

(別紙2)

厚生労働省薬事・食品衛生審査会食品衛生分科会残留農薬調査会資料(平成15年)

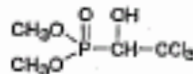
(平成15年調査会報告)

6. トリクロルホン

1. 品目名: トリクロルホン (trichlorfon)

2. 用途: 殺虫剤

3. 構造式及び物性



分子式 : $\text{C}_4\text{H}_5\text{Cl}_3\text{O}_4\text{P}$

分子量 : 257.44

水溶解度 : 154g/L(20℃)

分配係数 : $\log P_{ow}=0.52$

蒸気圧 : $7.8 \times 10^{-6} \text{ mmHg}$ (20℃)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

本薬の吸収、分布、代謝及び排泄はほ乳類では極めて早い。ウシを用いた経口(25mg/kg)投与による試験において、血液中濃度の T_{max} は1~3時間、 C_{max} は約15 $\mu\text{g eq./g}$ であり、24時間程度で残留は1 $\mu\text{g eq./g}$ 程度以下となった。マウスを用いた経口(6.2mg/匹)投与による試験において、投与15分後に肝で188mg/kg、脳で28mg/kg検出され、4時間後には両臓器で6.4mg/kg、1.6mg/kgが認められた。 $T_{1/2}$ は約80分と考えられる。ブタの皮下(25mg/kg)投与試験で、血液、肉及び小腸におけるトリクロルホンの濃度は、1時間後には最高となり、それぞれ9~10mg/kg、6mg/kg及び5~6mg/kgであり、24時間後にはそれぞれで検出限界以下となる。本薬の主要代謝物はデメチルトリクロルホン、デメチルジクロルボス、ジメチルハイドロゲンホスフェート、メチルハイドロゲンホスフェート、リン酸及びトリクロルエタノールである。マウスを用いた経口(6.2mg/匹)投与試験において、0.5及び4時間後の体内の水溶性の代謝物としては、デメチルトリクロルホンが4.3ppm及び4.0ppm、デメチルジクロルボスが21ppm及び10ppm、ジメチルハイドロゲンホスフェートが35ppm及び48ppm、メチルハイドロゲンホスフェートが14ppm及び18ppm、リン酸が22ppm及び21ppm、未同定代謝物が0.5時間後のみ3.6ppm認められる。

本薬は主に尿から排泄され、ウシを用いた試験では、本薬の経口投与量の66%は12時間以内に尿中に排泄されている。マウスの経口(6.2mg/匹)投与試験においては、経口投与量の70%が12時間以内に糞尿中に排泄される。本薬は生体内の脱塩酸反応でジクロルボスが生成し、これによりChE阻害の作

用が生じるとされている。上記のブタの皮下投与試験で、血液及び小腸におけるジクロロボスの濃度は、投与30分後、血液で0.5~1mg/kg、小腸で0.3~0.5mg/kgと最高となり、3時間後には検出限界以下となる。主要な代謝反応は、脱メチル化、リン-炭素結合の切断、ジクロロボスを経由したエステルの加水分解である。(1992年WHO(IPCS)報告、1971年JMPR報告)

(2) 植物

棉を用いた代謝試験で、主要な代謝物はジクロロボスを経由して生成するジメチルヒドロゲンホスフェート、メチルヒドロゲンホスフェート及びリン酸である。また棉の葉柄に本薬を注射した代謝試験で、葉中での代謝を調べたところ、主な代謝物はジメチルヒドロゲンホスフェート及びβ-グルコシダーゼで分解される未知代謝物であり、48時間後にはそれぞれ投与放射能のうち14.7%及び35.0%検出される。消失は27.5%である。

トマト葉をトリクロロホン、トリクロロエタノール又は抱水クロラルの水溶液に浸漬したところ、トリクロロホンの消失速度よりもトリクロロエタノール又は抱水クロラルの消失速度の方が速い。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウスで680~730mg/kg、ラットで540~630mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

CD-1 マウスを用いた混餌 (300, 900, 2,700ppm) 投与による 24 カ月間の発がん性試験において、2,700ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性の低下、雄で脳 ChE 活性の低下、300ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性の低下が認められる。発がん性は認められない。

FB30 ラットを用いた混餌 (50, 250, 500, 1,000ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与試験において、1,000ppm 投与群の雌雄で全血中 ChE 活性の低下が認められる。本試験の無毒性量は 500ppm (2.5mg/kg/day) と考えられる。

Fischer ラットを用いた混餌 (100, 300, 1000→1750ppm) 投与による 24 カ月の反復投与/発がん性併合試験において、1750ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、肝及び腎比重量増加並びに脳及び赤血球 ChE 活性の低下、小腸の過形成並びに胃炎が、雄で貧血、慢性腎症及び副腎褐色細胞腫が、雌で肺の慢

性炎症及び血中 T.Chol.増加が、300ppm 以上投与群の雄で血中 T.Chol.増加及び腎盂の石灰沈着が認められた。本試験の無毒性量は 100ppm (4.4mg/kg/day) であると考えられる。

