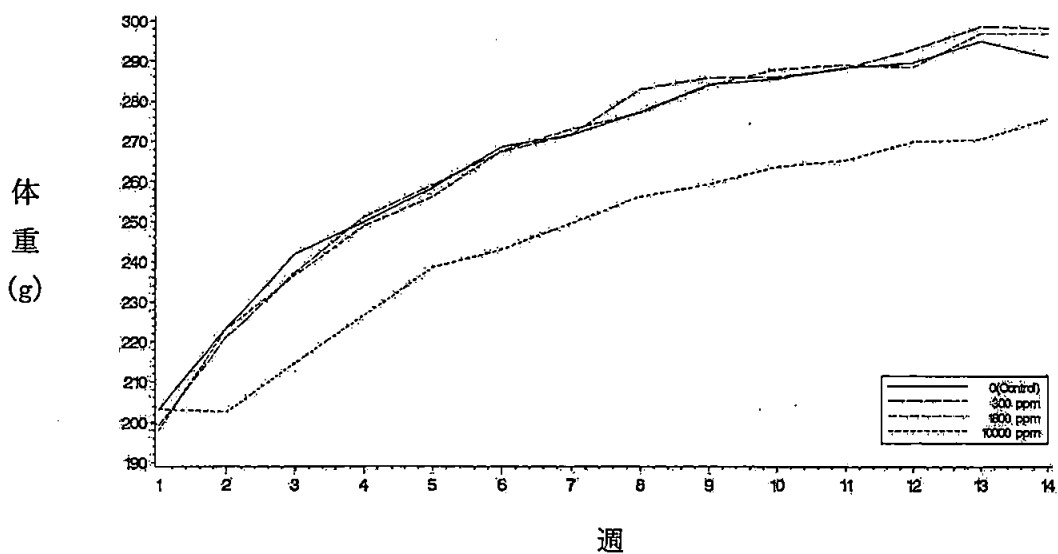


図2 雌の体重変化

摂餌量；週毎に各ケージの平均摂餌量（飼料 g/ラット/日）を算出した。摂餌効率を、投与 1~4 週、5~8 週、9~13 週および 1~13 週（全投与期間）における摂餌量 100 g あたりの体重増加量として算出した。

対照群と比較した摂餌量の減少が、10000 ppm 群の雌雄で投与 1 週目に認められ、その後の投与期間中にも散見された。摂餌効率は、10000 ppm 群の雌雄で投与 1~4 週に対照群に比べて低下し、雄では投与全期間（投与 1~13 週）で低下が認められた。他の投与群では、雌雄ともに投与に関連した摂餌量および摂餌効率の変化は認められなかった。

