

平成 21 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会（第 3 回）
議事概要

1 開催日時及び開催場所

日 時：平成 22 年 3 月 1 日（月）13：00～16：00

場 所：糖業会館（2 階ホール）

2 出席委員（敬称略）

井上達、坂部貢、佐藤洋、鈴木勝士、原田孝則、福島哲仁、森田昌敏

3 会議の概要

（1）平成 21 年度農薬吸入毒性試験の結果について

試験実施事業者の中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センターより、資料 1 に基づきイソキサチオンの 28 日間吸入毒性試験の結果について説明があった。また、P14 の雌の 10 mg/m³ 群の網赤血球比については、再検定したが有意差はなかったとの報告があった。

委員からの主な意見は次のとおり。

血液生化学的検査のうち、雌の 10 mg/m³ 群でカリウムが統計学的に有意な高値を示している（資料 1 別添 2 P21）が、神経症状に異常が認められなかったこと等から、毒性影響ではないと考えられる。

雌の 3 mg/m³ 群で赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性に 20%以上の阻害が見られた（資料 1 別添 2 P22）が、統計学的な有意差が認められなかったこと、脳アセチルコリンエステラーゼ活性に毒性影響が認められなかったことから、毒性影響とすべきではないと考えられる。なお、WHO のガイドラインでは、脳又は赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の 20%以上の阻害を毒性影響としており、血漿については毒性指標とはしていない。

雄の 3 mg/m³ 群で胸腺リンパ球数が統計学的有意に高値を示している（資料 1 別添 2 P38）が、10 mg/m³ 群で有意差がなかったことから、毒性影響ではないと考えられる。

以上を踏まえ、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害をエンドポイントとし、無毒性量を 3 mg/m³ とすることについて、原案どおり了承された。

（2）農薬吸入毒性評価手法確立調査における無毒性量の設定について

事務局より、資料 2 に基づき、フェントロチオン、トリクロルホン及びイソキサチオンの無毒性量について、また、これら 3 農薬について、今回の吸入毒性試験結果と、投与期間の異なる経口毒性試験結果に関する文献を比較した結果及び考察について、事務局から説明があった。

委員からの主な意見は次のとおり。

今回の 3 農薬における吸入毒性と経口毒性の無毒性量の比較から、毒性の強さは同程度であると言えるのではないかと。

吸入毒性と経口毒性の無毒性量の比較を厳密に行うには、投与期間を揃えての比較等が必要であり、このことを一般化するような考察の記述は不適切である。

これらの意見を受け、フェニトロチオン、トリクロルホン及びイソキサチオンの無毒性量については了承されたが、吸入毒性試験と経口毒性試験の比較結果のみを記載することとされた。

(3) 農薬の気中濃度評価値の設定について

事務局より、資料 3 に基づき、イソキサチオンの児動物への影響について、

- ・ 3 世代繁殖毒性試験において、生後の生育、摂餌量、一般症状、血液及び血液生化学的検査並びに病理組織学的検査においても特に異常は観察されていない、
- ・ このため、イソキサチオンについては児動物への毒性影響は認められないと考えられる

ことから、追加安全係数を乗じる必要はないとの説明があった。

委員からの主な意見は次のとおり。

通常、毒性影響は全て成獣に対するばく露量で評価されており、胎児・新生児への直接のばく露量については評価されていないが、3 世代繁殖毒性試験において児動物への毒性影響は認められないことから、さらに安全係数を乗ずる必要はない。

3 世代繁殖毒性試験は児動物への感受性を直接評価するものではないため、何らかの安全係数を乗ずることを検討すべき。

アメリカの EPA では、児動物への影響についての追加安全係数は、

- ・ 根拠がない場合：1
- ・ 児動物の発達神経毒性を予測させる等根拠がある場合： $\sqrt{10}$
- ・ 客観的に危惧されるデータがある場合：10

とされている。

その他、以下の点について総合的に勘案する必要があるとの意見もあった。

- ・ 繁殖毒性試験では、体重当たりには換算すると、児動物の被験物質摂餌量が親動物に比べ多いにもかかわらず、児動物への毒性影響は認められていない。
- ・ イソキサチオンの今年度実施した吸入毒性試験の無毒性量設定のエンドポイントは、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害という比較的軽いパラメーターであり、無毒性量より 3 倍以上高い $10\text{mg}/\text{m}^3$ 投与群においても、神経毒性の主要な指標である動物行動、脳アセチルコリンエステラーゼ活性に影響を与えていない。
- ・ 市街地等での農薬散布によるばく露が短期間であることに対し、今年度実施したラットの吸入毒性試験の試験期間は 28 日間であり、ヒトに換算すると十分に長い。
- ・ 今年度実施した吸入毒性試験は成獣を用いていることから、脳アセチルコリンエステラーゼ活性への無影響は、血液脳関門により薬剤が脳内に移行しないものであるという可能性が考えられ、血液脳関門が未成熟な児動物では、脳アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害する可能性が考えられる。

これらの意見を踏まえ、イソキサチオンの気中濃度評価値について討議されたが、結論には至らなかった。このため、第3回部会の終了後、事務局にて整理を行い、委員の意見集約を改めて行った上で、気中濃度評価値を設定することとなった。

(4) 農薬吸入毒性評価手法確立調査報告書(案)について

事務局より資料4について説明が行われ、委員から意見があれば第3回部会の終了後、事務局にて集約し、報告書に反映させることとなった。

(以上)