Fischer ラットを用いた混餌 (2500ppm) 投与による 24 カ月の反復投与/発がん性併合試験において、雌雄で体重増加抑制、貧血、血中 T.Chol.、AST、ALT、 γ -GTP の増加、脳、血球中及び血漿中 ChE 活性の低下、肝細胞空胞化及び類洞拡張、慢性腎症、肺及び十二指腸の過形成、肺の過形成並びに胃炎が、雄で肝細胞の過形成が、雌で肝、肺及び腎比重量増加、副腎髄質過形成、肝の再生結節が認められた。発がん性は認められない。

Fischer ラットを用いた混餌投与による 24 カ月の反復投与/発がん性併合試験の 1750ppm 投与群では良性的副腎褐色細胞腫が認められたが、用量を 2500ppm とした試験では副腎髄質過形成が認められるのみであり、用量相関性が認められない。その他変異原性試験成績等から総合的に判断すると、この腫瘍は偶発的に生じた所見であると考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (50, 200, 800, 3,200ppm) 投与による 4 年間の反復投与試験において、1 年以内に 3,200ppm 投与群の雌雄でそれぞれ 4 例中 4 例及び 2 例、800ppm 投与群では 4 例中 3 例及び 2 例が死亡しており、評価できない。

アカゲザルを用いた強制経口 (0.2, 1, 5mg/kg) 投与による 10 年間の反復投与試験において、5mg/kg 投与群の雌で脳 ChE 活性の低下、1mg/kg 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性の低下、雄で脳 ChE 活性の低下が認められる。本試験の無毒性量は 0.2mg/kg/day と考えられる。

ニワトリを用いた強制経口又は腹腔 (経口 25, 50, 75, 100, 250, 500mg/kg・腹腔内 75, 100, 150, 250mg/kg) 投与による急性神経毒性試験において、経口投与 75mg/kg 及び腹腔内 75mg/kg 以上投与群で死亡が認められたが、本薬の致死量に近い量の投与においても神経毒性を示す所見は認められなかった。

ニワトリを用いた混餌 (100, 250, 500, 1000, 2000, 5000ppm) 投与による 30 日間亜急性神経毒性試験 (回復期間 4 週間) において、500 ppm 以上投与群において体重減少が認められた。本試験で遅発性神経毒性を示す所見は認められない。

ニワトリを用いた強制経口 (3, 9, 18mg/kg) 投与による 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験において、18mg/kg 投与群で食道の肥大及び肥厚が認められる。本試験で遅発性神経毒性を示す所見は認められない。

本薬及び代謝物ジクロロボスに関するレビューによると、本薬は致死量を上

回る投与を行うことにより、有機リン系農薬による遅発神経毒性の惹起に起因する NTE 活性の低下が予想されるとしている。

ニワトリに対して本薬を単回皮下投与した結果によると、コリン作動性についての最大耐性用量である 200mg/kg 投与では顕著な神経障害は認められなかったが、100mg/kg を追加投与することにより、投与 3 日後に軽度の神経障害が認められた。なお投与 3 週間後の剖検において運動失調を示した個体では、坐骨神経及び脊髄に顕著な変性が認められた。また 200mg/kg 投与群においては脳幹における軽微な変化が認められたものの、坐骨神経及び脊髄に病変は認められず、必ずしも有機リン系農薬によって誘発される神経障害とは見なせなかった。脊髄における NTE 活性の阻害は、上記の試験とは別の試験で認められたが、それは、脳における NTE 阻害よりも遅れて認められたものであるとしている。(1992 年 WHO(IPCS)報告)

(3) 繁殖試験

FB30 ラットを用いた混餌 (100, 300, 1,000, 3,000ppm) 投与による 3 世代繁殖試験において、親動物では、1,000ppm 以上投与群の雌で妊娠率低下及び体重増加抑制が認められる。児動物では、3,000ppm 投与群の F₁ で出生時の体重低下、1,000ppm 以上投与群 F₀ で同腹児数の低下が認められる。本試験の無毒性量は 300ppm と考えられる。

(4) 催奇形性試験

FB30 ラットを用いた強制経口 (10, 30, 100mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 100mg/kg 投与群で下痢が認められる。胎児動物では、本薬投与に関連した影響は認められない。本試験の無毒性量は母動物では 30mg/kg/day、胎児動物では 100mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ヒマラヤンウサギを用いた強制経口 (5, 15, 45mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 45mg/kg 投与群で 2 例の流産が認められる。胎児動物では本薬投与に関連した影響は認められない。本試験の無毒性量は母動物では 15mg/kg/day、胎児動物では 45mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 遺伝毒性試験

Rec-assay、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験が実施されている。そのうち

Rec-assay、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で陽性反応が認められたが、その他の試験については陰性の結果であった。

Rec-assay については、1000 μ g/disk 以上の濃度で弱い陽性となっているが当該施設の現行の判定基準からすれば陰性の結果であった。また、細菌を用いた復帰突然変異試験では、WP2hcr 株及び TA100 株で対照群の 2 倍以上の変異コロニーの出現が観察されているが、ほとんどが 5000 μ g/plate (現行ガイドラインでの限界用量) 以上での反応である。さらに、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、S9 mix 非存在下では 30 μ g/ml、存在下では、細胞毒性が弱まり 10mM (3000 μ g/ml) 以上でのみ染色体異常誘発性が認められる。また、十分高用量まで検討した不定期 DNA 合成試験、小核試験及び優性致死試験において陰性であった点を考慮すれば、生体内で特段問題となる遺伝毒性は無いものと考えられる。

