BOZO RESEARCH CENTER INC.

最 終 報 告 書

亜リン酸トリメチルのラットを用いた
2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験

B-3883

株式会社ボゾリサーチセンター

目　次

頁

目　次 …… 1

要　約 …… 8

緒　言 …… 10

試験材料および方法

1. 被験物質および被験液の調製 …… 11
   1) 被験物質 …… 11
   2) 被験液の調製および保存方法 …… 11
   3) 被験液の安定性 …… 12
   4) 被験液の濃度確認 …… 12
2. 試験動物 …… 12
3. 飼育条件 …… 12
4. 投与量、群構成および動物数 …… 13
5. 個体識別およびケージへの表示 …… 13
6. 投与方法および投与期間 …… 13
7. 検査方法 …… 14
   1) 一般状態の観察 …… 14
   2) 体重測定 …… 14
   3) 摂餌量測定 …… 14
   4) 尿検査 …… 14
   5) 血液学的検査 …… 15
   6) 血液生化学的検査 …… 16

頁

7) 病理学的検査 …… 17
(1) 剖検および器官重量測定 …… 17
(2) 病理組織学的検査 …… 18
8. 統計処理 …… 18

試験結果

1. 一般状態 …… 20
1) 投与期間 …… 20
2) 回復期間 …… 20
2. 体重 …… 20
1) 投与期間 …… 20
2) 回復期間 …… 21
3. 摂餌量 …… 21
1) 投与期間 …… 21
2) 回復期間 …… 21
4. 尿検査 …… 21
1) 投与第4週検査 …… 21
2) 回復第2週検査 …… 21
5. 血液学的検査 …… 22
1) 投与期間終了時検査 …… 22
2) 回復期間終了時検査 …… 22
6. 血液生化学的検査 …… 22
1) 投与期間終了時検査 …… 22
2) 回復期間終了時検査 …… 22
7. 剖検所見 …… 23
1) 投与期間終了時剖検例 …… 23
2) 回復期間終了時剖検例 …… 23
8. 器官重量 …… 23
1) 投与期間終了時剖検例 …… 23
2) 回復期間終了時剖検例 …… 24

頁

9. 病理組織学的検査 …… 24

1) 投与期間終了時剖検例 …… 24

2) 回復期間終了時剖検例 …… 26

考　察 …… 28

文　献 …… 31

Figures and Tables

Fig. 1	Body weight
Fig. 2、3	Food consumption
Table 1-1～1-3	Clinical signs
Table 2-1、2-2	Body weight
Table 3-1、3-2	Food consumption
Table 4-1～4-8	Urinalysis
Table 5-1～5-4	Hematological findings
Table 6-1～6-6	Blood chemical findings
Table 7-1、7-2	Gross pathological findings

Table 8-1～8-4 Absolute and relative organ weights

Table 9-1～9-7 Histopathological findings

要　約

Crj:CD(SD)系 SPF 雌雄ラットを用いて、亜リン酸トリメチルの反復投与による毒性ならびにその回復性を検討した。投与量は 0（オリーブ油：対照群）、15、60 および 250mg/kg/day とし、28 日間反復強制経口投与した。1 群の動物数は、対照群、60 および 250mg/kg 投与群で雌雄各 12 匹、15mg/kg 投与群で雌雄各 6 匹とし、このうち、対照群、60 および 250mg/kg 投与群の雌雄各 6 例については、28 日間投与後 2 週間休薬させた。

1.　一般状態

250mg/kg 投与群の雌雄で自発運動の減少、振戦、眼球混濁ならびに流涎などがみられた。

2.　体重および摂餌量

250mg/kg 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められ、これらの群では摂餌量の低値も観察された。

3.　尿検査

60mg/kg 投与群の雌と 250mg/kg 投与群の雌雄で尿 pH の低下と摂水量の減少がみられた。さらに、250mg/kg 投与群の雄では、尿量の減少と尿浸透圧の増加がみられた。

4.　血液学的検査

250mg/kg 投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の増加、雄でプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、雌で平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および網赤血球率の減少がみられた。

5.　血液生化学的検査

250mg/kg 投与群の雌雄で総コレステロール、リン脂質およびカルシウムの増加、雄で尿素窒素およびカリウムの増加、雌で GPT 活性、トリグリセライドおよび総蛋白質の増加と、クレアチニンおよび塩素の減少がみられた。なお、カルシウムの増加は 60mg/kg 投与群の雌にもみられた。

6. 病理学的検査

橋（脳幹）、脊髄、坐骨神経、肺、胃、甲状腺、胸腺、脾臓、骨および骨髄（大腿骨）ならびに眼球に変化がみられた。250mg/kg 投与群の雌雄で坐骨神経および脊髄では神経線維の変性がみられ、橋（脳幹）および脊髄の神経細胞では中心性色質融解も認められた。肺ではⅡ型肺胞上皮の肥大が 60mg/kg 投与群の雄と 250mg/kg 投与群の雌雄に、肺胞/血管周囲の炎症細胞浸潤および泡沫細胞の集簇が 250mg/kg 投与群の雌雄に、肺胞上皮の過形成が 250mg/kg 投与群の雌にみられた。胃では肉眼的な境界縁あるいは前胃の肥厚が 60mg/kg 投与群の雌と 250mg/kg 投与群の雌雄にみられ、病理組織学的には前胃/境界縁の過形成が 60 および 250mg/kg 投与群の雌雄に、前胃粘膜下の水腫が 60 および 250mg/kg 投与群の雌に、また、前胃/境界縁のびらんが 15mg/kg 以上の投与群の雌にみられた。甲状腺では 250mg/kg 投与群の雌雄で濾胞上皮の肥大がみられた。胸腺では 60mg/kg 投与群の雌と 250mg/kg 投与群の雌雄で重量の減少が、病理組織学的には萎縮が 250mg/kg 投与群の雄にみられた。脾臓では髄外造血の低下が 250mg/kg 投与群の雄に、大腿骨骨髄では造血の低下が 250mg/kg 投与群の雌にみられた。骨では大腿骨において骨端板の閉鎖が 250mg/kg 投与群の雌雄にみられた。眼球では肉眼的な混濁が 250mg/kg 投与群の雌雄にみられ、病理組織学的には白内障が認められた。

7. 回復性

上記の変化のうち、休薬後も坐骨神経および脊髄における神経線維の変性、一般状態における振戦、体重および摂餌量の低値、摂水量および尿量の減少、赤血球数の増加、クレアチニンの減少、大腿骨における骨端板の閉鎖および骨髄での造血低下ならびに眼球の肉眼的混濁および白内障がみられ、休薬による明らかな回復は認められなかった。その他の変化については消失または軽減され、回復性が認められた。

以上の如く、亜リン酸トリメチルをラットに 28 日間反復投与した結果、主な変化が 15mg/kg 以上の投与群の雌ならびに 60 および 250mg/kg 投与群の雄の胃、60 および 250mg/kg 投与群の雄の肺、さらには 250mg/kg 投与群における雌雄の橋（脳幹）、脊髄、坐骨神経、骨（大腿骨）および眼球と雌の肺および骨髄（大腿骨）にみられた。一方 15mg/kg 投与群の雄では変化は認められなかった。

これらの結果から、本試験における亜リン酸トリメチルの無影響量は雄では 15mg/kg/day、雌では 15mg/kg/day を下回ると推定された。

緒　言

亜リン酸トリメチルは、有機リン系殺虫剤の原料あるいは脱ハロゲン化剤などとして、広く使用されている。

今回、厚生省生活衛生局の依頼により、亜リン酸トリメチルをヒトが摂取した場合の影響を推定する目的で、被験物質をラットに 28 日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2 週間休薬し、障害の回復性を調べたのでその成績を報告する。なお、本試験は、以下の基準およびガイドラインに準拠し実施した。

- 「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」
  （昭和 59 年 3 月 31 日；環保業第 39 号、薬発第 229 号、59 基局第 85 号連名基準）一部改正（昭和 63 年 11 月 18 日；環企研第 233 号、衛生第 38 号、63 基局第 823 号）に定める「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第 4 条に規定する試験施設に関する基準」
- 「『新規化学物質に係る試験の方法について』の一部改正等について」
  （昭和 61 年 12 月 5 日；環保業第 700 号環境庁企画調整局長、薬発第 1039 号厚生省薬務局長、61 基局第 1014 号通商産業省基礎産業局長連名通知）
- 「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」
  （総理府告示第 6 号、昭和 55 年 3 月 27 日）
- 「動物実験に関する指針」
  （㈳日本実験動物学会、昭和 62 年 5 月 22 日）

試験材料および方法

1. 被験物質および被験液の調製

1) 被験物質

亜リン酸トリメチルは以下の情報とともに、

より提供された。

製　造　者　：

名　　称　：　亜リン酸トリメチル

（CAS 番号：121-45-9）

構造式または示性式

：　$(CH_3O)_3P$

ロット番号　：

純　　度　：　99.58%

性　　状　：　無色の液体

分　子　量　：　124.08

比　　重　：　1.052

融　　点　：　−78℃

沸　　点　：　111℃

安　定　性　：　返却後の被験物質の分析結果から、動物試験期間中安定であったことが確認された。

保存方法　：　冷暗所、開封後は窒素置換する。

保存場所　：　御殿場研究所　被験物質保存室および被験物質調製室

なお、提供された被験物質のうち、約 5g を保存試料として御殿場研究所の被験物質保存室に保存し、その他の残余被験物質は全量を製造者に返却した。

2) 被験液の調製および保存方法

投与容量が 5mL/kg 体重になるよう必要量の被験物質を採取し、オリーブ油（日本薬局方、丸石製薬株式会社、Lot No. 7922）に溶解して高用量群の投与液（50mg/mL 液）を調製した。中および低用量群の投与液は、50mg/mL 液をオリーブ油で段階的に希釈して調製した。調製量は最大 7 日分を一括して行い、1 日使用分ずつポリ製遮光瓶に分注して使用時まで冷蔵（約 4℃）・気密保存した。

3) 被験液の安定性

本被験物質の3および200mg/mL溶液（媒体：オリーブ油）は、冷蔵（約4℃）8日後室温6時間、暗所（褐色ガラス瓶）・気密保存で安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（添付資料1）。

4) 被験液の濃度確認

投与開始前および投与最終週の2回、投与に使用した各濃度液についてGC法により株式会社ボゾリサーチセンターで測定した。その結果、被験物質濃度は表示値に対して98～103%であり、適正（許容範囲：表示値±10%以内）であった（添付資料2、3）。

2. 試験動物

Sprague-Dawley系SPFラット〔Crj：CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社〕の雌雄各57匹[注1]を5週齢で入手し、約1週間検疫・馴化飼育した後、体重増加が順調で一般状態に異常のみられない健康な雌雄各42匹を選び、6週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で204～226g（平均値：214.1g）、雌で155～177g（平均値：168.7g）であり、いずれの動物の体重も平均値±20%以内であった。

動物は、検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日（投与開始の2日前）の体重に基づいて層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群を構成した。動物の割り付けはコンピュータを用いてブロック配置法および無作為抽出法の組合せ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群および群内の個体番号を無作為に割り当てた）により実施した。群分け後の余剰動物は、試験系より除外した。

注1：試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各55匹であったが、実際には雌雄各57匹が納入された。

3. 飼育条件

動物は、温度23±3℃、相対湿度50±20%、換気回数1時間当たり10～15回、照明1日12時間（07：00～19：00）の飼育室（915号室）で、金属製網ケージ（W 254× D 350× H 170 mm ：リードエンジニアリング株式会社）に1匹ずつ収容し、固形飼料（放射線滅菌CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）および飲料水（御殿場市営水道水：自動給水）を自由に摂取させ飼育した。飼料中の汚染物質に関しては、使用した全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析したデータを入手し、また、飲料水については、水道法に準拠した水質の検査を財団法人静岡県生活科学検査センターに定期的（年4回）に依頼し、得られたデータを入

