

吸入毒性試験実施計画（案）

平成 19 年 8 月 9 日

1．目的

街路樹や公園等の市街地における使用実績が多い農薬等をモデルとして吸入毒性試験を実施し、当該農薬の毒性評価を行うことにより、飛散リスク管理の目安となる農薬の気中濃度指針値の設定に資する。

2．基本的な考え方

本事業で想定する曝露シナリオ（参考資料 2）を踏まえ、人に対するガス状態での亜急性吸入毒性を想定して動物試験を実施する。

なお、毒性評価の結果の信頼性及び汎用性を確保するため、試験の実施にあたっては既存の確立されたテストガイドラインを最大限活用することとする。

3．試験実施機関

試験を実施する請負業者の選定にあたっては、以下の要件を課すこととする。

本実施計画で定める吸入毒性試験を実施できる試験設備を有すること。

毒性試験分野に係る農薬 G L P（Good Laboratory Practice の略）（平成 11 年 10 月 1 日農林水産省農産園芸局長通達 11 農産第 6283 号）への適合確認を受けた機関であること。

その他、吸入毒性試験に係る十分な知見、技術を有していること。

4．モデル農薬の選定

モデル農薬の選定にあたっては、「自治体における街路樹、公園緑地等での防除実態調査」（参考資料 3）に基づき、街路樹、公園等の市街地における使用実態の多い 5 農薬（別紙 1）の中から選定することとし、以下の観点を検討の上、平成 19 年度はフェニトロチオン及びトリクロルホンを選定することとする。

使用実態から現場での使用量が多いと予想され、その観点から優先的に評価すべきと考えられるもの

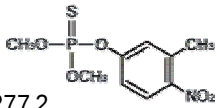
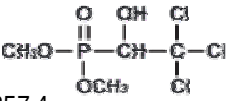
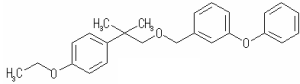
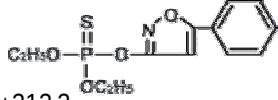
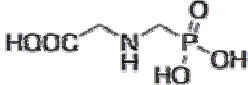
物性（蒸気圧等）から、気中濃度が高くなりうると予測されるもの
吸入毒性試験が技術的に可能なもの

なお、代謝物に係る吸入毒性試験の必要性については、農薬散布後の環境中における代謝物の生成等に係る知見を調査の上、検討することとする。

5．試験計画

別紙２の試験計画に基づき、請負業者から詳細な試験計画を提出させ、最終的な試験計画を定めるものとする。

(別紙1) 街路樹、公園等の市街地における使用実態の多い5農薬

順位 (回答率)	農薬名	用途	構造式 / 物性 ^{*1}	気中濃度評価値 ^{*4} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	散布後最高気中濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ^{*5}		吸入毒性	
					散布区域内	散布区域外	急性 (LC_{50}) ^{*1}	亜急性 (NOEL)
1 (64%)	フェントロチオン (MEP)	殺虫剤 (有機リン系)	 分子量: 277.2 融点: 0.3 ^{*2} 沸点: 140-145 ^{*2} で分解 ^{*2} 蒸気圧: $1.57 \times 10^{-3} \text{Pa}$ (25 [°])	10	22 (散布後0~1h)	8.66 (散布後1日、50m)	>2210mg/m ³	7mg/m ³ ^{*6}
							供試動物: ラット 曝露時間: 4時間	供試動物: ラット、 マウス 曝露期間: 4週間
2 (60%)	トリクロルホン (DEP)	殺虫剤 (有機リン系)	 分子量: 257.4 融点: 83-84 ^{*2} 沸点: 100 ^{*2} 蒸気圧: $2.1 \times 10^{-4} \text{Pa}$ (20 [°])	-	2.23 (散布後当日)	1.30 (散布後当日)	533mg/m ³	12.7mg/m ³ ^{*2}
							供試動物: ラット 曝露時間: 4時間	供試動物: ラット 曝露期間: 3週間
3 (24%)	エトフェンプロックス	殺虫剤 (ピレスロイド系)	 分子量: 376.5 融点: 37.4 ± 0.1 沸点: 200 [°] で分解 蒸気圧: $8.13 \times 10^{-7} \text{Pa}$ (25 [°])	-	0.20 (散布後当日)	0.54 (散布後、100m)	>5900mg/m ³	-
							供試動物: ラット 曝露時間: 4時間	-
4 (24%)	イソキサチオン	殺虫剤 (有機リン系)	 分子量: 313.3 融点: <25 ^{*3} 沸点: 160 ^{*3} 蒸気圧: $1.60 \times 10^{-4} \text{Pa}$ (25 [°])	-	1.8 (散布後1~3h)	0.07 (散布後1~3h)	2040mg/m ³	-
							供試動物: ラット 曝露時間: -	-
5 (24%)	グリホサート	除草剤 (アミノ酸系)	 分子量: 169.1 融点: 184.5 ^{*2} 沸点: 187 [°] で分解 ^{*2} 蒸気圧: $1.31 \times 10^{-5} \text{Pa}$ (25 [°])	-	-	-	>2470mg/m ³	-
							供試動物: ラット 曝露時間: -	-