なお、トリクロルホンの遺伝毒性試験に関しては WHO(IPCS)等でも評価されており、陽性となった in vitro 試験はあるものの、これらの陽性反応は信頼できる in vivo 試験系では再現されなかったとしている。

(6) その他

上記を含め、別紙 1 に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	0.2mg/kg/day
動物種	サル
投与量/投与経路	0.2mg/kg/経口
試験期間	10 年間
試験の種類	反復投与試験
安全係数	100
ADI	0.002mg/kg/day

毒性資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 mg/kg	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 mg/kg	試験施設機関 (報告年)
1	急性毒性 (7日間 観察)	マウス	♂: 8	経口	177.8, 266.7, 400, 600, 900, 1350	610	東京歯科 大学 衛生学教室 (1960)
				経皮	593, 889, 1333, 2000, 3000, 4500	1710	
				静脈内	29.7, 44.5, 66.7, 100, 150	84.6	
		ラット	♂: 8	経口	195.7, 296.3, 444.5, 666.7, 1000, 1500	890	
				経皮	1185, 1778, 2667, 4000 6000, 9000,	3600	
				静脈内	39.5, 59.3, 88.9, 133.3, 200, 300	103	
2	急性毒性 (経口: 14日間 観察、 経皮: 10日間 観察)	ラット	♂♀: 各10	経口	♂: 400, 520, 680, 880, 1000, 1200, 1400 ♀: 310, 400, 520, 600, 680, 1200	♂: 890 ♀: 640	日本特殊 農薬製造 株式会社 農薬研究所 (1978)
				経皮	♂: 5000 ♀: 5000	♂: >5000 ♀: >5000	
3	急性毒性 (14日間 観察)	ラット	♂♀: 各10	経口	♂: 0, 400, 480, 576, 691, 829 ♀: 0, 333, 400, 480, 576, 691, 829	♂: 630 ♀: 540	株式会社 ボソリサー チセンター (1983)
				腹腔内	♂: 0, 346, 415, 498, 597, 717 ♀: 0, 240, 346, 415, 498, 717	♂: 485 ♀: 410	
				皮下	♂: 0, 200, 288, 346, 415, 597 ♀: 0, 139, 200, 288, 415, 597	♂: 380 ♀: 290	
				経皮	♂: 0, 2500, 5000 ♀: 0, 2500, 5000	♂: >5000 ♀: >5000	

註) 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所の現在名は日本バイエルアグロケム株式会社 結城研究所である。

毒性資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 mg/kg	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 mg/kg	試験 実施機関 (報告年)
4	急性毒性 (14日間 観察)	マウス	♂♀: 各10	経口	♂: 0,500,575, 661,760,875 1006 ♀: 0,500,575, 661,760,875, 1006	♂: 730 ♀: 680	株式会社 ポリマー センター (1983)
				腹腔内	♂: 0,249,286, 329,378,435 500,575 ♀: 0,249,286, 329,378,435 500	♂: 344 ♀: 354	
				皮下	♂: 0,259,298, 343,394,453 521 ♀: 0,259,298, 343,394,453 521	♂: 360 ♀: 360	
				経皮	♂: 0,2500,5000 ♀: 0,2500,5000	♂: >5000 ♀: >5000	
5	急性毒性	ラット	♂♀: 各10	吸入 流動式	1時間暴露: 75,299,419mg/m ³ 4時間暴露:1.7, 8.0,28.0,73.7, 296.0,533.0mg/m ³	1時間暴露: >419mg/m ³ 4時間暴露: 533.0mg/m ³	バイエル社 毒性研究所 (1975)
6	急性 および 亜急性 神経毒性	ニワトリ	♀:1~6 (急性)	経口	25,50,75,100, 250,500	神経毒性なし	バイエル社 毒性研究所 (1966)
				腹腔内	75,100,150,250		
			♀:1~12 (硫酸70% +PAN)	経口	100		
				腹腔内	100,200,375,500		
			♀:8 (30日間 投与+ 4週間 観察)	飼料 添加	0,100,250,500, 1000,2000,5000 ppm		

