

農薬の気中濃度評価値の設定について（案）

1. 気中濃度評価値の定義及び算出方法

1.1. 本事業における定義

気中濃度評価値とは、人の健康を保護する観点から、街路樹や公園などで使用される農薬による人の健康への影響を評価する際の目安として、吸入毒性試験成績を基に適切な安全幅を見込んで設定する。

一般に、気中濃度評価値以下の濃度であれば、人の健康に好ましくない影響が起きることはないと考えられる。気中濃度評価値は、安全と危険との明らかな境界を示すものではなく、気中濃度が短時間わずかにこの値を超えることがあっても、直ちに人の健康に影響があるというものではない。

1.2. 評価値算出方法

ラットに全身暴露又は鼻部暴露条件下、28日間被験物質を吸入させ（1日6時間、5日間/週）、無毒性量（NOAEC: No Observed Adverse Effect Concentration）を求める。当該 NOAEC（mg/m³）から以下に示すように、ヒト許容一日経気道暴露量（mg/kg 体重/day）を算出し、ヒトの呼吸量を用いて気中濃度評価値を求める（本部会においてはフェニトロチオン、トリクロルホン及びイソキサチオンの3剤について気中濃度評価値を設定する）。

①ヒト許容一日経気道暴露量（ADAEL: Acceptable Daily Airway Exposure Level）（mg/kg 体重/day）の算出

2007年11月に公表された「一般用医薬品及び医薬部外品としての殺虫剤の室内使用時のリスク評価ガイドライン（案）」（以下、「殺虫剤ガイドライン（案）」という。）¹⁾及びラットの呼吸量 **0.2 L/min²⁾**を用いた、暴露濃度から暴露量への変換式（mg/m³→mg/kg 体重/day）を以下に示す；

ラットの経気道暴露量（mg/kg 体重/day）

$$\begin{aligned}
 &= \text{経気道暴露濃度 (mg/m}^3\text{)} \\
 &\quad \times 0.2 \text{ L/min}^{2)} \times 1/1000 \text{ (m}^3\text{/L)} && \leftarrow 1 \text{ 分間の呼吸量} \\
 &\quad \times 60 \text{ min} \times \text{暴露時間/day} && \leftarrow 1 \text{ 日の暴露時間 (分)} \\
 &\quad \times 1/\text{ラットの平均体重 (kg 体重)} && \leftarrow \text{体重あたりに換算}
 \end{aligned}$$

上式を用いて経気道暴露における NOAEC から ADAEL を求める；

$$\begin{aligned}
 & \text{ヒト許容一日経気道暴露量 (ADAEL, mg/kg 体重/day)} \\
 &= \text{吸入毒性試験で得られた NOAEC (mg/m}^3\text{)} \\
 &\quad \times 0.2 \text{ L/min} \times 1/1000 \text{ (m}^3\text{/L)} \\
 &\quad \times 60 \text{ min} \times 6 \text{ h/day (1 日 6 時間暴露試験なので)} \\
 &\quad \times 5 \text{ day/7 day (1 週間 5 日暴露試験なので)} \\
 &\quad \times 1/\text{吸入毒性試験で得られたラットの平均体重 (kg 体重)} \\
 &\quad \times 1/100 \text{ (不確実係数)} \\
 &= \text{NOAEC} \times 0.2 \times 1/1000 \times 60 \times 6 \times 5/7 \times 1/\text{平均体重} \times 1/100 \\
 &= \text{NOAEC} \times 1/\text{平均体重} \times 1/1944
 \end{aligned}$$

ADAEL 値
算出結果

○フェニトロチオン

NOAEC : 4 mg/m³ (雌雄)

平均体重 : 0.278 kg (雄)、0.187 kg (雌)