手してそれぞれ異常のないことを確認して保存した。

4. 投与量、群構成および動物数

投与量は、2週間投与による予備試験[1)]の成績を参考にして設定した。すなわち、亜リン酸トリメチルの15、60、250および1000mg/kgを雌雄ラットに2週間反復経口投与した結果、1000mg/kgの雌雄では一般状態において自発運動の減少、異常歩行、粗毛、削痩、眼瞼下垂、呼吸数の減少、四肢の紅潮および腫脹、後肢麻痺および腹臥/横臥などを呈し、雄の1/5例と雌の3/5例が死亡した。生存例では、体重増加抑制、摂餌量の減少、白血球数、GOT活性およびGPT活性の増加、前胃の肥厚および胸腺の小型化ならびに胸腺の重量減少、腎臓および副腎の重量増加などがみられた。また、250mg/kg 投与群では体重増加抑制および腎臓の重量増加が雌雄に、摂餌量の減少および前胃の肥厚が雄に、GPT活性の増加が雌にみられた。これらの結果から、本試験では明らかな毒性徴候が予想される250mg/kgを高用量とし、以下公比約4で減じて60および15mg/kgの3用量を設定し、これに対照群を加えた計4群を使用した。1群当たりの動物数は、28日間投与後に剖検する群（主群）に雌雄各6匹を用い、さらに、対照群、中用量群および高用量群では28日間投与後2週間休薬した後に剖検する群（回復群）に雌雄各6匹を用いた。次に群構成表を示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃　度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	主　群		回　復　群	
					動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	雄	6	1001～1006	6	1007～1012
				雌	6	1101～1106	6	1107～1112
低用量群	15	3	5	雄	6	2001～2006	-	－
				雌	6	2101～2106	-	－
中用量群	60	12	5	雄	6	3001～3006	6	3007～3012
				雌	6	3101～3106	6	3107～3112
高用量群	250	50	5	雄	6	4001～4006	6	4007～4012
				雌	6	4101～4106	6	4107～4112

5. 個体識別およびケージへの表示

動物は入荷時に小動物用耳標をつけて個体識別を行った。各飼育ケージには、投与量（群）ごとに色分けしたケージラベルをつけ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号および剖検予定日を明記し、表示した。

6. 投与方法および投与期間

毒性試験法のガイドラインに準じて経口投与を選択した。被験液は、5mL/kg 体重の投与容

量で、1日1回（08：00～15：00の間）、週7日、金属製胃ゾンデを用いて28日間強制経口投与した。対照群には溶媒（オリーブ油）を同様に投与した。投与液量は最新の体重を基準に算出した。なお、回復期間は2週間とし、この間休薬させた。

7. 検査方法

1) 一般状態の観察

投与期間中は毎日3回、投与前と投与直後および投与2時間後（ただし、土曜および休日は投与前と投与直後の2回）、回復期間中は毎日1回（午前中）、外観、体位・姿勢、意識・態度、行動、神経症状などの一般状態を観察した。

なお、以下、投与開始日を投与1日、投与1～7日を投与第1週と起算した。

2) 体重測定

投与第1週は投与1日（投与前）、4日および7日の3回、その後は3日ないし4日間隔で週2回、当日の投与前（08：00～12：30の間）に測定した。回復期間中は回復1日（投与期間終了の翌日）、3日および7日に測定し、その後は3日ないし4日間隔で週2回測定した。また、相対器官重量算出のため、投与終了時および回復終了時の剖検日にも絶食後の体重を測定した。

3) 摂餌量測定

投与第1週は投与1日（前日からの1日量）、4日および7日（いずれも3日間の累積量）の3回、それ以降は3ないし4日間隔で週2回（3～4日間の累積量）、また、回復第1週は回復3日（2日間の累積量）および回復7日（4日間の累積量）の2回、それ以降は3ないし4日間隔で週2回（3～4日間の累積量）、測定日の一定時間（08：00～12：30の間、ただし、投与期間中は投与前）に測定し、1匹1日量を算出した。

4) 尿検査

投与第4週および回復第2週に行った。

投与第4週（投与22日～23日および27日～28日の間）は、検査当日の投与後に全生存動物について、回復第2週（回復12日～13日の間）は回復群の全生存動物について、採尿器をセットしたケージに個別に収容し、絶食・自由摂水下で4時間尿を採取した。次いで、自由摂食・自由摂水下でその後の20時間尿を採取した。検査項目は以下の通りである。なお、採取した最初の4時間尿についてpH以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた20時間尿を用いて浸透圧および尿量の測定を行い、尿量は4時間の尿量および20時間の尿量を合計して算出した。摂水量は、採尿器をセットしたケージに収容した

状態で前日からの1日の摂取量を、給水瓶を用いて測定した。

検査項目	測　定　方　法
pH	URIFLET 7A 試験紙［㈱京都第一科学］ a)
蛋白質	URIFLET 7A 試験紙［㈱京都第一科学］ a)
ケトン体	URIFLET 7A 試験紙［㈱京都第一科学］ a)
ブドウ糖	URIFLET 7A 試験紙［㈱京都第一科学］ a)
潜血	URIFLET 7A 試験紙［㈱京都第一科学］ a)
ビリルビン	URIFLET 7A 試験紙［㈱京都第一科学］ a)
ウロビリノーゲン	URIFLET 7A 試験紙［㈱京都第一科学］ a)
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（24時間量）	容量測定
浸透圧	氷点降下法 b)
摂水量（24時間量）	重量法

使用測定機器

a) ： mini AUTION ANALYZER MA-4210
(㈱京都第一科学)

b) ： 全自動浸透圧測定装置　オートアンドスタット　OM-6030
(㈱京都第一科学)

5) 血液学的検査

投与期間および回復期間終了の翌日の剖検時に、前日から一夜（約 16 時間）絶食させた全生存動物を、エーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈から EDTA-2K 加採血瓶（SB-41：東亜医用電子㈱）に血液を採取し、以下の項目について測定した。ただし、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間については、3.8%クエン酸ナトリウムを加えた容器に採取した血液を遠心分離（3000rpm、10 分間）して得られた血漿を用いて測定した。

測定項目	測　定　方　法	単　位
赤血球数（RBC）	電気抵抗変化検出法[c)]	$10^4/mm^3$
ヘモグロビン量（Hb）	シアンメトヘモグロビン法[c)]	g/dL
ヘマトクリット値（Ht）	赤血球数および平均赤血球容積から算出[c)]	%
平均赤血球容積（MCV）	電気抵抗変化検出法[c)]	μ^3
平均赤血球血色素量（MCH）	赤血球数およびヘモグロビン量から算出[c)]	pg
平均赤血球血色素濃度（MCHC）	ヘモグロビン量およびヘマトクリット値から算出[c)]	%
網赤血球率（Reticulocyte）	Brecher 法	‰
血小板数（Platelet）	電気抵抗変化検出法[c)]	$10^4/mm^3$
白血球数（WBC）	電気抵抗変化検出法[c)]	$10^2/mm^3$
白血球百分率	May-Giemsa 鏡検法	%
プロトロンビン時間（PT）	クロット法[d)]	sec.
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	クロット法[d)]	sec.

使用測定機器

c)　：　コールター全自動 8 項目血球アナライザーT890（コールター㈱）

d)　：　血液凝固自動測定装置　ACL　100（Instrumentation Laboratory）

6)　血液生化学的検査

血液学的検査のための採血と同時に、腹大動脈から採取した血液を遠心分離（3000rpm、10 分間）し、得られた血清を用いて以下の項目について測定した。ただし、GOT、GPT、LDH、γ-GTP および血漿 ChE については、ヘパリンを加えた容器に採取した血液を遠心分離（3000rpm、10 分間）して得られた血漿を用いて測定した。なお、全血 ChE については、遠心分離前のヘパリン加血液を用いて測定した。

測定項目	測　定　方　法	単　位
GOT	UV-rate 法[e)]	IU/L
GPT	UV-rate 法[e)]	IU/L

測定項目	測 定 方 法	単 位
LDH	UV-rate 法[e)]	IU/L
γ-GTP	γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙ-3-ｶﾙﾎﾞｷｼ-4-ﾆﾄﾛｱﾆﾘﾄﾞ法[e)]	IU/L
血漿 ChE（Plasma ChE）	DTNB 法	IU/L
AlP	Bessey-Lowry 法[e)]	IU/L
総コレステロール（T.cho）	CEH-COD-POD 法[e)]	mg/dL
トリグリセライド（TG）	GK-GPO-POD 法[e)]	mg/dL
リン脂質（PL）	PLD-ChOD-POD 法[e)]	mg/dL
総ビリルビン（T.bilirubin）	アゾビリルビン法[e)]	mg/dL
グルコース（Glucose）	Hexokinase-G6PD 法[e)]	mg/dL
尿素窒素（BUN）	Urease-GLDH 法[e)]	mg/dL
クレアチニン（Creatinine）	Jaffé法[e)]	mg/dL
ナトリウム（Na）	イオン選択電極法[e)]	mEq/L
カリウム（K）	イオン選択電極法[e)]	mEq/L
塩素（Cl）	イオン選択電極法[e)]	mEq/L
カルシウム（Ca）	OCPC 法[e)]	mg/dL
無機リン（P）	モリブデン酸法[e)]	mg/dL
総蛋白質（TP）	Biuret 法[e)]	g/dL
アルブミン（Albumin）	BCG 法[e)]	g/dL
A/G 比（A/G）	総蛋白質およびアルブミンから算出	
全血 ChE（Blood ChE）	DTNB 法[e)]	IU/L
赤血球 ChE（RBC ChE）	血漿 ChE、全血 ChE および ヘマトクリット値から算出	IU/L

使用測定機器

e) ： 全自動分析装置 Monarch（Instrumentation Laboratory）

7) 病理学的検査

(1) 剖検および器官重量測定

全生存動物について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表、頭部、胸部および腹部を含む器官・組織について詳細に観察・記録した。次いで、次に示す器官・

組織について器官重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から、体重 100g 当りの相対重量を算出した。なお、*印をつけた両側性の器官については左右別々に測定したが、その合計値で評価した。

脳、胸腺、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓、脾臓、腎臓*、副腎*、精巣*、卵巣*、精巣上体*、子宮

(2) 病理組織学的検査

全動物について、次の器官・組織をリン酸緩衝 10%ホルマリン液で固定、保存した[注2]。次いで、下線を施した器官・組織および一般状態の観察から被験物質投与の影響が疑われた眼球についてパラフィン包埋し、このうち主群の対照群と高用量群について切片とし、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を行い鏡検した。さらに、被験物質投与による影響の疑われた小脳（脳幹の橋）、脊髄、坐骨神経、肺、胃、甲状腺、胸腺、脾臓、眼球、骨および骨髄（大腿骨）ならびに大腿部骨格筋については、中および低用量群についても鏡検した。回復群では主群で被験物質投与による影響の疑われた器官・組織を各群について検索した。また、橋（脳幹）、脊髄および坐骨神経については、病変の部位を特定する目的でボディアン染色およびクリューバー・バレラ染色標本を作製して鏡検した。肉眼的異常部位については、用量に関係なく鏡検した。さらに、正常および異常所見の代表例について写真を撮影した。

大脳、小脳、脊髄(胸部)、坐骨神経、胸大動脈、心臓、気管、肺（気管支を含む）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、顎下腺・舌下腺、肝臓、膵臓、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、腟、乳腺、皮膚(鼠径部)、眼球、ハーダー腺、視神経、骨および骨髄（胸骨・大腿骨）、大腿部骨格筋、個体識別部(耳介)、喉頭

注2： 眼球、ハーダー腺および視神経はリン酸緩衝液で調製した 6%グルタルアルデヒド液および 5%ホルマリン液の等量混合液で固定、精巣および精巣上体はブアン液で固定後いずれもリン酸緩衝 10%ホルマリン液で保存した。

8. 統計処理

各検査項目のうち数値化した成績について、まず Bartlett 法により各群の分散の均一性の検定を行った。その結果、分散が均一の場合には一元配置法による分散分析を行い、群間に有意差が認められたならば、Dunnett 法を用いて対照群と各投与群との平均値の差の検定を行った。

分散が均一でない場合には、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、有意であれば Dunnett 型の方法（mean rank test 法）を用いて対照群と各投与群との平均順位の差の検定を行った。検定はいずれも両側で、有意水準は 5 および 1%とした[2)]。また、尿の定性的項目については、累積χ^2 検定法（両側検定、有意水準：5 および 1%）を、病理組織学的検査の成績については、Mann-Whiteny の U 検定（片側検定、有意水準：5 および 1%）を行った。

試験結果

1. 一般状態

Table 1-1～1-3、Appendix 1～11 に示した。

1) 投与期間

雌雄いずれの群にも死亡はみられなかった。

雄では、60mg/kg 以下の投与群では異常はみられなかった。250mg/kg 投与群では、投与第 3 週から自発運動の減少および投与直後の流涎がみられはじめた。その後は、自発運動の減少はほぼ連日少数例に、流涎は投与回数とともに例数が増えて投与終了時ではほとんどの例で観察された。また、投与期間終了時には、自発運動の減少を呈した 2 例では振戦もみられ、うち 1 例では眼球混濁（両側性）も観察された。