毒性資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当 りの 動物数	投与 方法	投与量 mg/kg	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 mg/kg	試験 実施機関 (報告年)
7	亜急性 毒性 (13週間)	ラット マウス	♂♀: 各10	飼料 添加	0, 62, 185, 555, 1666, 5000ppm	5000ppm 群雌 雄の体重増加 抑制 用量相関的な 血漿、赤血球 ChEの阻害 1666、5000ppm 群雌雄の運動 性、握力の低下 1666、5000ppm 群雌雄の肝、 腎、脾の重量 、体重比重量 の増加	National Institute of Environmental Health Science Battelle Laboratory (1988)
8	亜急性 毒性 (16週間)	ラット	♂♀: 各13	飼料 添加	0, 20, 100, 300 ppm	♂♀:20ppm ♂♀:100ppm 以上の群で ChE活性の 阻害	シカゴ大学 (1956)
9	亜急性 毒性 (8週間)	マウス	♂♀: 各10	飼料 添加	0, 100, 300, 900, 2700ppm	♂♀:100ppm ♂♀:300ppm 以上の群で ChE活性の 阻害	モーベイ社 (1985)
10	慢性毒性 (24ヵ月間)	ラット	♂♀: 各50 (対照 100)	飼料 添加	♂♀: 0, 50, 250, 500, 1000ppm	♂♀: 500ppm (2.5mg/kg/日)*	バイエル社 毒性研究所 (1966)
11	慢性毒性 (4年間)	イヌ	♂♀: 各4	飼料 添加	♂♀: 0, 50, 200, 800, 3200ppm	♂♀: 50ppm (1.25mg/kg/日)*	バイエル社 毒性研究所 (1970)
12	発癌性 (24ヵ月間)	マウス	♂♀: 各50	飼料 添加	♂♀: 0, 300, 900, 2700ppm	催腫瘍性なし	モーベイ社 (1986)
22	発癌性 (10年間)	サル	♂♀: 各5	経口	♂♀: 0, 0.2, 1.0, 5.0mg/kg	0.2mg/kg	アルバニー 医科大学 White Sands Research Center (1988)

ChE: コリンエステラーゼ、*: MNO 方式により算出
 社) モーベイ社の現在名はバイエル コーポレーションである。

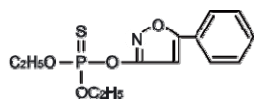
毒性資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当たりの 動物数	投与方法	投与量 mg/kg	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 mg/kg	試験機関 (報告年)
13	繁殖毒性 (3世代)	ラット	♂:10 ♀:20	飼料 添加 (産 児で 継代)	0,100,300,1000, 3000ppm	300ppm	バイエル社 毒性研究所 ハンチントン リサーチ センター (1969)
14	催奇形性	ラット	♀:20	経口 経腸 6~15 日 まで 10回	0,10,30,100 mg/kg/日	催奇形性作用 なし	バイエル社 毒性研究所 (1971)
15	催奇形性	ウサギ	♀:15	経口 経腸 6~18 日 まで 13回	0,5,15,45 mg/kg/日	催奇形性作用 なし	バイエル社 毒性研究所 (1979)
16	変異原性	細菌	1プレート /群	シャーレ 試験	Rec Assay: 20,100,200,500, 1000,2000 (μ g/ディスク)	2000 μ gで M-45株を生育 阻止 弱陽性	財団法人 残留農薬 研究所 (1979)
			2プレート /群		復帰変異試験: 50,100,500, 1000,5000,10000, 20000 (μ g/プレート)	5000 μ g以上 で WP2hcr, TA100株に 弱陽性	
17	染色体 異常	ヒト リンパ球 細胞	2プレート /濃度	直接 法 代謝 活性化 法	0,3,10,30 μ g/ml 0,300,1000,3000 μ g/ml	直接法、代謝 活性化法とも 最高濃度で 染色体異常 誘発性あり	バイエル社 毒性研究所 (1986)
18	優性致死	マウス	♂: 50 ♀: 600	経口	250mg/kg	変異誘起性 作用なし	バイエル社 毒性研究所 (1979)
19	小核試験	マウス	♂:6	経口	0,150,300,600	変異原性なし	財団法人食 品薬品安全 センター (1981)

毒性資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当りの 動物数	投与方法	投与量 mg/kg	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 mg/kg	試験機関 (報告年)
20	生体機能に及ぼす影響	<u>中枢神経系</u> マウス ウサギ <u>呼吸・循環系</u> ウサギ <u>自律神経系</u> ウサギ ラット <u>体性神経系</u> ラット <u>消化管</u> ウサギ ラット <u>腎機能</u> ラット <u>血液</u> ウサギ ラット <u>ChE活性</u> ウサギ ラット	♂♀:3 ♂:3 ♂:3~4 ♂:3 ♂:3 ♂:3~4 ♂:3 ♂:5 ♂:5 ♂:5 ♂:5 ♂:3 ♂:5	経口 経口 経口 経口 経口 経口 経口 経口 経口 in vitro 経口 経口 経口	0,30,100,300,500 0,30,100,300 0,10,30,100,300 0,30,100,300 0,30,100,300 0,10,30,100,300 0,10,30,100,300 0,10,30,100 0,30,100,300 — 0,10,30,100 0,3,10,30,100 0,3,10,30,100	致死量の1/10量でChE活性阻害がみられ、それ起因した生体機能への影響は致死量の1/3量でみられた PAMは救命効果あり	日本 バイエル アグロケム 株式会社 日野研究所 (1991)
21	救命試験	マウス	♂:10	DEP500mg/kg 経口投与後 I. PAM25mg/kg3回腹腔内投与 II. 硫酸アトロピン50mg/kg1回腹腔内投与 III. PAM25mg/kg3回腹腔内+硫酸アトロピン50mg/kg1回腹腔内投与 I、II、III後にDEPを経口投与してLD ₅₀ 値を求めた	1、II、III共に救命効果あり 硫酸アトロピンが著効 <LD ₅₀ 値> I: 820 II: 2200 III: 2500	日本特殊 農業製造 株式会社 農業研究所 (1983)	