(雌雄ともに 4 mg/m³ 暴露群の平均体重)

$$\begin{aligned}
 \text{雄体重から計算した ADAEL} &= 4 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.278 \text{ kg 体重} \times 1/1944 \\
 &= 0.0074 \text{ (mg/kg 体重/day)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{雌体重から計算した ADAEL} &= 4 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.187 \text{ kg 体重} \times 1/1944 \\
 &= 0.011 \text{ (mg/kg 体重/day)}
 \end{aligned}$$

○トリクロルホン

NOAEC : 30 mg/m³ (雄)、100 mg/m³ (雌)

平均体重 : 0.364 kg (雄)、0.249 kg (雌)

(雄は 30 mg/m³ 暴露群、雌は 100 mg/m³ 暴露群の平均体重)

$$\begin{aligned}
 \text{雄体重から計算した ADAEL} &= 30 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.364 \text{ kg 体重} \times 1/1944 \\
 &= 0.042 \text{ (mg/kg 体重/day)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{雌体重から計算した ADAEL} &= 100 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.249 \text{ kg 体重} \times 1/1944 \\
 &= 0.21 \text{ (mg/kg 体重/day)}
 \end{aligned}$$

○イソキサチオン

NOAEC : 3 mg/m³ (雌雄)

平均体重 : 0.381kg (雄)、0.250 kg (雌)

(雌雄ともに 3 mg/m³ 暴露群の平均体重)

$$\begin{aligned}
 \text{雄体重から計算した ADAEL} &= 3 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.381 \text{ kg 体重} \times 1/1944 \\
 &= 0.0041 \text{ (mg/kg 体重/day)}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{雌体重から計算した ADAEL} &= 3 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.250 \text{ kg 体重} \times 1/1944 \\
 &= 0.0062 \text{ (mg/kg 体重/day)}
 \end{aligned}$$

注) それぞれの農薬について、雌雄の体重に基づいて計算した ADAEL のうち、より小さい値を気中濃度評価値の算出に使用する。

②ADAEL から気中濃度評価値 (mg/m³) の算出

殺虫剤ガイドライン (案) ¹⁾における以下の経気道暴露量算出式を用い、気中濃度評価値を求める。

$$\begin{aligned} \text{ADAEL (mg/kg 体重/day)} &= \text{気中濃度評価値 (mg/m}^3\text{)} \\ &\times \text{呼吸量}^* \text{ (L/min/kg 体重)} \times 1/1000 \text{ (m}^3\text{/L)} \\ &\times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h/day (24 時間吸入するとして)} \end{aligned}$$

上式を変換し、

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値 (mg/m}^3\text{)} &= \text{ADAEL (mg/kg 体重/day)} \\ &/ \{ \text{呼吸量}^* \text{ (L/min/kg 体重)} \times 1/1000 \text{ (m}^3\text{/L)} \\ &\times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h/day} \} \end{aligned}$$

※ 呼吸量：

成人の平均呼吸量は **0.200 L/min/kg 体重**と仮定する。

←殺虫剤ガイドライン (案) ¹⁾と同じシナリオ (1 日の平常の活動状況を休息 16 h/day (休息時の呼吸量 8 L/min³⁾)、軽作業 8 h/day (軽作業時の呼吸量 16 L/min⁴⁾) とし、成人の平均体重 53.3 kg 体重を用いて **0.200 L/min/kg 体重**が算出される。

小児の平均呼吸量は **0.403 L/min/kg 体重**と仮定する。

←小児の 1 日当たりの呼吸量 8.7 m³/day⁵⁾ 及び小児の平均体重 15 kg 体重⁵⁾ から **0.403 L/min/kg 体重**が算出される。

ただし、小児の感受性を考慮し、個々の剤の毒性試験結果において児動物に対する明らかな影響が認められる場合には、さらに安全係数を乗ずることを検討する必要がある。

しかし、いずれの剤も毒性試験において児動物への毒性影響が認められていない (別添 1^{*}) ことから、さらに安全係数を乗ずる必要性はないと考えられる。

※ フェニトロチオン及びトリクロルホンについては平成 21 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会 (第 2 回) 資料 2 の別添 1 及び 2 参照