雌では、60mg/kg 以下の投与群では異常はみられなかった。250mg/kg 投与群では、投与第 3 週から自発運動の減少および投与直後の流涎がみられはじめた。その後は、いずれの症状も投与回数とともに例数が増え、投与期間終了時では自発運動の減少は半数例に、流涎はほぼ全例に観察された。また、投与第 4 週には、自発運動の減少を呈した個体では振戦もみられ、一部の動物では粗毛、削痩あるいは眼球混濁（両側性）も観察された。

2) 回復期間

雄では、250mg/kg 投与群の 6 例中 1 例で自発運動の減少、振戦および眼球混濁（両側性）がみられ、自発運動の減少は回復 13 日に消失したが、振戦および眼球混濁は回復期間を通じて観察された。

雌では、250mg/kg 投与群の 6 例中 3 例に自発運動の減少、粗毛、振戦ならびに眼球混濁（両側性）がみられ、うち 2 例では削痩も観察された。このうち、自発運動の減少、粗毛および削痩は回復 7 日から 14 日の間に消失したが、振戦および眼球混濁は回復期間を通じて観察された。

2. 体重

Fig. 1、Table 2-1、2-2、Appendix 12～18 に示した。

1) 投与期間

雄では、60mg/kg 以下の投与群の体重は、対照群と同様に推移した。250mg/kg 投与群の体重は、投与 14 日以降対照群を有意に下回って推移し、投与期間を通じた体重増加量も対照群に比べて有意に低かった。

雌では、60mg/kg 以下の投与群の体重は、対照群と同様に推移した。250mg/kg 投与群の体重は、投与 18 日以降対照群を有意に下回って推移し、投与期間を通じた体重増加量も対照群に比べて有意に低かった。

2) 回復期間

250mg/kg 投与群の体重は、雌雄ともに回復期間を通じて対照群を有意に下回って推移し、雄では、回復期間を通じた体重増加量も対照群に比べて有意に低かった。

3. 摂餌量

Fig. 2、3、Table 3-1、3-2、Appendix 19～25 に示した。

1) 投与期間

雌雄ともに、60mg/kg 以下の投与群の摂餌量は対照群と同様であった。250mg/kg 投与群の摂餌量は、投与 18 日以降対照群に比べて有意な低値を示した。

2) 回復期間

雌雄ともに、250mg/kg 投与群の摂餌量は、回復期間を通じて対照群に比べて有意な低値を示した。

4. 尿検査

Table 4-1～4-8、Appendix 26～46 に示した。

1) 投与第 4 週検査

雄では、定性的項目において、尿 pH の有意な低下および尿沈渣中のリン酸塩結晶の有意な減少が 60 および 250mg/kg 投与群にみられた。定量的項目では、250mg/kg 投与群で摂水量の有意な減少および尿量の減少傾向と浸透圧の有意な増加がみられた。

雌では、定性的項目において、尿 pH の有意な低下が 250mg/kg 投与群にみられ、定量的項目では、摂水量の有意な減少が 60 および 250mg/kg 投与群にみられた。

2) 回復第 2 週検査

雄では、定性的項目において、尿沈渣中のリン酸塩結晶の有意な減少が 250mg/kg 投与群にみられ、定量的項目では、250mg/kg 投与群で摂水量および尿量の有意な減少がみられた。

雌では、定性的項目において、尿 pH の有意な上昇が 60mg/kg 投与群にみられたが、用量に応じた変化ではなかった。定量的項目では、250mg/kg 投与群で摂水量の減少傾向および尿量の有意な減少がみられた。

5. 血液学的検査

Table 5-1～5-4、Appendix 47～60 に示した。

1) 投与期間終了時検査

雄では、250mg/kg 投与群で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意な増加とプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられた。なお、プロトロンビン時間の有意な延長は 15mg/kg 投与群にもみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

雌では、250mg/kg 投与群で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意な増加と平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および網赤血球率の有意な減少がみられた。

2) 回復期間終了時検査

雄では、250mg/kg 投与群で赤血球数の有意な増加ならびに平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の有意な減少がみられた。

雌では、250mg/kg 投与群で赤血球数の増加傾向と平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の有意な減少がみられた。

6. 血液生化学的検査

Table 6-1～6-6、Appendix 61～81 に示した。

1) 投与期間終了時検査

雄では、250mg/kg 投与群で総コレステロール、リン脂質、尿素窒素、カリウムおよびカルシウムの有意な増加がみられた。なお、A/G 比の有意な増加が 15mg/kg 投与群にみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

雌では、15mg/kg 以上の投与群でカルシウムの有意な増加がみられた。250mg/kg 投与群ではこれに加えて GPT 活性、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質および総蛋白質の有意な増加と AlP 活性、クレアチニンおよび塩素の有意な減少がみられた。なお、塩素の有意な減少は 15mg/kg 投与群にもみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

2) 回復期間終了時検査

雄では、250mg/kg 投与群で塩素の有意な増加とカルシウムの有意な減少がみられた。

雌では、250mg/kg 投与群で AlP 活性とクレアチニンの有意な減少がみられた。

7. 剖検所見

Table 7-1、7-2、Appendix 82～95 に示した。

1) 投与期間終了時剖検例

雄では、胃の境界縁の肥厚が 250mg/kg 投与群の全例に、前胃の肥厚が 250mg/kg 投与群の 6 例中 1 例にみられた。

雌では、胃の境界縁の肥厚が 250mg/kg 投与群の 6 例中 5 例に、前胃の肥厚が 60mg/kg 投与群の 6 例中 2 例と 250mg/kg 投与群の全例にみられた。また、250mg/kg 投与群の 1 例で粗毛、削痩および眼球混濁（両側性）が、他の 1 例で眼球深部暗赤色（片側性）がみられた。

2) 回復期間終了時剖検例

雄では眼球混濁(両側性)が 250mg/kg 投与群の 6 例中 1 例、腺胃の暗赤色点が 250mg/kg 投与群の 6 例中 1 例にみられた。また、対照群の 1 例に精巣および精巣上体の小型化（片側性）がみられた。

雌では、眼球混濁（両側性）が 250mg/kg 投与群の 6 例中 3 例にみられた。また、腺胃の暗赤色点が対照群および 60mg/kg 投与群の各 1 例にみられた。

8. 器官重量

Table 8-1～8-4、Appendix 96～123 に示した。

1) 投与期間終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化が、雌雄の胸腺と雌の肝臓および卵巣にみられた。

胸腺 ： 雄では、絶対重量の有意な減少と相対重量の減少傾向が 250mg/kg 投与群にみられた。雌では、絶対重量の有意な減少が 60 および 250mg/kg 投与群に、相対重量の有意な減少が 60mg/kg 投与群にみられた。

肝臓 ： 雄では、対照群と各投与群の間に差はみられなかった。雌では、相対重量の有意な増加が 250mg/kg 投与群にみられた。

卵巣 ： 相対重量の有意な減少が 15mg/kg 以上の投与群に、絶対重量の有意な減少が 250mg/kg 投与群にみられた。なお、絶対重量の減少は 15mg/kg 投与群にもみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

なお、雄で脾臓の絶対重量の有意な減少が 15mg/kg 投与群にみられたが、用量に応じた変化ではなかった。また、250mg/kg 投与群において雌雄の脳、心臓、肺、脾臓および腎

臓ならびに精巣および精巣上体で絶対重量の減少と相対重量の増加のいずれかあるいは両方がみられたが、いずれも剖検時の体重の低値に起因する変化と考えられた。

2) 回復期間終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化が、雄の肝臓にみられた。

肝臓 : 雄では、相対および絶対重量の有意な減少が250mg/kg投与群でみられた。雌では、絶対重量の有意な減少が250mg/kg投与群にみられたが、相対重量では差がなく、剖検時の体重の低値に起因する変化と考えられた。

なお、60および250mg/kg投与群の雌の肺、脾臓および副腎、250mg/kg投与群の雌雄の脳および腎臓、雄の肺、脾臓、精巣および精巣上体ならびに雌の胸腺、心臓および卵巣において絶対重量の減少と相対重量の増加のいずれかあるいは両方がみられたが、いずれも剖検時の体重の低値に起因する変化と考えられた。

9. 病理組織学的検査

Table 9-1～9-7、Appendix 124～141に、また、所見の代表例をPhoto. 1～49に示した。

1) 投与期間終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化が、雌雄の橋（脳幹）、脊髄、坐骨神経、肺、胃、甲状腺、眼球および骨（大腿骨）、雄の胸腺と脾臓および雌の骨髄（大腿骨）にみられた。なお、大腿部骨格筋は被験物質投与の影響が疑われたため回復群も含めて全例について検索したが、最終的には被験物質投与の影響はないと判断した。

橋（脳幹）
: ごく軽度または軽度の中心性色質融解（Photo. 2）が250mg/kg投与群の雄4例と雌6例全例にみられた。

脊髄 : ごく軽度または軽度の中心性色質融解（Photo. 6）が250mg/kg投与群の雄4例と雌5例に、ごく軽度から中等度の神経線維の変性（Photo. 6）が250mg/kg投与群の雌雄全例にみられた。

坐骨神経 : ごく軽度の神経線維の変性（Photo. 10）が250mg/kg投与群の雌雄全例にみられた。

肺 : ごく軽度または軽度のⅡ型肺胞上皮細胞の肥大（Photo. 14）が60mg/kg投与群の雄2例と250mg/kg投与群の雌雄全例に、ごく軽度の肺胞/血管周囲の炎症細胞浸潤（Photo. 14）が250mg/kg投与群の雄2例と雌1例にみられた。また、ごく軽度または軽度の泡沫細胞の集簇（Photo. 16）が

15mg/kg 投与群の雄 1 例および 250mg/kg 投与群の雄全例と雌 3 例に、軽度の肺胞上皮の過形成（Photo. 16）が 250mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。

胃　　：ごく軽度から中等度の前胃/境界縁の過形成（Photo. 21、22）が 60mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 5 例、250mg/kg 投与群の雌雄全例に、軽度の前胃粘膜下の水腫（Photo. 22）が 60 および 250mg/kg 投与群の雌各 2 例にみられた。また、ごく軽度あるいは軽度の前胃/境界縁のびらん（Photo. 23）が 15mg/kg 投与群の雌 1 例と 60 および 250mg/kg 投与群の雌各 2 例にみられた。

甲状腺　：ごく軽度の濾胞上皮細胞の肥大（Photo. 27）が 250mg/kg 投与群の雄全例と雌 2 例にみられた。

胸腺　　：ごく軽度の萎縮（Photo. 31）が 250mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

脾臓　　：雄では、髄外造血が対照群、15 および 250mg/kg 投与群では軽度（Photo. 34）がそれぞれ 4 または 5 例でその他はごく軽度であったのに対し、250mg/kg 投与群では全例がごく軽度（Photo. 35）であり髄外造血の低下がみられ、統計学的にも有意な差であった。雌では、対照群と各投与群の間で髄外造血に差はみられなかった。

眼球　　：ごく軽度から中等度の白内障（Photo. 39）が 250mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 5 例にみられた。なお、軽度の硝子体の出血が、肉眼的に眼球深部の暗赤色が認められた 250mg/kg 投与群の雌 1 例にみられたが、病理学的性状から偶発所見と判断した。

大腿骨（骨髄を含む）

：軽度あるいは中等度の骨端板の閉鎖（Photo. 43）が 250mg/kg 投与群の雌雄全例にみられた。また、ごく軽度の造血の低下（Photo. 47）が 250mg/kg 投与群の雌 4 例にみられた。なお、ごく軽度の造血の低下は 15mg/kg 投与群の雄 1 例にも認められたが、用量に応じた変化ではなかった。

他に以下の所見がみられたが、その出現状況および病理学的性状から偶発所見と判断した。

肝臓　　：微小肉芽腫（対照群の雌 1 例および 250mg/kg 投与群の雌雄各 1 例）

腎臓　　：好塩基性尿細管（対照群の雄 1 例）、硝子円柱（250mg/kg 投与群の雄 1 例）

投与終了時剖検例で検索した他の器官・組織、すなわち大脳、心臓、気管、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、副腎、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、骨および骨髄（胸骨）ならびに大腿部骨格筋には異常所見は認められなかった。

2) 回復期間終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化が、雌雄の脊髄、坐骨神経、肺、胃、甲状腺、眼球および骨（大腿骨）および雌の橋（脳幹）、骨髄（大腿骨）にみられた。