雌雄の摂餌量を図 3 および図 4 に示す。

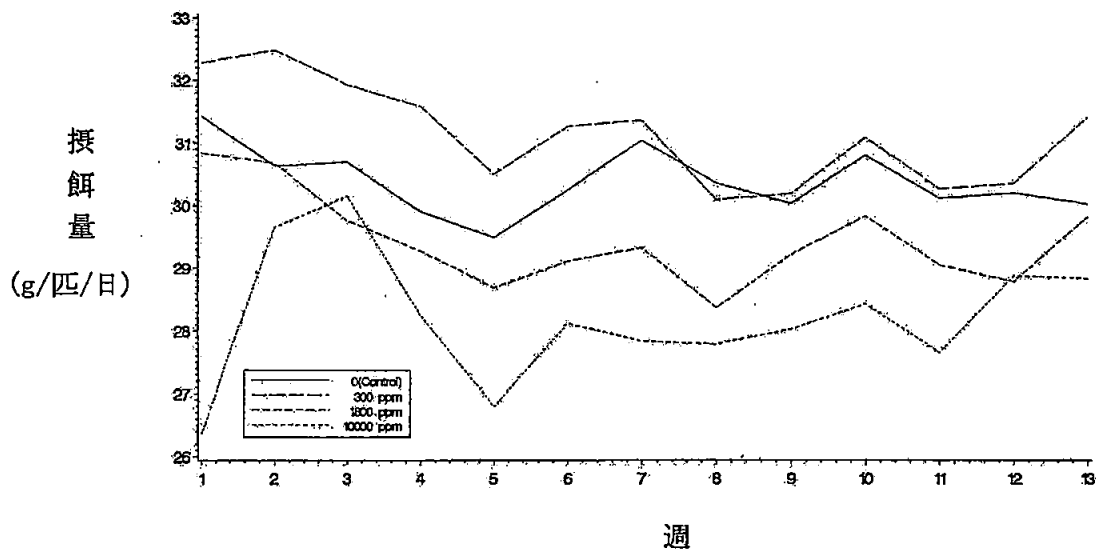


図 3 雄の摂餌量

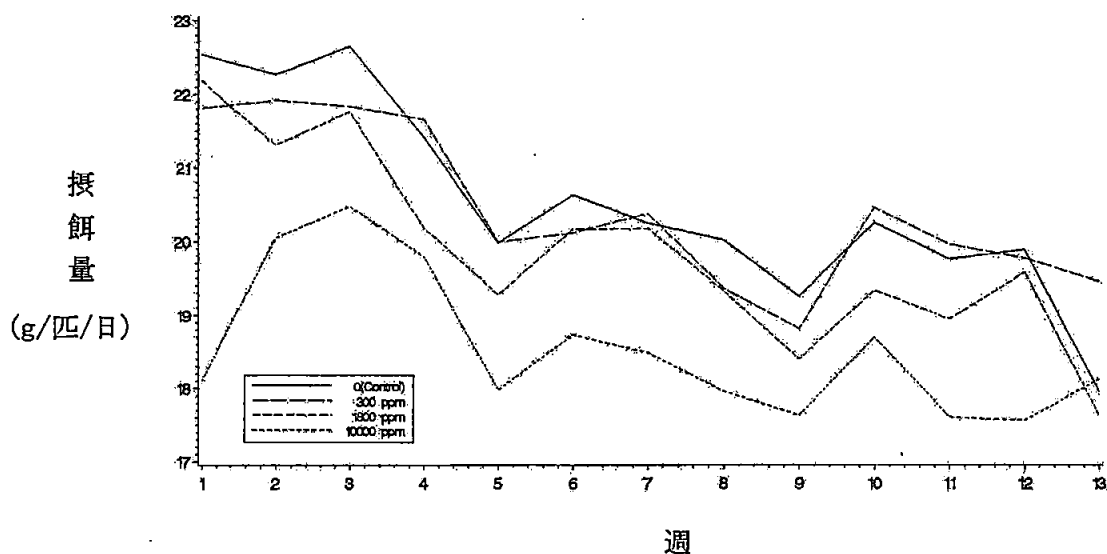


図 4 雌の摂餌量

検体摂取量；投与期間中の主群の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		300	1800	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	20.6	122.3	735.7
	雌	23.1	135.8	762.7

総合機能観察；主群の全動物について、投与開始1週間前ならびに投与2、5、9および14週目に、以下の臨床観察、着地開脚幅、感覚反応および筋力低下の定量的評価を含む総合機能観察 (FOB) を行った。

ホームケージ内で観察：異常行動（旋回、首振り、探索行動、後ずさり、横転、足振り）、発声

ケージからの取り出し：接近反応、接触反応、発声

標準エリア内で観察：活動性、昏睡状態、衰弱、円背姿勢、異常行動、痙攣、発声、運動失調、振戦、安定性低下、異常歩行、開脚歩行、つま先歩行、四肢機能の低下、背骨の上方屈曲、背骨の下方屈曲、立毛、胴体の凹み、身繕いの状態、尿失禁、下痢

動物を保定して観察：接触反応、痙攣、発声、振戦、立毛、皮膚の色、身繕いの状態、高体温、低体温、紅涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常、削瘦、胴体の凹み、脱水症状、腹部緊張、尿失禁、下痢

反射テスト：正向反射、聴覚反応、開脚反射、位置視覚反応、光に対する瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射、耳介反射、足を引っ込める回避反射

定量的評価：前肢および後肢の握力、着地開脚幅、テイルフリック試験

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

用量 (ppm)		300				1800				10000			
検査時期 (週)		2	5	9	14	2	5	9	14	2	5	9	14
雄	テイルフリック時間	100	77	109	98	102	72↓	117	116	100	88	136↑	110
	前肢握力	113	101	100	109	106	90	97	99	115↑	96	95	97
雌	テイルフリック時間	133	114	128	108	112	106	136	115	136	140↑	125	118