また、妊婦等の感受性については、平成 21 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会 (第 2 回) で、動物を用いた毒性試験において、妊娠動物あるいは胎児への明らかな毒性影響が認められている場合には、妊婦あるいは胎児に対する影響を考慮して気中濃度評価値にさらに安全係数を乗ずることを検討する必要があるとされたところだが、イソキサチオン^{***}については、繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められていない (別添 1) ことから、さらに安全係数を乗ずる必要性はないと考えられる。

*** フェニトロチオン及びトリクロルホンについては平成 21 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会 (第 2 回) で追加の安全係数を乗じる必要性はないとされた (下記 2. 2 を参照。)

気中濃度評価値
算出結果

○フェニトロチオン (ADAEL : 0.0074 mg/kg 体重/day)
成人 : 0.02 (mg/m³) 小児 : 0.01 (mg/m³)

○トリクロルホン (ADAEL : 0.042 mg/kg 体重/day)
成人 : 0.1 (mg/m³) 小児 : 0.07 (mg/m³)

○イソキサチオン (ADAEL : 0.0041 mg/kg 体重/day)
成人 : 0.01 (mg/m³) 小児 : 0.007 (mg/m³)

注) 評価値設定の根拠試験である吸入毒性試験の無毒性量の有効数字は1桁であることから、評価値の有効数字は1桁とし、また、端数処理については、リスクを過小評価することのないよう、2桁目を切り捨てて算出した。

それぞれの農薬について、成人及び小児のうち、より小さい以下の値を気中濃度評価値とする。

○ フェニトロチオン : 0.01 (mg/m³)
○ トリクロルホン : 0.07 (mg/m³)
○ イソキサチオン : 0.007 (mg/m³)

〈参考文献※※〉

- 1) 一般用医薬品及び医薬部外品としての殺虫剤の室内使用時のリスク評価方法ガイドライン (案) (厚生労働省意見募集案件 (2007))
- 2) 1-メチルシクロプロペン農薬評価書 : 食品安全委員会 (2009)
- 3) 新生理学〈形態と機能〉 : 151 (1984)
- 4) 許容濃度暫定値 (1981) の提案理由 : 日本産業衛生学学会・許容濃度に関する委員会, 産業医学, 23, 577(1981)
- 5) EPA "Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessments - INHALATION OF RESIDUES FROM INDOOR TREATMENTS" (1997)

※※ 平成 21 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会 (第 2 回) 参考資料 6 参照

2. 前回までの部会において確認された事項

2. 1. 農薬の一日摂取許容量 (ADI) との関係：市街地および公園等における農薬散布は短期間であり、その健康影響は亜急性的なものと考えられることから、慢性的な健康影響を評価した ADI^{*}とは性質を異にすると考えられる。従って、気中濃度評価値の設定において、例えば、水質汚濁に係る登録保留基準値を設定する場合のように ADI の配分を予め設定する手法は、必ずしも妥当ではないと考えられる。

^{*} ADI とは、人が生涯にわたって当該農薬を摂取したとしても安全性に問題がないと認められる 1 日当たりの農薬摂取量のこと。

2. 2. 妊婦等の感受性：動物を用いた毒性試験（催奇形性試験又は繁殖毒性試験）において妊娠動物あるいは胎児への明らかな毒性影響が認められている場合には、妊婦あるいは胎児に対する影響を考慮して気中濃度評価値にさらに安全係数を乗ずることを検討する必要がある。フェニトロチオン及びトリクロルホンはいずれの試験においても繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められていないことから、さらに安全係数を乗ずる必要性はないと考えられる。

2. 3. 試験期間による安全係数の追加：動物試験の試験期間の長さによる追加安全係数については市街地および公園等における農薬散布が短期間であることから、考慮の必要性はないと考えられる。

VI. Toxicity

A summary of toxicological studies conducted with isoxathion is outlined below.