橋（脳幹）

：ごく軽度の中心性色質融解が250mg/kg投与群の雌1例にみられた。

脊髄　：ごく軽度から中等度の神経線維の変性が250mg/kg投与群の雄雌全例にみられた。

坐骨神経：ごく軽度あるいは軽度の神経線維の変性が250mg/kg投与群の雄4例と雌全例にみられた。

肺　：ごく軽度のⅡ型肺胞上皮細胞の肥大が250mg/kg投与群の雌雄各3例に、ごく軽度の肺胞/血管周囲の炎症細胞浸潤が250mg/kg投与群の雄2例に、また、ごく軽度の泡沫細胞の集簇が250mg/kg投与群の雄3例と雌5例に、ごく軽度の肺胞上皮の過形成が250mg/kg投与群の雌1例にみられた。なお、ごく軽度の肺胞の出血が250mg/kg投与群の雄1例にみられたが、その病理学的性状から偶発所見と判断した。

胃　：ごく軽度の前胃/境界縁の過形成が60mg/kg投与群の雌1例および250mg/kg投与群の雄3例と雌2例にみられた。なお、ごく軽度あるいは軽度の腺胃のびらんが対照群と60mg/kg投与群の雌各1例と250mg/kg投与群の雄1例にみられたが、その出現状況および病理学的性状から偶発所見と判断した。

甲状腺　：ごく軽度の濾胞上皮細胞の肥大が250mg/kg投与群の雄2例と雌1例にみられた。

眼球　：軽度あるいは中等度の白内障が250mg/kg投与群の雄2例と雌全例にみられた。なお、ごく軽度の結膜の石灰化が60mg/kg投与群の雄1例、ごく軽度の角膜の石灰化が250mg/kg投与群の雄1例、ごく軽度の網膜の萎縮が60mg/kg投与群の雄1例、ごく軽度の角膜炎が250mg/kg投与群の雌1例にみられたが、いずれもその出現状況および病理学的性状から偶発所見と

判断した。

大腿骨（骨髄を含む）

：　軽度あるいは中等度の骨端板の閉鎖が250mg/kg投与群の雌雄全例にみられた。また、ごく軽度の造血の低下（Photo. 47）が250mg/kg投与群の雌4例にみられた。

なお、脾臓においてごく軽度から中等度の髄外造血が雌雄各群の全例にみられたが、対照群と各投与群の間で程度に差は認められなかった。他に以下の所見がみられたが、その出現状況および病理学的性状から偶発所見と判断した。

精巣および精巣上体

：　精細管の萎縮、精巣上体内の精子の減少および細胞残渣の出現（片側性、肉眼的に精巣および精巣上体の小型化が認められた対照群の雄1例）

考　察

Crj:CD(SD)系 SPF 雌雄ラットに、亜リン酸トリメチルを 0（オリーブ油：対照群）、15、60 および 250mg/kg/day の用量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、60 および 250mg/kg 投与群についてはその後 2 週間休薬させ、変化の回復性について検討した。

投与期間中を通じて死亡動物はみられなかった。一般状態では、250mg/kg 投与群の雌雄において投与期間の後半に自発運動の減少、振戦、眼球混濁および流涎などがみられた。自発運動の減少および振戦は後述するように、被験物質の神経系に対する障害性を反映した変化であった。また、眼球混濁は白内障によるものであった。なお、多数例でみられた流涎は投与直後にのみみられたこと、また、本被験物質は眼、気道および皮膚に対して刺激性を有すると考えられていることから、上述の神経系に対する影響を介したものとは思われなかった。

体重では、250mg/kg 投与群の雌雄で投与期間の後半に比較的強い増加抑制が認められ、摂餌量も低値を示した。

尿検査では、60mg/kg 投与群の雄と 250mg/kg 投与群の雌雄で pH の低下がみられたがその機序は明らかではなかった。なお、60 および 250mg/kg 投与群の雄では尿沈渣中のリン酸塩結晶の減少がみられたが、pH の低下に伴う変化であり、毒性を示唆するものではなかった。また、60mg/kg 投与群の雌と 250mg/kg 投与群の雌雄で摂水量の減少、雄ではさらに尿量の減少と尿浸透圧の増加がみられたが、これらは摂餌量の減少に伴って摂水量が減少したための変化と考えられた。

血液学的検査では、250mg/kg 投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の増加、雌ではさらに平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の減少がみられたが、その機序は明らかでなかった。なお、250mg/kg 投与群の雌では網赤血球率が減少したが、赤血球数の増加に対する適応性の変化と考えられた。また、250mg/kg 投与群の雄ではプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられ、被験物質の凝固系に対する影響が示唆された。

血液生化学的検査では、250mg/kg 投与群の雌雄で総コレステロールおよびリン脂質の増加、雌ではこれに加えてトリグリセライドおよび GPT 活性の増加がみられ、被験物質が脂質代謝に影響する可能性が示唆された。250mg/kg 投与群の雄と各投与群の雌ではカルシウムの増加がみられ、250mg/kg 投与群の雌雄では大腿骨にも変化がみられていることから被験物質投与の影響が示唆された。しかし、15mg/kg 投与群の雌については変化の程度がわずかであり、他

の項目においても毒性を示唆する変化がみられず、被験物質投与による影響とは考え難かった。その他に、250mg/kg 投与群の雄で尿素窒素およびカリウムの増加、雌で総蛋白質の増加と、AlP 活性、クレアチニンおよび塩素の減少がみられたが、AlP 活性の変化を除けばいずれも被験物質投与の影響を示唆するものと考えられた。

病理学的検査では、橋（脳幹）、脊髄、坐骨神経、肺、胃、甲状腺、胸腺、脾臓、骨および骨髄（大腿骨）ならびに眼球に変化がみられた。坐骨神経および脊髄では神経線維の変性が250mg/kg 投与群の雌雄にみられ、橋および脊髄の神経細胞では中心性色質融解も認められた。神経線維の変化は、本被験物質の類似物であるリン酸トリメチルのラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験[3]においてもみられており、神経系が本被験物質の標的器官と考えられた。なお、橋（脳幹）、脊髄および坐骨神経についてボディアン染色およびクリューバー・バレラ染色標本で確認した結果、橋（脳幹）における中心性色質融解の好発部位は顔面神経と推定された。

肺ではⅡ型肺胞上皮細胞の肥大が 60mg/kg 投与群の雄と 250mg/kg 投与群の雌雄に、肺胞/血管周囲の炎症細胞浸潤および泡沫細胞の集簇が 250mg/kg 投与群の雌雄に、肺胞上皮の過形成が 250mg/kg 投与群の雌にみられた。なお、泡沫細胞の集簇が 15mg/kg 投与群の雄にもみられたが 1 例のみであり、本変化は自然発生的にしばしば認められることから被験物質投与との関連性はないと判断した。

胃では肉眼的な境界縁あるいは前胃の肥厚が60mg/kg投与群の雌と250mg/kg投与群の雌雄にみられ、病理組織学的には前胃/境界縁の過形成が 60 および 250mg/kg 投与群の雌雄に、前胃粘膜下の水腫が 60 および 250mg/kg 投与群の雌に、また、前胃/境界縁のびらんが雌の各投与群にみられた。これらの変化は、いずれも本被験物質が有する粘膜に対する刺激性によるものと考えられた。

甲状腺では、肉眼的な異常は認められなかったものの 250mg/kg 投与群の雌雄で濾胞上皮の肥大がみられ、被験物質投与の影響が認められた。甲状腺ホルモンは、血中コレステロールを低下させることが知られている[4]。本試験では 250mg/kg 投与群の雌雄で血中コレステロールが増加しているが、甲状腺ホルモンの低下を示唆する濾胞上皮の肥大が認められていることから、血中コレステロールの増加は甲状腺ホルモンの低下による可能性が示唆された。

胸腺では 60mg/kg 投与群の雌と 250mg/kg 投与群の雌雄で重量の減少が、病理組織学的には萎縮が 250mg/kg 投与群の雄にみられ、被験物質投与によりもたらされた低栄養状態を反映した変化と考えられた。

造血組織では、脾臓における髄外造血の低下が 250mg/kg 投与群の雄に、大腿骨骨髄におけ

る造血の低下が250mg/kg投与群の雌にみられた。なお、これらの変化は血液学的検査における赤血球の変化と相反するものであるが、その機序は不明であった。

骨では大腿骨において骨端板の閉鎖が250mg/kg投与群の雌雄にみられた。一方、胸骨には変化がみられないことから、本被験物質は長管骨の成長に何らかの影響を及ぼしていると考えられた。

眼球では肉眼的な混濁が250mg/kg投与群の雌雄にみられ、病理組織学的には白内障が認められた。

その他として、肝臓の重量増加が250mg/kg投与群の雌にみられたが組織学的には何ら変化が認められず、偶発的な変化と考えられた。また、卵巣重量の減少が各投与群にみられたが、各投与群の卵巣重量は回復終了時の対照群および背景データと比較すると大差はなく、組織学的にも変化が認められないことから、被験物質投与との関連性はないと考えられた。

休薬により、上記の変化のうち、坐骨神経および脊髄における神経線維の変性、一般状態における振戦、体重および摂餌量の低値、尿検査における摂水量および尿量の減少、赤血球数の増加、クレアチニンの減少、大腿骨における骨端板の閉鎖および造血の低下ならびに眼球の肉眼的混濁および白内障については明らかな回復は認められなかった。その他の変化については消失または軽減され、回復性が認められた。なお、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査および器官重量において回復期間に新たに変化を生じた項目がみられたが、いずれも毒性学的意義を有さない変化と考えられた。

以上の如く、亜リン酸トリメチルをラットに28日間反復投与した結果、主な変化が15mg/kg以上の投与群の雌ならびに60および250mg/kg投与群の雄の胃、60および250mg/kg投与群の雄の肺、さらには250mg/kg投与群における雌雄の橋（脳幹）、脊髄、坐骨神経、骨（大腿骨）および眼球と雌の肺および骨髄（大腿骨）にみられた。一方15mg/kg投与群の雄では変化は認められなかった。

これらの結果から、本試験における亜リン酸トリメチルの無影響量は雄では15mg/kg/day、雌では15mg/kg/dayを下回ると推定された。

文　献

1)

亜リン酸トリメチルのラットを用いた2週間反復経口投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター　試験番号：U-1419, 1998年）

2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil : Chapter 15. Statistics for Toxicologists. In "Principles and Methods of Toxicology" 2nd Edition, edited by A.Wallace Hayes, Raven Press, Ltd.,New York, pp.435-483, 1989.

3)

リン酸トリメチルのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験
化学物質毒性試験報告　3：289～300、1994