対照群との有意差検定は、Student's t検定（両側検定）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。

総合機能観察に投与に関連した臨床異常は認められず、着地開脚幅、テイルフリック試験、前肢および後肢握力にも投与に関連した影響は認められなかった。

テイルフリック試験において、投与9週目には10000 ppm群の雄で、投与5週目には雌で、対照群に比べて尾を振り動かすまでの反射潜時の統計学的に有意な延長がみられたが、前後の測定時点には差が認められなかったことから、投与に関連しないと考えられた。また、1800 ppm群の雄では、投与5週目にのみ尾を振り動かすまでの反射潜時に対照群と統計学的に有意な差が認められたが、この単発的な差は、投与に関連しないと考えられた。

10000 ppm群の雄の前肢握力が投与2週目にのみ対照群に比べて有意に増加したが、後の測定時点では影響は認められず、他のパラメータにも変化が認められなかったことから、投与に関連しないと考えられた。

自発運動量；主群の全動物について、投与1週間前ならびに投与2、5、9および14週目に、自発運動量を50分間測定した。

50分間合計値の対照群に対する変動率を次表に示す。

用量 (ppm)	300				1800				10000			
	2	5	9	14	2	5	9	14	2	5	9	14
雄	99	95	91	85	99	104	97	98	114	88	88	68↓
雌	110	106	105	107	112	101	103	104	103	94	97	98

対照群との有意差検定は、Student's t検定（両側検定）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。

投与に関連した影響は認められなかった。

投与14週目の10000 ppm群の雄の自発運動量は対照群に比べて32%減少し、統計学的に有意に低下したが、これは対照群の雄での運動量が増加したためであった。¹⁾

申請者注1)：雄の対照群の自発運動量の経日的変化は下表に示すとおり、動物が若週齢である投与1週間前では値が小さかった(254.8)が、投与2から14週目まではほぼ一定の値を示した(330.4~478.1)。投与14週目の10000 ppm群の雄では有意な低値(324.5)が認められたが、これは対照群の投与9週目の値(330.4)とほぼ同様の値であり、対照群でも変動する程度のもと考えられた。また、一般状態および総合機能観察においても関連する変化は何ら認められていない。よって、投与に関連する変化ではないと判断した。

(雄)	投与量(ppm)			
週	0	300	1800	10000
-1	254.8	221.6	216.9	191.7
2	439.8	434.8	434.5	502.8
5	465.4	441.8	485.3	408.1
9	330.4	301.0	321.8	291.2
14	478.1	406.8	470.1	324.5

眼科学的検査；投与開始前にはすべての主群動物について、最終屠殺前の週には、主群の対照群および最高用量群の動物について眼科学的検査を行った。

投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；主群の各群雌雄各 5 匹を、投与 14 週目にバルビツール酸塩腹腔内投与による深麻酔の後、ホルマリン生食液で灌流固定して屠殺した。

いずれの動物にも肉眼的病理所見はみられなかった。

アセチルコリンエステラーゼ活性；各群雌雄各 5 匹について投与 2、5 および 9 週目（衛星群）ならびに 14 週目（主群）の計画屠殺時に、ハロタン蒸気過量暴露後の心臓穿刺により放血死させて血液および脳サンプルを採取し、赤血球および脳アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

用量 (ppm)		300				1800				10000			
検査時期 (週)		2	5	9	14	2	5	9	14	2	5	9	14
雄	脳	101	99	95	93	99	93	97	101	105	86↓	94	108
	赤血球	108	97	97	96	97	90	106	90↓	93	76↓	83↓	82↓
雌	脳	91	98	97	95	95	94	103	87↓	89↓	97	95	86↓
	赤血球	99	92	92	92↓	99	93	99	86↓	93	83	86↓	85↓

対照群との有意差検定は、Student's t 検定（両側検定）を用いて行った（↓：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。