1. Acute Toxicity

Animal	Route	LD ₅₀ (mg/kg)
Rat (♂) ^{a)}	Oral	112
Rat (♂) ^{a)}	Dermal	>450
Mouse (♂) ^{a)}	Oral	98.4
Mouse (♂) ^{b)}	Oral	79.1
Mouse (♀) ^{b)}	Oral	92.2
Mouse (♂) ^{b)}	Intraperitoneal	105.4
Mouse (♀) ^{b)}	Intraperitoneal	137.4
Mouse (♂) ^{b)}	Subcutaneous	719.5
Mouse (♀) ^{b)}	Subcutaneous	737.9
Chicken (♂) ^{a)}	Oral	21.6

[a) Central Research Laboratories, Sankyo, 1966-1968,

b) Laboratory Animal Science and Toxicology Lab., Sankyo, 1975].

2. Skin Irritation

Isoxathion caused no skin irritation responses in rabbits (Laboratory Animal Science and Toxicology Lab., Sankyo, 1974).

3. Ninety-Day Feeding Studies

Rat

Test groups, each consisting of 10 male and 10 female rats (Wistar), were fed at dietary levels of 0, 3.2, 6.3, 12.5, 25, 50 and 100 ppm of isoxathion for 90 days. No significant changes in behavioral reactions, growth rates, food consumption, blood counts and pathological findings in organs could be observed. Plasma cholinesterase depression, however, was noted at levels of 50 ppm and above (Tohoku University, 1970).

Test groups, each consisting of 10 male and 10 female rats (Wistar-Imamichi), were fed at dietary levels of 0, 12.5, 25, 50, 100 and 200 ppm of isoxathion for 90 days. Dosed groups were similar to the control group with regard to survival rates, food consumption, body weights, haematology, and gross and microscopic pathology. A dose-related cholinesterase inhibition, however, was found in plasma at higher levels, which made the no-effect levels of isoxathion 25 ppm to the male and 12.5 ppm to the female (Tokyo Dental College, 1969).

Mouse

Test groups, each consisting of 10 male and 10 female mice (DDY), were fed at dietary levels of 0, 3.2, 6.3, 12.5, 25, 50 and 100 ppm of isoxathion for 90 days.

No significant changes in behavioral reactions, growth rates, food consumption, blood counts and histopathological findings in organs could be observed. A plasma cholinesterase depression, however, was noted at levels of 6.3 ppm and above (Tohoku University, 1970).

Test groups, each consisting of 15 male and 15 female mice (ICR-JCL), were fed at dietary levels of 0, 6.25, 12.5, 25, 50 and 100 ppm of isoxathion for 90 days.

Dosed groups were similar to the control group with regard to survival rates, food consumption, body weights, haematology, and gross and microscopic pathology. Plasma cholinesterase inhibition occurred at levels of 12.5 ppm and above. Erythrocyte cholinesterase inhibition occurred at levels of 25 ppm and above. Brain cholinesterase was slightly depressed at the level of 100 ppm (Tokyo Dental College, 1969).

4. Two-Year Feeding Studies

Dog

To test groups, each consisting of 3 male and 3 female beagle dogs, was administered isoxathion incorporated into a stock diet at dose levels of 0, 0.2, 0.6 and 1.2 mg/kg/day for 104 weeks.

During and after the consecutive administration period of 104 weeks, no changes were observed in behavioral reactions, growth rates, food consumption, haematological findings, blood-chemical findings, organ weights and macroscopic findings of various organs. Cholinesterase activity in red blood cells and plasma, however, was markedly reduced immediately after the first daily administration of isoxathion at dose levels of 0.6 and 1.2 mg/kg/day, and this reduction lasted until the end of the experiment. Vacuolation of liver cells was observed in one each of both sex in the group that received isoxathion at 1.2 mg/kg/day (Shizuoka Pharmaceutical College, 1974).