註) 日本バイエルアグロケム 株式会社 日野研究所の現在名は
 日本バイエルアグロケム 株式会社 結城中央研究所である。

3. 3 イソキサチオン

3. 3. 1 構造式、物理化学的性質等の情報



分子量：313.3
融点：<25℃* 沸点：160℃*
蒸気圧：1.60×10⁻⁴Pa (25℃)

3. 3. 2 試験結果

イソキサチオンの安全性評価の一環として、雌雄 SD 系ラット（7 週齢）に 4 週間反復吸入暴露し、その亜急性毒性を検討した。ミストエアロゾルとしての気中濃度を 1、3 及び 10 mg/m³ に設定し、被験物質を 1 日 6 時間、週 5 日間にわたり全身暴露した。

その結果、動物の死亡はみられず、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、リンパ球サブセットの測定、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査では、イソキサチオンの毒性影響と思われる変化はみられなかった。

赤血球、血漿中及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の測定では、統計学的に有意な活性の低下が、雄では赤血球と血漿で 10 mg/m³ 群に、雌では血漿で 3 mg/m³ 以上の群、赤血球で 10 mg/m³ 群にみられた。これらのうち、雌雄の 10 mg/m³ 群の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性では、統計学的に有意で、かつ 20%以上の阻害（雄：59%、雌：46%の活性低下）がみられた。この変化を WHO のガイドラインで示された毒性影響と考え、本試験におけるイソキサチオンのラットに対する 4 週間吸入暴露による無毒性量（NOAEL）は、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性への影響をエンドポイントとして 3 mg/m³ であると判断した。

3. 3. 3 毒性部会における検討

本毒性部会において計画され、結果が検討された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による SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた 28 日間反復吸入毒性試験（試験条件：1 日 6 時間、1 週 5 日間の全身暴露。暴露濃度：0、1、3 及び 10 mg/m³。観察・検査項目：生死及び一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、赤血球・血漿及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性、血液・胸腺及び脾臓のリンパ球サブセット、病理学的検査、血液中の被験物質濃度。2010 年。）において、10 mg/m³ 群の雌雄において赤血球コリンエステラーゼ活性に統計学的に有意で、かつ 20%以上の阻害が認められたことから、無毒性量を雌雄ともに 3 mg/m³ とした。

なお、文献調査において妊娠動物や児動物への毒性影響は認められなかった（別紙 3 参照）。

* 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

(別紙 3)

三共研究所年報 第 29 卷 抜粋(昭和 52 年 12 月)

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.

3. 4 毒性試験結果のまとめ

3. 1、3. 2及び3. 3の結果を表1にまとめる。

(表 1). 平成 19～21 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査における農薬の無毒性量のまとめ

薬剤名	試験条件*					エンドポイント	無毒性量 (mg/m ³)
	試験系	使用 動物数	暴露濃度群 (mg/m ³)	暴露経路	暴露 期間		
フェニトロチオン (MEP)	ラット雌雄 (Crj:CD(SD))	雌雄各 5 匹/群	0, 2, 4, 8	鼻部暴露による 吸入	6 時間/日, 5 日間/週, 28 日間	脳及び赤血球コリン エステラーゼ活性阻 害	雌雄 : 4
トリクロルホン (DEP)	ラット雌雄 (Crj:CD(SD))	雌雄各 10 匹/群	0, 10, 30, 100	全身暴露による 経気道投与	6 時間/日, 5 日間/週, 28 日間	赤血球アセチルコリ ンエステラーゼ活性 阻害	雄 : 30 雌 : 100
イソキサチオン	ラット雌雄 (Crj:CD(SD))	雌雄各 10 匹/群	0, 1, 3, 10	全身暴露による 経気道投与	6 時間/日, 5 日間/週, 28 日間	赤血球アセチルコリ ンエステラーゼ活性 阻害	雌雄 : 3

* OECD テストガイドライン 412 及びその改定案に準ずる

また、経口と吸入の暴露経路の異なる試験における毒性の比較対照のため、28 日間の経口毒性試験の情報入手を試みたが、見出せなかった。従って、公表されている上記 3 剤の経口毒性試験結果（3 ヶ月、6 ヶ月、2 年間反復投与試験および繁殖毒性試験）と今回得られた吸入毒性試験結果をまとめた（表 2）。その結果を以下に要約する。