【引用元】

*1 (*2、*3を除く) 農薬ハンドブック 2005年版 (社団法人日本植物防疫協会)

*2 国際化学物質安全性計画 環境保健クライテリア (<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>)

*3 独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム

*4 航空防除用農薬環境影響評価検討会報告書 (平成9年12月環境庁水質保全局)

*5 以下の資料より散布後の最高気中濃度を抜粋

・航空防除用農薬環境影響評価検討会報告書 (平成9年13月環境庁水質保全局)

・環境省農薬残留対策総合調査における気中濃度測定結果について (平成18年度第2回農薬飛散リスク評価手法等確率調査検討会 参考資料5)

・その他の研究機関における気中濃度測定結果について (暫定版) (平成18年度第2回農薬飛散リスク評価手法等確率調査検討会 参考資料6)

*6 フェントロチオンの毒性試験の概要 (日本農薬学会誌 13, 401-405 (1988))

(別紙2) 試験計画(案)

(注) 本試験計画(案)の技術的要件等は、試験期間が28日間の場合は、OECDテストガイドライン412またはその改訂案(以下「OECD改定案」という。参考資料5)、90日間の場合は「90日間反復吸入毒性試験」(以下、「90日TG」という。参考資料4)を基本とする。

試験計画(案)

1. 目的

(省略)

2. 供試動物

(1) ラットの若齢成獣を用いる。なお、雌は未経産で非妊娠のものを用いる。

(2) ラットの系統については、ウィスター系など、広く使われている系統とし、試験実施機関が飼育・管理及び試験の実施に十分な経験を有し、かつ遺伝的情報を含め背景情報を十分に把握している動物を用いるものとする。

【論点】

- ・文献情報との比較や試験の実施を容易にするため、広く使われている系統を選択することについて。
- ・フェニトロチオンが被験物質の場合、代謝物(オクソン体)の生成量によって毒性発現が異なる可能性があるとして、特別な代謝能を持つ系統を選択する必要性について。

3. 暴露方法

(1) 吸入による影響のみを適切に評価するため、原則として鼻部曝露型吸入装置を用いることとする。ただし、試験実施機関の試験設備の保有状況により鼻部曝露型吸入装置を用いることが困難と判断される場合には、全身曝露型吸入装置を用いてもよいこととする。

(OECD改定案：鼻部または頭部曝露型吸入装置を推奨)

(2) 被検物質は原則としてガス状態で曝露させることとする。曝露中の吸入装置内温湿度は原則として飼育環境と同様とする。

【論点】

- ・曝露シナリオから、ガス状態での吸入毒性試験を行うこととする。その際の最高濃度は、飼育温度における当該成分の飽和濃度を原則とすることについて。
- ・飼育温度は、可能な範囲で夏期の温度環境を考慮した温度（東京における平年値：6月21.8度、7月25.4度、8月27.1度。3ヶ月平均24.7度）とすることについて。（OECD改定案：22度±2度）