4) 松田幸次郎他、共訳
第18章甲状腺、医科生理学展望、原書15版、丸善株式会社、東京、pp307～322、1992

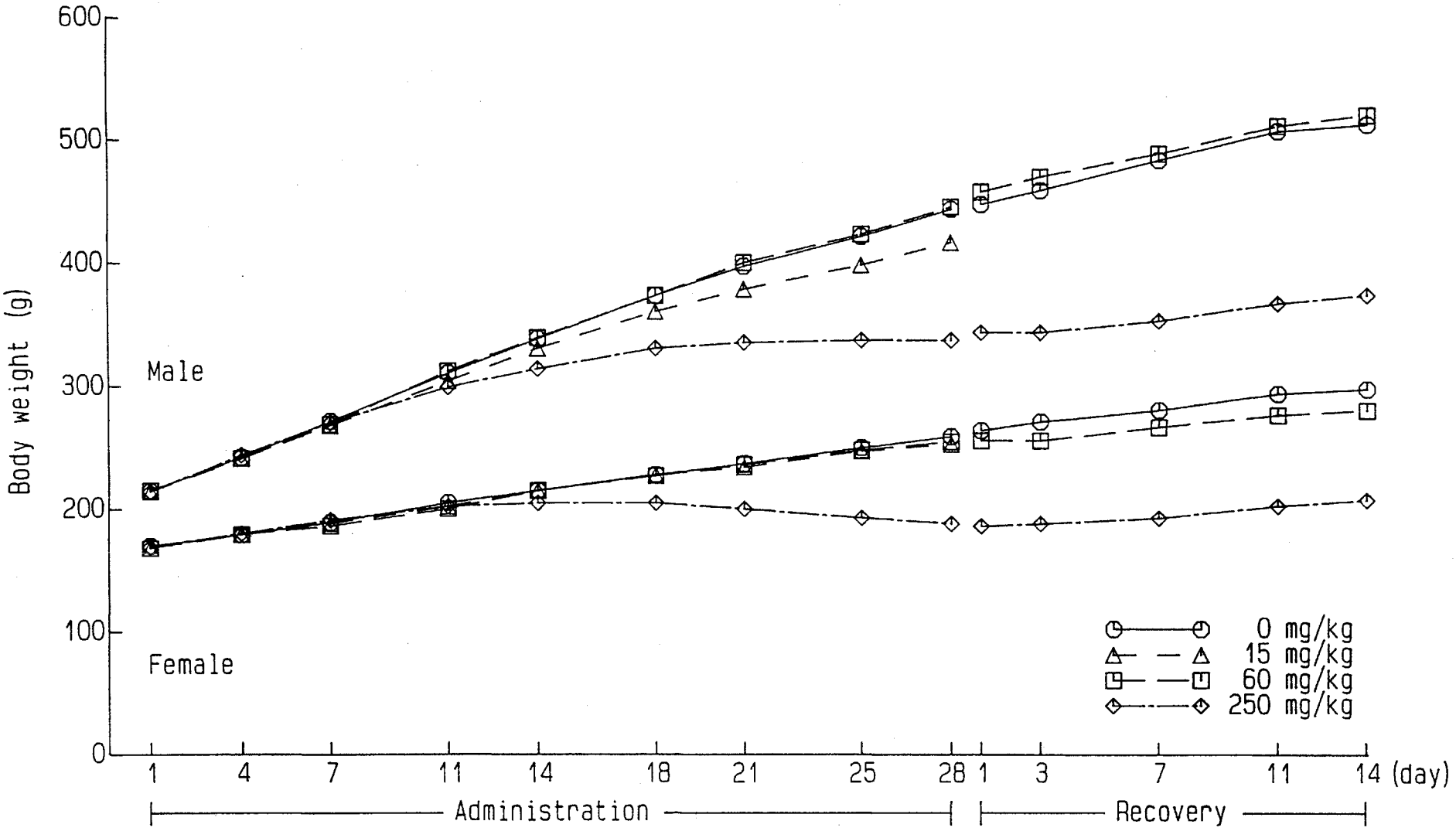

Fig.1 Body weight of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 day and followed by a recovery period for 14 days

——— Body weight ———

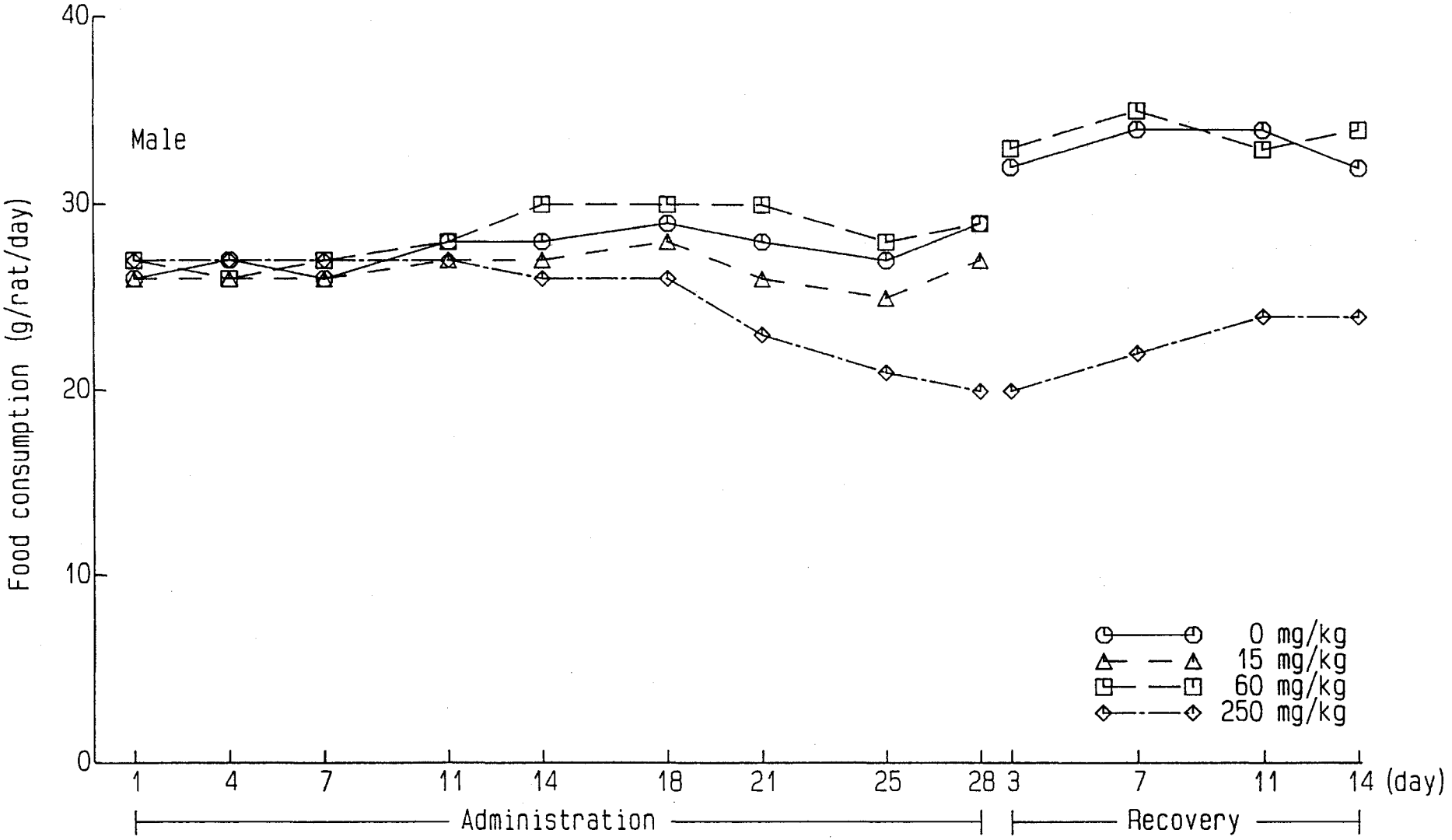

Fig.2 Food consumption of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 day and followed by a recovery period for 14 days

——— Food consumption ———

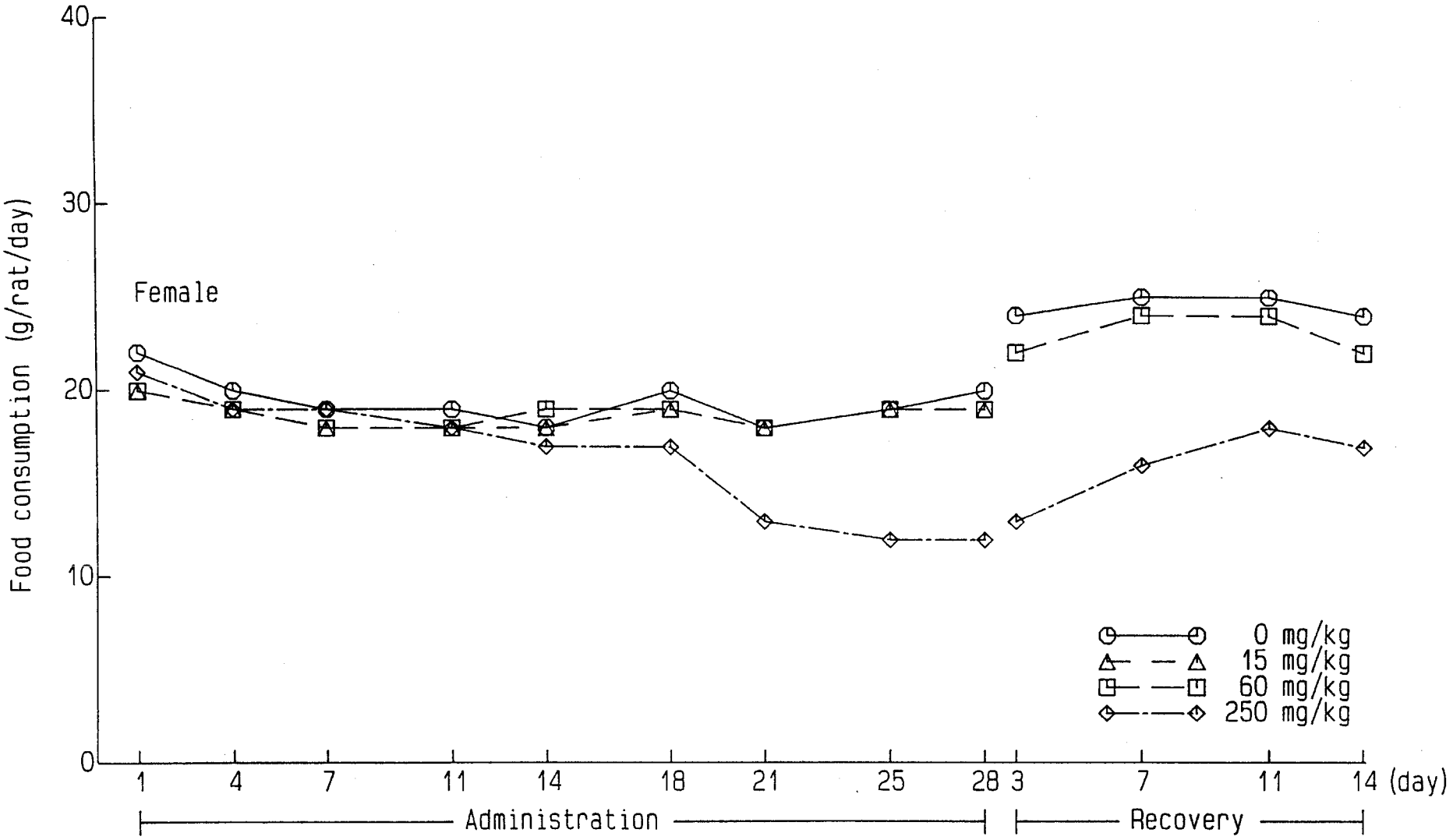

Fig.3 Food consumption of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 day and followed by a recovery period for 14 days

——— Food consumption ———

Table 1-1 Clinical signs of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of administration													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	15	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	250	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Female	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	15	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	250	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 1-2 Clinical signs of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of administration													
			15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Male	15	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	250	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	10	7	5	8	7	6	6	5	3	2	2
		Decrease in spontaneous movement	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	1	1	1	2
		Salivation	0	0	0	1	3	5	4	5	6	6	7	9	10	10
		Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		Opacity of eyeball (bilateral)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Female	15	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	250	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	9	7	5	5	5	5	6	4	3	2	1
		Decrease in spontaneous movement	0	0	0	1	3	2	2	2	2	2	3	4	4	6
		Salivation	0	0	0	3	5	7	7	7	7	5	7	9	10	11
		Unkempt fur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	4
		Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	6	6
		Opacity of eyeball (bilateral)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	4
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3

Table 1-3 Clinical signs of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of recovery													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	0	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Decrease in spontaneous movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
		Tremor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Opacity of eyeball (bilateral)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	0	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Decrease in spontaneous movement	3	3	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0
		Unkempt fur	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0
		Tremor	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Opacity of eyeball (bilateral)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Emaciation	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0

Table 2-1 Body weight of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration 1	4	7	11	14	18	21	25	28	Gain 1-28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	214	242	271	310	338	373	397	421	443	229
		S.D.	7	9	11	12	15	19	21	26	28	26
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	214	241	268	304	330	360	378	398	416	202
		S.D.	6	8	8	8	8	9	11	10	13	11
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	215	241	269	312	339	373	400	423	445	230
		S.D.	6	10	12	16	18	22	25	31	32	28
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	214	244	270	299	314**	330**	335**	337**	337**	123**
		S.D.	6	8	11	16	20	25	30	33	37	33
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	170	179	189	205	215	228	237	250	259	88
		S.D.	4	6	5	8	9	11	12	11	13	12
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	168	179	188	202	215	228	234	247	253	85
		S.D.	8	5	7	9	9	13	13	11	15	16
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	168	179	186	200	215	227	236	248	255	86
		S.D.	4	8	7	8	11	14	17	17	21	19
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	169	180	191	202	205	205**	200**	193**	188**	19**
		S.D.	5	5	5	6	8	14	17	20	24	24

Unit : g
Significantly different from control group (**:p<0.01)