1. 28 日間吸入毒性が、3 ヶ月及び 2 年間経口毒性よりもやや強い場合（イソキサチオン）と、3 ヶ月経口毒性より強く 6 ヶ月あるいは 2 年間試験よりはやや弱い場合（フェニトロチオン、トリクロルホン）とが認められた。
2. ADI 設定の根拠となる各剤の経口毒性試験の中で最も感受性の高いデータ（最も低い NOAEL 値）と比較して 28 日間吸入試験での NOAEC は大きく乖離していなかった（フェニトロチオン；0.5 mg/kg/day(po)：0.74 mg/kg/day(inh)、トリクロルホン；2.5 mg/kg/day(po)：4.24 mg/kg/day(inh)、イソキサチオン；0.625 mg/kg/day(po)：0.405 mg/kg/day(inh)）。
3. 一方、最も感受性の低いデータ（最も高い NOAEL 値）との比較では 28 日間吸入試験での NOAEC は、フェニトロチオンで約 8.5 倍（6.3 mg/kg/day(po)：0.74 mg/kg/day(inh)）、トリクロルホンで約 6.6 倍（27.8 mg/kg/day(po)：4.24 mg/kg/day(inh)）、イソキサチオンでは約 3.1 倍（1.25 mg/kg/day(po)：0.405 mg/kg/day(inh)）であった。
4. 繁殖毒性試験では NOAEL は親動物と児動物とで同じであり、繁殖毒性は認められなかった。また、繁殖毒性試験における NOAEL も吸入毒性の NOAEC（特に雌動物）と同等であった。

以上のことから、次のような推察が可能と思われた。

一般論として、急性毒性の LD50 の比較に基づくと吸入経路は経口経路に比べて毒性が強く発現しやすいとの認識があるが、今回の 3 農薬における NOAEL と NOAEC の比較検討結果からは急性毒性とは異なり、必ずしもそのような結論は得られなかった。また、繁殖毒性試験における NOAEL と吸入毒性の NOAEC が同等であったことから、子供の感受性が吸入経路による暴露において特に高まるという懸念はないと思われた。

(表 2)

各 種 毒 性 試 験 結 果 一 覧

農薬名	ラット 28日間吸入毒性試験 NOAEC (mg/kg/day 換算)	ラット 亜急性経口毒性試験 用量及び NOAEL (LOAEL)	ラット 慢性経口毒性試験 用量及び NOAEL (LOAEL)	ラット 繁殖毒性試験 用量及び NOAEL (LOAEL)
フェニトロチオン (MEP)	雄：4 mg/m ³ (0.740 mg/kg/day) 雌：4 mg/m ³ (1.10 mg/kg/day)	・3ヶ月間試験 ¹⁾ <u>0, 32, 63, 125, 250, 500 ppm</u> 63 ppm→6.3 mg/kg/day (125 ppm→12.5 mg/kg/day ²⁾) ・6ヶ月間試験 ¹⁾ <u>0, 10, 30, 150 ppm</u> 10 ppm→0.6 mg/kg/day (30 ppm→1.5 mg/kg/day ²⁾)	・2年間試験 ¹⁾ <u>0, 10, 30, 100 ppm</u> 10 ppm→0.5 mg/kg/day (30 ppm→1.5 mg/kg/day ²⁾)	<u>0, 10, 40, 120 ppm</u> ¹⁾ 10 ppm→0.65 mg/kg/day (40 ppm→3.1 mg/kg/day)
トリクロルホン (DEP)	雄：30 mg/m ³ (4.24 mg/kg/day) 雌：100 mg/m ³ (20.7 mg/kg/day)	・3ヶ月間試験 ³⁾ <u>0, 62, 185, 555, 1666, 5000 ppm</u> 555 ppm→27.8 mg/kg/day ²⁾ *EP: 運動性低下、肝・腎・脾臓の 重量増加 (1666 ppm→83.3 mg/kg/day ²⁾)	・2年間試験 A ³⁾ <u>0, 50, 250, 500, 1000 ppm</u> 50 ppm→2.5 mg/kg/day (250 ppm→12.5 mg/kg/day ²⁾) ・2年間試験 B ³⁾ <u>0, 100, 300, 1000⇒1750 ppm</u> 100 ppm→4.4 mg/kg/day *EP: T.Chol 増加 (300 ppm→15.0 mg/kg/day ²⁾)	<u>0, 100, 300, 1000, 3000 ppm</u> ³⁾ 300 ppm→15 mg/kg/day ²⁾ (1000 ppm→50 mg/kg/day ²⁾)
イソキサチオン	雄：3 mg/m ³ (0.405 mg/kg/day) 雌：3 mg/m ³ (0.617 mg/kg/day)	・3ヶ月間試験 A ⁴⁾ <u>0, 3.2, 6.3, 12.5, 25, 50, 100 ppm</u> 25 ppm→1.25 mg/kg/day ²⁾ (50 ppm→2.5 mg/kg/day ²⁾) ・3ヶ月間試験 B ⁴⁾ <u>0, 12.5, 25, 50, 100, 200 ppm</u> 12.5 ppm→0.625 mg/kg/day ²⁾ (25 ppm→1.25 mg/kg/day ²⁾)	2年間試験 ⁴⁾ <u>0, 0.6, 1.2, 2.4, 35 mg/kg/day</u> 1.2 mg/kg/day (2.4 mg/kg/day)	<u>0, 2.5, 12.5 ppm</u> ⁴⁾ 12.5 ppm→0.625 mg/kg/day ²⁾

¹⁾ Pesticide residues in food 2000: FENITROTHION (<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr06.htm>)

²⁾ PRINCIPLES FOR THE TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF PESTICIDE RESIDUES IN FOOD,WHO(1990)
(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc104.htm>) の換算係数を用いて体重あたり重量に換算