- （3）曝露中は、流量、被験物質の実際濃度、温度、湿度等をモニタリングし、一定条件に保つ。なお、被験物質をガス状態で曝露させることから、粒子径分布のモニタリングは実施しない。

4．曝露期間

- （1）亜急性の吸入毒性を評価する観点から、曝露期間は28日間または90日間とする。

【論点】

- ・本事業で想定する曝露シナリオにおいては、農薬散布による周辺住民等への曝露期間は最大で数十日間程度としている。この場合、動物試験における曝露期間を28日間または90日間で評価することについて。
- ・慢性的な影響をスクリーニングする目的がない場合の90日間の試験の必要性について。

- （2）1日の曝露時間は原則6時間（OECD改定案）または6時間以上（90日TG）とし、毎週5日間以上、曝露させる。

【論点】

- ・周辺住民等の屋外における1日の曝露時間については、年齢、生活スタイル等により個人差が大きいと考えられるものの、具体的なデータが得られなかったことから、既存のテストガイドラインに従い6時間または6時間以上とすることについて。

5．動物数及び試験群の設定

（1）動物数の設定

1群当たり雌雄各5匹以上（OECD改定案）または雌雄各10匹以上（90日TG）とし、試験結果の評価を行う上で十分な動物数を確保する。

(2) 試験群の設定

3 段階の被検物質投与群並びに対照群を設ける。

被検物質投与群の用量段階は、予備試験の結果や文献情報等をもとに、被検物質の毒性の徴候を明らかにし無毒性量を推定できるように設定する。最高用量は多数例の死亡を起こすことなく毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ、用量反応関係がみられるように各用量段階を設定する。ただし、ガス状態で曝露可能な最高濃度（供試動物に支障を与えない範囲の温度、湿度において曝露可能な濃度に限る。）を用いても毒性影響が認められるか否か不明な場合は、当該濃度を最高投与量として設定する。

対照群は空気を曝露させることとし、被検物質の投与を行わないこと以外、すべての点で被検物質投与群と同一の条件とする。

6 . 観察及び検査

観察及び検査項目は、OECD 改定案または 90 日 TG に記述された項目に従う。

【論点】

- ・試験終了後、脳、赤血球及び血漿中におけるアセチルコリンエステラーゼ活性を測定し、対照群に対する低下率を測定することを試験項目として追加することについて。
- ・神経毒性及び遅発性神経毒性を評価するため、テストガイドライン（参考資料 6、7）に定める「観察及び検査」の項目を実施することについて。
- ・器官及び組織の保存期間について、本事業の実施予定期間を考慮し、試験終了後 3 年間とすることについて。
- ・試験における農薬の曝露実態を把握するため、尿中の代謝物の測定を追加することについて。鼻部曝露による試験の場合、この測定の必要性について。
- ・経口毒性結果から吸入毒性への外挿を検討する際の指標としてトキシコキネティクスを把握する観点から、農薬の血中濃度測定を実施することについて。また、そのもっとも効果的な実施方法について。
- ・アレルギー性の影響が判断できる検査項目を追加することについて。また、追加する場合に適切な項目について。

7 . 被検物質

- (1) 被検物質は純品とし、純度は原則として 98%以上とする。ただし、98%以上の純度の純品が入手困難な場合には、入手可能な純品のうち最も濃度

の高いものを用いることとする。また、純品の入手が困難な場合は、農薬として製造された原体を用いることとする。

(2) 被検物質の組成については、分析の上、報告をすることとする。

以上

(注) 次年度以降の試験に関する論点

【論点】

- ・次年度以降、幼齢ラットを用いた発達毒性や発達神経毒性を評価できる試験を実施することについて。また、その優先度合いについて。