Rat

Isoxathion was incorporated into a stock diet and fed to test groups, each consisting of 30 male and 30 female rats (Wistar), at dose levels of 0, 0.6, 1.2, 2.4 and 35 mg/kg/day for 104 weeks.

Isoxathion caused no significant changes in the behavioral reactions, mortality, food consumption, haematological findings, organ weights, and gross and histopathological findings, except the followings.

After the consecutive administration period, cholinesterase activity in red blood cells at levels of 2.4 and 35 mg/kg/day and that in brain at the level of 35 mg/kg/day were considerably reduced in the male rats. In the female rats, cholinesterase activity in both red blood cells and brain was considerably reduced at 2.4 mg/kg/day and above.

Three weeks after the final daily administration, cholinesterase activity in both male and female rats was recovered to normal at 2.4 mg/kg/day. Cholinesterase activity in both red blood cells and brain of the male and in the brain of the female, however, was found to be still slightly reduced at the level of 35 mg/kg/day.

Body weight gains in the dosed groups were not significantly different from that of the control, except in the group dosed at 35 mg/kg/day. The body weight gains in both male and female rats at the 35 mg/kg/day dose level had a tendency to be depressed at the terminal stage of the experiment.

There were no abnormal blood-chemical findings, except for an increase of the serum alkaline phosphatase activity found in the female 35 mg/kg/day-dose group.

Tumour incidence was comparably between groups (Shizuoka Pharmaceutical College, 1974).

5. Three-generation Reproduction Study Including Teratology Phase in Rats

In a three generation reproduction study, three groups, each consisting of 25 male and 40 female rats received diets containing 0, 2.5 and 12.5 ppm of isoxathion.

No treatment-related effects on behavioral reactions, survival rates, body weight gains and food consumption were observed in parental animals. Fertility, gestation, viability and lactation indices were comparable to control values. No foetal malformations could be attributed to isoxathion.

Offsprings from isoxathion-treated rats showed a normal postnatal growth, food consumption and general status. No macroscopical, histopathological, haematological and blood-chemical abnormalities were found in the offsprings (Shizuoka Pharmaceutical College, 1974).

6. Mutagenicity

Isoxathion have been examined for its mutagenic activity in 2 strains of *B. subtilis*, a strain of *E. coli* and 5 strains of *S. typhimurium* by using a direct exposure method in vitro and in 1 strain of *S. typhimurium* by using a host-mediated assay method (ICR strain mice).

Isoxathion did not affect the mutation rates by either of the methods (The Institute of Environmental Toxicology, 1977).

7. Delayed Neurotoxicity to Hens

Isoxathion and tri-*o*-cresyl phosphate (TOCP) dissolved in a vegetable oil were administered daily into hen's crops by using a pipette for 4 days at dose levels of 5.25 and 125 mg/kg/day, respectively. Each test group consisted of five 69-week old white Leghorn hens. The daily dosage of each chemical was 1/4 of its LD₅₀ value. The vegetable oil was given to a control group. Clinical signs were recorded for 21 days after the final administration. The birds were sacrificed and pathologically examined, especially with the sciatic nerve, on 25th day after the first daily administration.

During the observation period the appetite and the laying rate were comparable between the isoxathion-treated group and the control group. From 10th day after the final administration every hen in the TOCP-treated group had an attack of leg paralysis and could not walk.

Histopathological studies showed that the demyelination and the degeneration of axon in sciatic nerve occurred definitely in the hens treated with TOCP. These abnormalities were not in the hens treated with isoxathion (Central Research Laboratories, Sankyo, 1977).

Acknowledgements

The authors sincerely acknowledge the excellent studies of many people who cooperated with us in developing isoxathion not only in Japan but also in overseas countries although their names are not mentioned here one by one.