³⁾ 厚生労働省 平成 15 (2003) 年 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・残留農薬合同部会報告

⁴⁾ 三共研究所年報 vol.29, 51-54(1977)

* エンドポイント (EP)：繁殖毒性試験以外のすべての試験のエンドポイントは、当該試験を除きコリンエステラーゼ活性阻害である

3. 5 気中濃度評価値の設定

2. 4で述べた「気中濃度評価値の算出方法」に基づき、フェニトロチオン、トリクロルホン及びイソキサチオンについて、それぞれ気中濃度評価値を算出した。なお、いずれの農薬においても、文献調査において妊娠動物や児動物への毒性影響は認められなかったことから、追加の安全係数を乗ずる必要はないと考えられた。

○フェニトロチオン

①28日間反復吸入毒性試験における無毒性量（NOAEC）

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）

②NOAECを基に雄体重から計算したヒト許容一日経気道暴露量（ADAEL）

$$= 4 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.278 \text{ kg 体重} \times 1/1944$$

$$= 0.0074 \text{ (mg/kg 体重/day)}$$

NOAECを基に雌体重から計算したヒト許容一日経気道暴露量（ADAEL）

$$= 4 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.187 \text{ kg 体重} \times 1/1944$$

$$= 0.011 \text{ (mg/kg 体重/day)}$$

雌雄の体重に基づいて計算した ADAEL のうち、より小さい値である 0.0074 (mg/kg 体重/day) を気中濃度評価値の算出に使用した。

③ADAELから計算した気中濃度評価値（mg/m³）

$$\begin{aligned} &= 0.0074 \text{ (mg/kg 体重/day)} / \{0.403^* \text{ (L/min/kg 体重)} \times 1/1000 \text{ (m}^3\text{/L)} \\ &\quad \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h/day}\} \\ &= 0.01 \text{ mg/m}^3^{**} \end{aligned}$$

*小児の呼吸量は0.403 L/min/kg 体重であり、成人の呼吸量0.200 L/min/kg 体重に比べて大きいことから、小児の呼吸量を用いて計算した。トリクロルホン及びイソキサチオンについても同様とした。

**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。トリクロルホン及びイソキサチオンについても同様とした。

○トリクロルホン

①28日間反復吸入毒性試験における無毒性量（NOAEC）

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）

②NOAEC を基に雄体重から計算したヒト許容一日経気道暴露量（ADAEL）

$$= 30 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.364 \text{ kg 体重} \times 1/1944$$

$$= 0.042 \text{ (mg/kg 体重/day)}$$

NOAEC を基に雌体重から計算したヒト許容一日経気道暴露量（ADAEL）

$$= 100 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.249 \text{ kg 体重} \times 1/1944$$

$$= 0.21 \text{ (mg/kg 体重/day)}$$

雌雄の体重に基づいて計算した ADAEL のうち、より小さい値である 0.042 (mg/kg 体重/day) を気中濃度評価値の算出に使用した。

③ADAEL から計算した気中濃度評価値（mg/m³）

$$= 0.042 \text{ (mg/kg 体重/day)} / \{0.403 \text{ (L/min/kg 体重)} \times 1/1000 \text{ (m}^3\text{/L)} \\ \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h/day}\}$$

$$= 0.07 \text{ mg/m}^3$$

○イソキサチオン

①28日間反復吸入毒性試験における無毒性量（NOAEC）

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）

②NOAEC を基に雄体重から計算したヒト許容一日経気道暴露量（ADAEL）

$$= 3 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.381 \text{ kg 体重} \times 1/1944$$

$$= 0.0041 \text{ (mg/kg 体重/day)}$$

NOAEC を基に雌体重から計算したヒト許容一日経気道暴露量（ADAEL）

$$= 3 \text{ mg/m}^3 \times 1/0.250 \text{ kg 体重} \times 1/1944$$

$$= 0.0062 \text{ (mg/kg 体重/day)}$$

雌雄の体重に基づいて計算した ADAEL のうち、より小さい値である 0.0041 (mg/kg 体重/day) を気中濃度評価値の算出に使用した。

$$\begin{aligned}
& \textcircled{3} \text{ADAEL から計算した気中濃度評価値 (mg/m}^3\text{)} \\
& = 0.0041 \text{ (mg/kg 体重/day)} / \{0.403 \text{ (L/min/kg 体重)} \times 1/1000 \text{ (m}^3\text{/L)} \\
& \quad \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h/day}\} \\
& = 0.007 \text{ mg/m}^3
\end{aligned}$$

4. 農薬の吸入毒性等に係る情報の収集及び文献調査の結果

4. 1 欧州食品安全機関（EFSA : European Food Safety Authority）ガイダンスドキュメント翻訳

圃場労働者，散布作業者，通行者および近隣住民の農薬暴露評価に関する
ガイダンス文書の作成
農薬および残留物に関する委員会の科学的意見書
(Question No. EFSA-Q-2008-261)