脳コリンエステラーゼ活性は、10000 ppm 群の雄ならびに 10000 ppm および 1800 ppm 群の雌で対照群に比べて有意に低下した。赤血球コリンエステラーゼ活性は、10000 ppm および 1800 ppm 群の雄ならびに 10000 ppm、1800 ppm および 300 ppm 群の雌で有意に低下した。検体投与と脳および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下との関連は否定できない。しかし、その差はわずか（20%未満）であり、投与期間を通してあるいは雌雄で一貫しておらず、臨床所見がなく、総合機能観察パラメータに投与に関連する変化が認められなかったことから、この差は毒性学的意義がないと考えられる。

臓器重量；投与 14 週目に灌流固定により屠殺した全動物については、一晚固定後に脳重量を測定した。また、アセチルコリンエステラーゼ活性測定に用いた全動物についても

脳重量を測定した。

灌流固定していない脳重量について、次表に示すように対照群と比較して統計学的有意差が認められた。

用量 (ppm)		300				1800				10000			
検査時期 (週)		2	5	9	14	2	5	9	14	2	5	9	14
雄	絶対重量	102	101	106	98	105↑	101	103	100	99	98	97	94↓
	相対重量	100	100	98	103	104	104	98	110	115↑	118↑	115↑	118↑
雌	絶対重量	101	99	100	104	102	102	98	100	100	97	96↓	100
	相対重量	101	94	105	107	97	97	106	101	110↑	104	109	113↑

対照群との有意差検定は、Student's t 検定 (両側検定) を用いて行った (↑↓: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。

脳絶対重量が 10000 ppm 群の雌で投与 9 週目に、雄で投与 14 週目に減少した。雄での影響はこの群での低体重に起因するものであった。雌での投与 9 週目の脳絶対重量減少は、測定時点間での一貫性がないことから、投与に関連しないと考えられる。

灌流固定後の脳重量への影響は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 0 および 10000 ppm 群の灌流固定後剖検動物 (雌雄各 5 匹) から採取した以下の組織を病理組織学的に検査した。坐骨神経および脛骨神経は樹脂包埋して準超薄切片を作製し、トルイジンブルー染色を施した。その他の組織はパラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。

脳、眼球 (視神経および網膜を含む)、脊髄 (頸膨大部および腰膨大部)、頸膨大部の脊髄神経根 (背側根および腹側根神経線維)、腰膨大部の脊髄神経根 (背側根および腹側根神経線維)、頸膨大部の背側根神経節、腰膨大部の背側根神経節、近位坐骨神経、近位脛骨神経、遠位脛骨神経 (脛骨神経腓腹筋分岐部)、腓腹筋

対照群と比較して統計学的有意差が認められた所見を次表に示す。

性別	雄		雌	
	0	10000	0	10000
投与量 (ppm)	0	10000	0	10000
所見\検査動物数	5	5	5	5
遠位脛骨神経 脱髄 軽微	4	2	1	2
近位坐骨神経 脱髄 軽微	1	3	1	1
近位脛骨神経 脱髄 軽微	1	5*	0	4*

対照群との有意差検定は、Fisher の正確検定を用いて行った (*: P < 0.05)。
表中の数値は所見を有する動物数を示す。

検査した組織に投与に関連した顕微鏡所見は認められなかった。

10000 ppm 群の雌雄では、対照群と比較して近位脛骨神経線維の軽微な変性/脱髄の発現頻度の統計学的に有意な増加が認められたが、程度が軽微であること、他の神経に投与の影響が認められないこと、ならびに背景データと差がないことから、投与に関連しないと考えられた。

脛骨および坐骨神経の脱髄発生率の背景値を次表に示す。

所見	雄	雌
遠位脛骨神経 脱髄 軽微	20-100 %	20-60%
近位坐骨神経 脱髄 軽微	80 %	0-80%
近位脛骨神経 脱髄 軽微	60-100 %	20-60%

表中の値は、2005 年に CTL にて実施された 6 試験、雌雄各 5 匹/試験における発生率を示す。

以上の結果から、トルクロホスメチル原体のラット 90 日間反復経口投与神経毒性試験における影響として、10000 ppm 群の雌雄ラットにおいて、体重、摂餌量および摂餌効率の低下が認められた。10000 ppm の投与量では神経病理学的所見は認められなかった。よって、本剤の本試験における無毒性量は 1800 ppm (雄で 122.3 mg/kg/day、雌で 135.8 mg/kg/day に相当) と判断された。