Table 2-2 Body weight of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery 1	3	7	11	14	Gain 1-14
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	447	458	483	507	512	65
		S.D.	24	28	27	28	34	14
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	457	469	488	511	520	63
		S.D.	26	28	28	31	32	8
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	343**	343**	353**	367**	374**	31**
		S.D.	44	43	42	42	40	12
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	264	271	281	294	298	34
		S.D.	9	11	18	24	29	23
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	256	256	267	277	281	25
		S.D.	15	12	13	15	19	6
	250	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	186**	188**	193**	203**	208**	21
		S.D.	25	26	20	16	17	12

Unit : g
Significantly different from control group (**:$p<0.01$)

Table 3-1 Food consumption of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration 1	4	7	11	14	18	21	25	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	26	27	26	28	28	29	28	27	29
		S.D.	2	2	1	1	2	2	2	3	3
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	26	26	26	27	27	28	26	25	27
		S.D.	2	2	1	2	2	2	1	2	2
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	27	26	27	28	30	30	30	28	29
		S.D.	2	2	2	3	3	3	3	4	3
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	27	27	27	27	26	26**	23**	21**	20**
		S.D.	2	2	2	3	3	3	3	3	4
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	22	20	19	19	18	20	18	19	20
		S.D.	2	2	2	2	2	2	3	2	3
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	20	19	18	18	18	19	18	19	19
		S.D.	2	1	2	2	1	2	2	2	3
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	20	19	18	18	19	19	18	19	19
		S.D.	2	1	1	2	2	2	2	2	3
	250	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	21	19	19	18	17	17**	13**	12**	12**
		S.D.	2	1	2	2	2	2	3	3	4

Unit : g/rat/day
Significantly different from control group (**:$p<0.01$)

Table 3-2 Food consumption of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery 3	7	11	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	32	34	34	32
		S.D.	3	2	2	3
	60	No.	6	6	6	6
		Mean	33	35	33	34
		S.D.	2	2	2	2
	250	No.	6	6	6	6
		Mean	20**	22**	24**	24*
		S.D.	4	3	2	1
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	24	25	25	24
		S.D.	4	4	4	5
	60	No.	6	6	6	6
		Mean	22	24	24	22
		S.D.	3	2	3	2
	250	No.	6	6	6	6
		Mean	13**	16**	18**	17**
		S.D.	4	1	2	2

Unit : g/rat/day
Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 4-1 Urinalysis of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
	0	12	0	0	0	1	2	1	3	4	1	0	2	8	2	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Male	15	6	0	0	1	0	0	0	2	2	1	0	3	2	1	0	0	5	0	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	12	0	2	0	3	4	2	1	0	0**	1	4	6	1	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	250	12	0	7	2	3	0	0	0	0	0**	0	0	9	3	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	0	12	0	0	3	5	2	0	1	1	0	3	4	4	1	0	0	9	3	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0
Female	15	6	0	0	3	0	1	1	0	0	1	0	2	3	1	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	12	0	2	2	4	3	1	0	0	0	3	3	5	1	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	250	12	0	5	5	1	1	0	0	0	0*	0	3	9	0	0	0	11	1	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0

1) - : 0 - 5 mg/dl +- : 10 - 20 mg/dl + : 30 - 70 mg/dl ++ : 100 - 200 mg/dl +++ : 250 - 400 mg/dl ++++ : >400 mg/dl
2) - : 0 mg/dl +- : 5 mg/dl + : 10 - 20 mg/dl ++ : 30 - 45 mg/dl +++ : 60 - 80 mg/dl ++++ : >80 mg/dl
3) - : 0 - 10 mg/dl +- : 30 - 50 mg/dl + : 70 - 100 mg/dl ++ : 150 - 200 mg/dl +++ : 300 - 500 mg/dl ++++ : ≧1000 mg/dl
Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 4-2 Urinalysis of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin						6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	10	1	1	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0
	15	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	60	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0
	250	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
Female	0	12	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	15	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	60	12	11	0	1	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	250	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0

4) - : 0 mg/dl +- : 0.03 mg/dl + : 0.06 - 0.1 mg/dl ++ : 0.2 - 0.5 mg/dl +++ : ≥1.0 mg/dl
5) - : 0 mg/dl +- : 0.2 mg/dl + : 0.5 - 1.0 mg/dl ++ : 2.0 - 4.0 mg/dl +++ : 6.0 - 10.0 mg/dl ++++ : >10.0 mg/dl
6) +- : 0.2 - 1.0 mg/dl + : 2.0 - 3.0 mg/dl ++ : 4.0 - 6.0 mg/dl +++ : 8.0 - 12.0 mg/dl ++++ : >12.0 mg/dl
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-3 Urinalysis of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																															
			RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			CRYSTALLIZATION									
																										PS					CO				
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++
Male	0	12	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	5	7	0	0	0	12	0	0	0	0
	15	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0
	60	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	11	1	0	0	0	12	0	0	10	2	0	0	0*	12	0	0	0	0
	250	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	11	1	0	0	0	12	0	0	11	1	0	0	0**	12	0	0	0	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	10	2	0	0	0	12	0	0	0	0
	15	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	60	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	9	3	0	0	0	12	0	0	0	0
	250	12	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell
SREC : Small Round Epithelial Cell
PS : Phosphate Salts
CO : Calcium Oxalate

\- : Negative
+- : Slight
\+ : Mild
++ : Moderate
+++ : Severe

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 4-4 Urinalysis of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/rat/24hrs	Urine volume mL/24hrs	Osmolality mOsm/kg
	0	12	Mean	40	9.5	1875
			S.D.	6	4.1	306
Male	15	6	Mean	36	8.8	2058
			S.D.	5	6.3	549
	60	12	Mean	43	9.9	1941
			S.D.	10	4.0	365
	250	12	Mean	25**	6.4	2352**
			S.D.	5	2.2	320
	0	12	Mean	39	6.4	1954
			S.D.	7	4.6	678
Female	15	6	Mean	33	6.5	1838
			S.D.	3	1.6	214
	60	12	Mean	31*	5.1	1959
			S.D.	11	3.3	396
	250	12	Mean	24**	7.0	1595
			S.D.	5	2.7	341

Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 4-5 Urinalysis of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	4	1	0	1	1	2	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	2	2	0	2	0	0	3	2	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	0	0	1	3	1	1*	3	3	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	250	6	0	1	0	1	0	1	1	2	0	0	3	2	1	0	0	4	0	2	0	0	0	5	1	0	0	0	0

1) - : 0 - 5 mg/dl +- : 10 - 20 mg/dl + : 30 - 70 mg/dl ++ : 100 - 200 mg/dl +++ : 250 - 400 mg/dl ++++ : >400 mg/dl
2) - : 0 mg/dl +- : 5 mg/dl + : 10 - 20 mg/dl ++ : 30 - 45 mg/dl +++ : 60 - 80 mg/dl ++++ : >80 mg/dl
3) - : 0 - 10 mg/dl +- : 30 - 50 mg/dl + : 70 - 100 mg/dl ++ : 150 - 200 mg/dl +++ : 300 - 500 mg/dl ++++ : ≥1000 mg/dl
Significantly different from control group (*:$p<0.05$)

Table 4-6 Urinalysis of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin						6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0

4) - : 0 mg/dl +- : 0.03 mg/dl + : 0.06 - 0.1 mg/dl ++ : 0.2 - 0.5 mg/dl +++ : ≥1.0 mg/dl
5) - : 0 mg/dl +- : 0.2 mg/dl + : 0.5 - 1.0 mg/dl ++ : 2.0 - 4.0 mg/dl +++ : 6.0 - 10.0 mg/dl ++++ : >10.0 mg/dl
6) +- : 0.2 - 1.0 mg/dl + : 2.0 - 3.0 mg/dl ++ : 4.0 - 6.0 mg/dl +++ : 8.0 - 12.0 mg/dl ++++ : >12.0 mg/dl
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-7 Urinalysis of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																													
			RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			CRYSTALLIZATION								
																										PS					CO				
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	2	2	2	0	0	6	0	0	0	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0*	6	0	0	0	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	250	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell
SREC : Small Round Epithelial Cell
PS : Phosphate Salts
CO : Calcium Oxalate

\- : Negative
+- : Slight
\+ : Mild
++ : Moderate
+++ : Severe

Significantly different from control group (*:$p<0.05$)

Table 4-8 **Urinalysis** of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/rat/24hrs	Urine volume mL/24hrs	Osmolality mOsm/kg
	0	6	Mean	47	14.6	2073
			S.D.	5	4.5	387
Male	60	6	Mean	49	11.4	2236
			S.D.	9	3.5	208
	250	6	Mean	35*	7.9*	2205
			S.D.	5	4.0	400
	0	6	Mean	43	13.0	1893
			S.D.	13	8.5	608
Female	60	6	Mean	49	12.3	1718
			S.D.	16	10.4	595
	250	6	Mean	27	4.2*	2258
			S.D.	8	1.6	346

Significantly different from control group (*:$p<0.05$)

Table 5-1 Hematological findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/mm^3$	Hb g/dL	Ht %	MCV μ^3	MCH pg	MCHC %	Reticulocyte ‰	Platelet $\times 10^4/mm^3$	PT sec.	APTT sec.
	0	6	Mean	743	15.9	47	62.7	21.4	34.2	19	103.2	13.1	14.2
			S.D.	37	0.5	2	1.5	0.6	0.3	4	6.5	0.4	1.8
Male	15	6	Mean	774	16.1	47	60.5	20.8	34.5	16	99.6	14.0*	15.8
			S.D.	48	0.3	2	2.9	1.2	0.7	3	8.7	0.7	0.8
	60	6	Mean	757	15.9	46	61.2	21.0	34.2	21	104.5	13.2	13.9
			S.D.	24	0.4	1	1.3	0.5	0.4	6	7.3	0.4	1.3
	250	6	Mean	850**	17.5**	51**	59.6	20.6	34.6	13	102.3	16.1**	16.7*
			S.D.	45	0.8	3	1.7	0.5	0.4	5	9.4	1.5	2.5
	0	6	Mean	762	16.1	47	61.2	21.1	34.5	16	105.6	12.7	12.6
			S.D.	33	0.4	2	1.9	0.7	0.5	6	14.5	0.3	1.7
Female	15	6	Mean	747	15.9	46	61.6	21.3	34.6	17	93.5	12.4	12.9
			S.D.	29	0.2	1	1.9	0.8	0.4	5	9.7	0.2	1.1
	60	6	Mean	766	15.9	47	60.9	20.7	34.0	12	94.6	12.4	12.9
			S.D.	23	0.4	1	1.5	0.3	0.4	4	4.1	0.5	1.4
	250	6	Mean	878**	17.4**	51**	57.5**	19.8**	34.4	7*	100.4	12.5	13.7
			S.D.	34	0.7	2	0.9	0.5	0.4	5	10.8	0.9	1.1

Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 5-2 Hematological findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC $\times 10^2/mm^3$	Differential leukocyte counts (%)						
					Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
	0	6	Mean	105	92.5	0.1	7.1	0.2	0.0	0.2	0.0
			S.D.	36	2.6	0.2	3.1	0.3	0.0	0.3	0.0
Male	15	6	Mean	97	90.2	0.1	9.2	0.5	0.0	0.1	0.0
			S.D.	36	2.5	0.2	2.3	0.3	0.0	0.2	0.0
	60	6	Mean	107	89.3	0.1	9.9	0.4	0.0	0.3	0.0
			S.D.	43	4.2	0.2	3.9	0.5	0.0	0.3	0.0
	250	6	Mean	109	92.6	0.3	6.7	0.4	0.0	0.1	0.0
			S.D.	30	3.5	0.4	3.0	0.2	0.0	0.2	0.0
	0	6	Mean	94	91.3	0.1	8.0	0.3	0.0	0.3	0.0
			S.D.	47	5.0	0.2	5.2	0.3	0.0	0.3	0.0
Female	15	6	Mean	97	93.4	0.3	5.8	0.4	0.0	0.2	0.0
			S.D.	29	3.0	0.4	2.5	0.4	0.0	0.3	0.0
	60	6	Mean	99	89.3	0.3	9.5	0.8	0.0	0.2	0.0
			S.D.	23	3.7	0.3	3.8	0.7	0.0	0.3	0.0
	250	6	Mean	87	84.3	0.3	15.0	0.2	0.0	0.3	0.0
			S.D.	30	8.0	0.4	7.7	0.4	0.0	0.3	0.0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-3 Hematological findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC ×10⁴/mm³	Hb g/dL	Ht %	MCV μ³	MCH pg	MCHC %	Reticulocyte ‰	Platelet ×10⁴/mm³	PT sec.	APTT sec.
Male	0	6	Mean	802	15.9	47	58.5	19.9	33.9	20	105.7	13.6	15.9
			S.D.	33	0.4	1	2.0	0.6	0.6	4	5.6	1.0	1.6
	60	6	Mean	789	15.9	47	58.8	20.1	34.3	18	97.6	13.4	14.9
			S.D.	22	0.2	1	1.8	0.6	0.4	5	5.1	0.7	2.0
	250	6	Mean	840*	16.0	47	56.0*	19.0*	33.9	19	100.5	14.2	16.0
			S.D.	21	0.6	2	1.2	0.5	0.7	5	13.0	1.1	0.6
Female	0	6	Mean	756	15.4	45	59.8	20.4	34.0	23	95.0	12.2	12.4
			S.D.	26	0.5	2	1.1	0.4	0.3	3	9.1	0.3	0.7
	60	6	Mean	764	15.5	46	59.5	20.3	34.2	20	93.2	12.4	12.0
			S.D.	43	0.5	2	1.8	0.8	0.3	5	8.7	0.5	1.3
	250	6	Mean	801	15.2	45	56.2**	19.0*	33.8	22	102.2	12.6	12.5
			S.D.	29	0.5	1	1.7	0.9	0.8	6	11.5	0.3	1.0

Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 5-4 Hematological findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC $\times 10^2/mm^3$	Differential leukocyte counts (%)						
					Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
	0	6	Mean	110	91.2	0.2	8.2	0.2	0.0	0.3	0.0
			S.D.	73	3.3	0.3	3.3	0.3	0.0	0.4	0.0
Male	60	6	Mean	106	89.0	0.1	10.3	0.3	0.0	0.3	0.0
			S.D.	31	4.2	0.2	4.3	0.4	0.0	0.3	0.0
	250	6	Mean	120	89.4	0.1	9.3	0.9	0.0	0.3	0.0
			S.D.	42	4.7	0.2	5.0	1.2	0.0	0.4	0.0
	0	6	Mean	93	87.9	0.1	11.5	0.4	0.0	0.1	0.0
			S.D.	14	4.8	0.2	4.9	0.8	0.0	0.2	0.0
Female	60	6	Mean	98	86.8	0.3	12.7	0.2	0.0	0.1	0.0
			S.D.	40	8.2	0.3	8.1	0.3	0.0	0.2	0.0
	250	6	Mean	89	87.3	0.2	11.3	1.2	0.0	0.1	0.0
			S.D.	30	6.3	0.3	6.7	1.0	0.0	0.2	0.0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-1 Blood chemical findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		GOT IU/L	GPT IU/L	LDH IU/L	AlP IU/L	γ-GTP IU/L	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL
Male	0	6	Mean	50	34	38	379	1.3	6.2	3.7	1.47	60	109	112
			S.D.	11	4	10	51	0.3	0.3	0.2	0.05	8	34	14
	15	6	Mean	58	33	41	368	1.3	6.2	3.8	1.59*	57	86	106
			S.D.	6	2	8	45	0.3	0.1	0.1	0.08	13	24	13
	60	6	Mean	52	34	38	433	1.3	6.3	3.8	1.53	62	124	116
			S.D.	10	2	8	58	0.3	0.1	0.1	0.05	8	30	7
	250	6	Mean	59	39	38	315	1.7	6.5	3.8	1.41	126**	119	200**
			S.D.	7	6	7	78	0.3	0.2	0.2	0.10	27	78	50
Female	0	6	Mean	60	29	38	218	1.6	5.9	3.7	1.70	51	32	97
			S.D.	6	2	5	38	0.3	0.2	0.1	0.19	8	7	11
	15	6	Mean	56	31	29	198	1.7	6.1	3.7	1.60	67	36	120
			S.D.	11	3	5	40	0.4	0.2	0.1	0.11	5	10	9
	60	6	Mean	58	32	39	186	1.7	6.2	3.8	1.61	63	38	113
			S.D.	17	4	6	18	0.5	0.3	0.2	0.04	17	16	29
	250	6	Mean	49	36**	41	132**	1.8	6.5*	3.9	1.53	81*	62**	143*
			S.D.	20	4	10	32	0.2	0.5	0.3	0.15	25	16	34

Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 6-2 Blood chemical findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		T.bili-rubin mg/dL	Glucose mg/dL	BUN mg/dL	Crea-tinine mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	P mg/dL
	0	6	Mean	0.15	154	11	0.61	143	4.7	108	9.5	9.2
			S.D.	0.04	18	1	0.07	1	0.2	2	0.3	0.5
Male	15	6	Mean	0.13	157	12	0.62	142	4.6	107	9.5	9.2
			S.D.	0.01	19	1	0.04	1	0.3	1	0.2	0.4
	60	6	Mean	0.14	148	12	0.67	142	4.5	107	9.7	9.0
			S.D.	0.02	14	2	0.09	1	0.3	1	0.2	0.7
	250	6	Mean	0.15	151	13**	0.58	142	5.2*	107	10.1**	9.3
			S.D.	0.02	15	1	0.06	1	0.3	1	0.3	0.7
	0	6	Mean	0.11	112	15	0.56	141	5.2	111	9.4	8.8
			S.D.	0.01	9	4	0.02	2	0.4	1	0.2	0.4
Female	15	6	Mean	0.11	122	14	0.54	141	4.8	109*	9.7*	8.5
			S.D.	0.01	13	1	0.03	1	0.3	1	0.2	0.4
	60	6	Mean	0.11	120	15	0.58	141	4.8	110	9.9**	9.0
			S.D.	0.01	11	1	0.04	2	0.4	1	0.3	0.4
	250	6	Mean	0.12	136	15	0.51*	141	5.2	109*	10.0**	8.3
			S.D.	0.02	21	3	0.03	1	0.2	1	0.2	0.5

Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 6-3 Blood chemical findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		ChE Blood IU/L	ChE Plasma IU/L	ChE RBC IU/L
Male	0	6	Mean	2623	500	5072
			S.D.	140	78	261
	15	6	Mean	2777	527	5337
			S.D.	142	151	275
	60	6	Mean	2813	543	5445
			S.D.	181	130	253
	250	6	Mean	2740	490	4938
			S.D.	210	30	262
Female	0	6	Mean	3517	2027	5235
			S.D.	181	471	420
	15	6	Mean	3357	1948	5020
			S.D.	362	383	410
	60	6	Mean	3247	1993	4687
			S.D.	308	461	346
	250	6	Mean	3273	1504	4992
			S.D.	211	401	245

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4 Blood chemical findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		GOT IU/L	GPT IU/L	LDH IU/L	AlP IU/L	γ-GTP IU/L	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL
Male	0	6	Mean	51	35	49	258	1.9	6.4	3.7	1.40	73	159	128
			S.D.	10	4	8	48	0.3	0.2	0.1	0.11	13	111	20
	60	6	Mean	53	39	47	273	1.9	6.5	3.8	1.37	82	221	143
			S.D.	7	7	12	32	0.1	0.2	0.1	0.05	13	174	21
	250	6	Mean	47	37	49	234	1.9	6.1	3.6	1.45	74	89	119
			S.D.	11	5	16	31	0.2	0.2	0.1	0.17	9	19	11
Female	0	6	Mean	60	29	32	160	1.9	6.3	3.7	1.49	88	40	151
			S.D.	4	2	9	24	0.2	0.1	0.1	0.11	10	6	12
	60	6	Mean	61	29	34	150	1.8	6.3	3.7	1.44	73	41	135
			S.D.	5	2	5	28	0.5	0.3	0.2	0.08	20	16	33
	250	6	Mean	57	29	29	102**	1.8	6.2	3.7	1.55	69	50	127
			S.D.	8	2	6	26	0.3	0.3	0.3	0.14	11	16	13

Significantly different from control group (**:$p<0.01$)

Table 6-5 Blood chemical findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		T.bili-rubin mg/dL	Glucose mg/dL	BUN mg/dL	Crea-tinine mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	P mg/dL
Male	0	6	Mean	0.14	146	15	0.62	142	4.8	107	9.4	8.3
			S.D.	0.06	10	3	0.07	1	0.1	1	0.3	0.6
	60	6	Mean	0.18	154	16	0.62	142	4.7	106	9.1	7.9
			S.D.	0.13	22	2	0.03	1	0.3	1	0.4	0.7
	250	6	Mean	0.12	134	13	0.57	142	4.8	108*	8.8*	8.4
			S.D.	0.01	16	2	0.09	1	0.3	1	0.3	0.6
Female	0	6	Mean	0.12	124	14	0.59	141	4.4	109	9.7	8.4
			S.D.	0.01	9	1	0.03	2	0.5	2	0.3	0.3
	60	6	Mean	0.13	121	17	0.59	141	4.8	111	9.3	8.1
			S.D.	0.02	17	3	0.05	1	0.5	1	0.6	0.8
	250	6	Mean	0.11	107	16	0.51*	141	4.7	110	9.4	8.3
			S.D.	0.01	6	2	0.05	1	0.4	1	0.5	0.3

Significantly different from control group (*:$p<0.05$)

Table 6-6 Blood chemical findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		ChE Blood IU/L	ChE Plasma IU/L	ChE RBC IU/L
	0	6	Mean	2420	513	4570
			S.D.	80	97	173
Male	60	6	Mean	2467	500	4728
			S.D.	83	72	184
	250	6	Mean	2443	483	4658
			S.D.	50	118	250
	0	6	Mean	3133	1942	4577
			S.D.	113	101	255
Female	60	6	Mean	3223	2127	4528
			S.D.	273	406	271
	250	6	Mean	3077	1825	4617
			S.D.	293	510	296

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-1 Gross pathological findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Sex	Organs Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	0 6	15 6	60 6	250 6
Male	Stomach					
	Thickening, limiting ridge		0	0	0	6
	Thickening, forestomach		0	0	0	1
Female	External appearance					
	Emaciation		0	0	0	1
	Unkempt fur		0	0	0	1
	Undernourishment		0	0	0	1
	Dark red, deep area, eyeball (unilateral)		0	0	0	1
	Opacity, eyeball (bilateral)		0	0	0	1
	Stomach					
	Thickening, limiting ridge		0	0	0	5
	Thickening, forestomach		0	0	2	6

Table 7-2 **Gross pathological findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days**

Sex	Organs Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	0 6	60 6	250 6
Male	External appearance				
	Opacity, eyeball (bilateral)		0	0	1
	Stomach				
	Focus, dark red, glandular stomach		0	0	1
	Testis				
	Small (unilateral)		1	0	0
	Epididymis				
	Small (unilateral)		1	0	0
Female	External appearance				
	Opacity, eyeball (bilateral)		0	0	3
	Stomach				
	Focus, dark red, glandular stomach		1	1	0

Table 8-1 Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Testis (R+L) g/g%	Epididymis (R+L) mg/mg%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	417	2.06	716	1.22	1.35	13.73	0.79	3.00	60	3.16	779
		S.D.	34	0.04	141	0.10	0.10	2.24	0.08	0.38	6	0.12	33
	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	394	2.06	597	1.22	1.32	12.37	0.63**	2.81	60	3.28	824
		S.D.	13	0.06	71	0.10	0.08	0.46	0.06	0.14	8	0.15	39
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	411	2.08	651	1.30	1.32	13.40	0.70	2.86	62	3.23	750
		S.D.	36	0.09	116	0.08	0.17	1.82	0.11	0.35	6	0.16	51
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	313**	1.92*	446**	1.18	1.30	11.58	0.57**	2.77	53	3.24	692*
		S.D.	31	0.11	68	0.15	0.04	2.02	0.03	0.35	4	0.18	68
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.50	171	0.29	0.32	3.28	0.19	0.72	15	0.76	188
		S.D.		0.04	22	0.01	0.02	0.31	0.01	0.07	1	0.08	20
	15	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.52	151	0.31	0.34	3.14	0.16	0.72	15	0.83	209
		S.D.		0.02	17	0.03	0.02	0.10	0.02	0.04	2	0.04	12
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.51	158	0.32	0.32	3.25	0.17	0.69	15	0.79	183
		S.D.		0.04	21	0.02	0.02	0.19	0.03	0.04	1	0.07	17
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.62**	143	0.38**	0.42**	3.69	0.19	0.88**	17	1.04**	221**
		S.D.		0.05	20	0.02	0.03	0.40	0.02	0.05	2	0.07	13

Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 8-2 Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%	Uterus mg/mg%
	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	241	1.91	498	0.86	1.04	6.75	0.53	1.92	68	104.2	456
		S.D.	15	0.05	93	0.07	0.05	0.53	0.06	0.10	4	8.8	119
Absolute	15	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	242	1.93	427	0.83	1.06	7.03	0.47	1.91	68	88.3*	479
		S.D.	14	0.08	29	0.08	0.07	0.70	0.07	0.16	10	11.7	109
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	242	1.89	371*	0.83	1.02	6.99	0.53	1.84	69	91.1	398
		S.D.	21	0.05	80	0.04	0.06	0.67	0.05	0.11	9	9.9	90
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	176**	1.81*	356**	0.72**	0.95	5.97	0.39**	1.71	62	60.7**	378
		S.D.	23	0.07	58	0.07	0.07	0.87	0.03	0.15	10	7.0	87
	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.80	208	0.36	0.44	2.81	0.22	0.80	28	43.5	189
		S.D.		0.04	43	0.03	0.03	0.06	0.03	0.05	1	4.9	42
Relative	15	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.80	177	0.35	0.44	2.90	0.20	0.79	29	36.5**	200
		S.D.		0.06	14	0.02	0.01	0.18	0.02	0.08	4	4.1	56
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.79	155*	0.35	0.43	2.89	0.22	0.76	29	37.6*	165
		S.D.		0.08	39	0.03	0.02	0.20	0.02	0.06	6	2.5	38
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		1.04**	203	0.41*	0.55**	3.39**	0.22	0.98**	36	34.6**	215
		S.D.		0.11	28	0.03	0.05	0.18	0.02	0.05	8	1.3	40

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 8-3 Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Testis (R+L) g/g%	Epididymis(R+L) mg/mg%
	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	482	2.15	544	1.51	1.56	15.72	0.79	3.29	67	3.23	1114
		S.D.	32	0.13	208	0.15	0.14	0.92	0.12	0.21	9	0.53	204
Absolute	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	487	2.11	542	1.43	1.45	16.31	0.78	3.20	62	3.14	1088
		S.D.	29	0.12	87	0.12	0.10	2.16	0.08	0.42	10	0.17	144
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	351**	2.01	389	1.33	1.28**	10.43**	0.77	2.80*	60	3.11	1050
		S.D.	37	0.10	82	0.15	0.14	1.23	0.14	0.32	9	0.18	122
	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.45	112	0.31	0.32	3.26	0.16	0.68	14	0.67	233
		S.D.		0.03	39	0.02	0.02	0.14	0.02	0.04	2	0.11	50
Relative	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.44	111	0.29	0.30	3.34	0.16	0.66	13	0.65	223
		S.D.		0.04	13	0.01	0.02	0.26	0.02	0.07	2	0.04	22
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.57**	111	0.38	0.37*	2.97*	0.22**	0.80*	17	0.89**	299*
		S.D.		0.05	17	0.03	0.03	0.12	0.03	0.08	3	0.08	17

Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 8-4 Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g/g%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%	Uterus mg/mg%
	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	276	1.99	375	0.95	1.19	7.77	0.64	1.94	81	87.1	499
		S.D.	22	0.07	68	0.08	0.06	0.88	0.06	0.21	10	13.9	97
Absolute	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	262	1.94	428	0.90	1.08*	7.05	0.57*	1.89	68*	88.5	483
		S.D.	15	0.05	92	0.12	0.07	0.85	0.04	0.12	5	13.3	109
	250	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	190**	1.81**	247*	0.78**	0.99**	5.73**	0.48**	1.76	70	77.6	405
		S.D.	17	0.06	75	0.05	0.05	0.45	0.06	0.14	2	6.3	62
	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.72	137	0.35	0.43	2.81	0.23	0.70	30	31.6	183
		S.D.		0.06	29	0.03	0.04	0.12	0.01	0.06	5	5.2	42
Relative	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.74	164	0.34	0.41	2.69	0.22	0.72	26	33.8	185
		S.D.		0.05	35	0.03	0.01	0.20	0.01	0.03	2	4.2	42
	250	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.96**	131	0.41**	0.53*	3.02	0.25	0.93**	37**	41.2**	212
		S.D.		0.09	42	0.04	0.05	0.14	0.03	0.06	4	5.3	19

Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 9-1 Histopathological findings of male rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Organs / -findings	Dose (mg/kg) / No. of animals / Grade	0							15							60							250						
		0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE
		6							6							6							6						
Cerebellum (including pons)																													
-chromatolysis, neuronal, central, pons[a)]		6						6	6						6	6						6	2	3	1			4*	6
Spinal cord																													
-chromatolysis, neuronal, central		6						6	6						6	6						6	2	3	1			4*	6
-degeneration, nerve fiber		6						6	6						6	6						6		6				6**	6
Sciatic nerve																													
-degeneration, nerve fiber		6						6	6						6	6						6		6				6**	6
Lung (Bronchus)																													
-accumulation, foam cell		6						6	5	1				1	6	6						6		6				6**	6
-hypertrophy, alveolar type II cell		6						6	6						6	4	2				2	6		5	1			6**	6
-inflammatory cell infiltration, alveolar/perivascular		6						6	6						6	6						6	4	2				2	6
Stomach																													
-hyperplasia, squamous, forestomach/limiting ridge		6						6	6						6	3	3				3	6			5	1		6**	6
Thyroid (Parathyroid)																													
-hypertrophy, follicular cell		6						6	6						6	6						6		6				6**	6
Thymus																													
-atrophy		6						6	6						6	6						6	5	1				1	6
Spleen																													
-hematopoiesis, extramedullary			1	5			6	6		2	4			6	6		2	3	1		6	6		6				6**	6
Eye																													
-cataract		6						6	6						6	6						6	4	1	1			2	6
Femur (Bone marrow)																													
-hematopoiesis, decreased		6						6	5	1				1	6	6						6	6						6
-closure, growth plate		6						6	6						6	6						6			1	5		6**	6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
a): The lesion was mainly observed in the facial nerve.
Obs : Observed number
TE : Total Examined
Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 9-2 Histopathological findings of male rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Organs	Dose (mg/kg)	0							250						
	No. of animals	6							6						
-findings	Grade	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE
Liver															
-microgranuloma		6						6	5	1				1	6
Kidney															
-basophilia, renal tubule		5	1				1	6	6						6
-cast, hyaline		6						6	5	1				1	6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
Obs : Observed number
TE : Total Examined
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-3 Histopathological findings of female rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Organs / -findings	Dose (mg/kg) / No. of animals / Grade	0							15							60							250						
		0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE
Cerebellum (including pons)																													
-chromatolysis, neuronal, central, pons[a)]		6						6	6						6	6						6		5	1			6**	6
Spinal cord																													
-chromatolysis, neuronal, central		6						6	6						6	6						6	1	4	1			5**	6
-degeneration, nerve fiber		6						6	6						6	6						6		1	4	1		6**	6
Sciatic nerve																													
-degeneration, nerve fiber		6						6	6						6	6						6		6				6**	6
Lung (Bronchus)																													
-accumulation, foam cell		6						6	6						6	6						6	3	2	1			3	6
-hypertrophy, alveolar type II cell		6						6	6						6	6						6		3	3			6**	6
-inflammatory cell infiltration, alveolar/perivascular		6						6	6						6	6						6	5	1				1	6
-hyperplasia, alveolar epithelium		6						6	6						6	6						6	5		1			1	6
Stomach																													
-hyperplasia, squamous, forestomach/limiting ridge		6						6	6						6	1	2	3			5**	6			4	2		6**	6
-erosion, forestomach/limiting ridge		6						6	5	1				1	6	4	1	1			2	6	4	1	1			2	6
-edema, submucosa, forestomach		6						6	6						6	4		2			2	6	4		2			2	6
Thyroid (Parathyroid)																													
-hypertrophy, follicular cell		6						6	6						6	6						6	4	2				2	6
Spleen																													
-hematopoiesis, extramedullary			3	3			6	6		4	2			6	6		3	3			6	6		4	2			6	6
Eye																													
-cataract		6						6	6						6	6						6	1	3	1	1		5**	6
-hemorrhage, vitreous body		6						6	6						6	6						6	5		1			1	6
Femur (Bone marrow)																													
-hematopolesis, decreased		6						6	6						6	6						6	2	4				4*	6
-closure, growth plate		6						6	6						6	6						6			1	5		6**	6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
a): The lesion was mainly observed in the facial nerve.
Obs : Observed number
TE : Total Examined
Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 9-4 Histopathological findings of female rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days

Organs	Dose (mg/kg)					0						250						
	No. of animals					6						6						
-findings	Grade	0	1	2	3	P	Obs	TE		0	1	2	3	P	Obs	TE	
Liver																		
-microgranuloma		5	1				1	6		5	1				1	6		

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
Obs : Observed number
TE : Total Examined
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-5 Histopathological findings of male rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Organs	Dose (mg/kg)	0							60							250						
	No. of animals	6							6							6						
-findings	Grade	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE
Spinal cord																						
-degeneration, nerve fiber		6						6	6						6		5	1			6**	6
Sciatic nerve																						
-degeneration, nerve fiber		6						6	6						6	2	2	2			4*	6
Lung (Bronchus)																						
-accumulation, foam cell		6						6	6						6	3	3				3	6
-hypertrophy, alveolar type II cell		6						6	6						6	3	3				3	6
-inflammatory cell infiltration, alveolar/perivascular		6						6	6						6	4	2				2	6
-hemorrhage, alveolus		6						6	6						6	5	1				1	6
Stomach																						
-hyperplasia, squamous, forestomach/limiting ridge		6						6	6						6	3	3				3	6
-erosion, glandular stomach		6						6	6						6	5	1				1	6
Thyroid (Parathyroid)																						
-hypertrophy, follicular cell		6						6	6						6	4	2				2	6
Spleen																						
-hematopoiesis, extramedullary				4	2		6	6			6			6	6		2	3	1		6	6
Eye																						
-cataract		6						6	6						6	4		1	1		2	6
-mineralization, conjunctiva		6						6	5	1				1	6	6						6
-mineralization, cornea		6						6	6						6	5	1				1	6
-atrophy, retina		6						6	5	1				1	6	6						6
Femur (Bone marrow)																						
-closure, growth plate		6						6	6						6			1	5		6**	6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
Obs : Observed number
TE : Total Examined
Significantly different from control group (*:p<0.05, **:p<0.01)

Table 9-6 Histopathological findings of female rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Organs	Dose (mg/kg)	0							60							250						
	No. of animals	6							6							6						
-findings	Grade	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE	0	1	2	3	P	Obs	TE
Cerebellum (including pons)																						
-chromatolysis, neuronal, central, pons[a)]		6						6	6						6	5	1				1	6
Spinal cord																						
-degeneration, nerve fiber		6						6	6						6		2	1	3		6**	6
Sciatic nerve																						
-degeneration, nerve fiber		6						6	6						6		4	2			6**	6
Lung (Bronchus)																						
-accumulation, foam cell		6						6	6						6	1	5				5**	6
-hypertrophy, alveolar type II cell		6						6	6						6	3	3				3	6
-hyperplasia, alveolar epithelium		6						6	6						6	5	1				1	6
Stomach																						
-hyperplasia, squamous, forestomach/limiting ridge		6						6	5	1				1	6	4	2				2	6
-erosion, glandular stomach		5		1			1	6	5		1			1	6	6						6
Thyroid (Parathyroid)																						
-hypertrophy, follicular cell		6						6	6						6	5	1				1	6
Spleen																						
-hematopoiesis, extramedullary			1	5			6	6		3	3			6	6		1	5			6	6
Eye																						
-cataract		6						6	6						6			3	3		6**	6
-keratitis		6						6	6						6	5	1				1	6
Femur (Bone marrow)																						
-hematopoiesis, decreased		6						6	6						6	2	4				4*	6
-closure, growth plate		6						6	6						6				6		6**	6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
a): The lesion was mainly observed in the facial nerve.
Obs : Observed number
TE : Total Examined
Significantly different from control group (*:$p<0.05$, **:$p<0.01$)

Table 9-7 Histopathological findings of rats administered orally with phosphorous acid, trimethyl- for 28 days and followed by a recovery period for 14 days (Gross lesions)

Sex	Dose mg/kg	Animal number	Organs	Gross pathological findings	Histopathological findings (grade)*
Male	0	1011	Testis	-Small (unilateral)	-Atrophy, seminiferous tubule (+)
			Epididymis	-Small (unilateral)	-Decrease, sperm (++) -Cell debris, lumen (+-)

* ; +- : Slight + : Mild ++ : Moderate