委員会メンバー

Damia Barcelo Culleres, Jos Boesten, Claudia Bolognesi, Alan Boobis, Arne Büchert Ettore Capri, David Coggon, Anthony Hardy, Andy Hart, Hervert Köpp, Matthias Liess, Robert Luttik, Otto Meyer, Stella Michaelidou-Canna, Mark Montforts, Angelo Moretto, Markus Müller, Bernadette Ossendorp, Walter Steurbaut, Maria Tasheva and Christiane Vleminckx

要約

欧州食品安全機関（EFSA）は，通常のリスク評価に用いる圃場労働者，散布作業者，通行者および近隣住民に対する農薬暴露量評価に関するガイダンス文書を作成するため，農薬および残留物に関する委員会に諮問した。

意見書は，英国病害虫安全局（PSD）および Ghent 大学（UG）が合同で実施した外部発注プロジェクトに端を発しており，このプロジェクトは関連する情報源を体系的に考察ならびに評価している。さらに，重要なデータが見落とされないよう意見書の草案が 2009 年 8 月にパブリックコメントに出された。[コンサルテーションの結果の説明]

EC 規制 91/414 では，適切な植物防疫方法に準拠した施用による農薬（PPPs; plant protection products）の残留物には“ヒトや動物の健康に悪影響”があってはならないことを求めている。現在，散布作業者，圃場労働者，通行者および近隣住民のリスク評価には，合理的な毎日の全身暴露量の上限推定値が，関連する毒性参照値，許容作業者暴露量（AOEL）未満であることを確認する決定論的方法を用いている。得られているデータにおいて，現在の散布作業者，圃場労働者，通行者および近隣住民に対するリスク評価方法に大きな不具合は示されなかった。

しかし，現在のリスク評価方法は完全に満足できるものではない。いくつかの暴露シナリオでは推定暴露量を裏付ける実証データが少なく，推定値は統計学的信頼性に乏しい。その他には，どの暴露を評価するか，どの暴露場所について行うかによって暴露評価に 1 以

上のモデルが利用できることから、規制当局に承認されたアプローチ間で矛盾が生じることがある。さらに、実証データセットの 50 ないし 75 パーセントの暴露値が 1 日のうちに合理的に起こり得る最大暴露を実質的に過小評価している可能性があり、急性毒性を有する農薬（PPPs）の安全許容範囲を危うくしている。

そのため、ガイダンス文書の作成にあたり PPR（plant protection products and their residues）委員会により現行の規定に対しての変更が何度も提案された。個別農薬の通常のリスク評価は従来の決定論的方法を用いることおよび暴露評価の段階的アプローチが適していることが提案された。しかし、農薬が急性毒性を有する場合に散布作業員、圃場労働者および通行者の急性リスク評価をさらに導入することについて活発に議論された。これにより、急性毒性を有する農薬の経口摂取によるリスク評価に用いる急性参照用量に類似した別の毒性参照値、“急性 AOEL”（“AAOEL”）が要求されるだろう。長期リスク評価では 75 パーセントが起点となるが、急性リスク評価では、関連するデータセットの 95 パーセントに基づき暴露を推定すべきである。

さらに、データセットが少ないパーセントの統計学的不確実性を考慮し、測定全体の分布が対数正規であると仮定した場合、リスク評価に用いる暴露値は既定値として a) 関連するデータセットにおける適切なパーセントまたは b) データセットが由来する理論的母集団の測定において対応するパーセントのパラメータによる推定値の高いほうを提案する。しかし、対数正規であるという仮定が不合理であることを確信することができるような証拠がある場合、ケースバイケースで代替的な方法を適用できるよう規制はオープンであるべきである。

推奨される方法を適用し、規制実施にあたり最もよく合う各暴露シナリオについて第一段階のリスク評価における標準化された推定暴露量を提案している。リスク管理の要素は、この分類のいずれのスキームにおいても絶対的なものである。本提案を立案するにあたり、PPR 委員会は現在適用している予防措置と同様あるいは若干高いレベルを目指している。しかし、リスク管理者が希望する場合予防策のレベルを修正することができる（例えば、暴露推定値の基にするパーセントの変更）。

意見書では暴露の推定が最低限満足されるようなシナリオを特定し、現在の不確実性を軽減させる更なる研究を推奨している。

最後に、付表に、委員会がガイダンス文書の草案を示した。これにはリスク管理者によりガイダンス文書の最終版が同意されたら、要求される計算を容易にするワークシートを開発することを提案している。

5. 調査業務実施体制

主任技術者：

海老野耕一 毒性部副部長

従事者：

毒性部会の設置・運営担当者

森田 利夫 常務理事

小坂 忠司 毒性部副部長

牧 伸一 試験事業部長

北澤 利明 試験事業部企画課長

黒滝美音子 試験事業部企画課長補佐

皆藤 篤志 試験事業部情報資料課

情報調査実施技術者

海老野耕一 毒性部副部長

北澤 利明 試験事業部企画課長

毒性部会委員名簿：

井上 達 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長

坂部 貢 東海大学医学部 教授

佐藤 洋 東北大学大学院医学系研究科 教授

鈴木 勝士 日本獣医生命科学大学獣医学部 教授

原田 孝則 財団法人残留農薬研究所 理事

福島 哲仁 福島県立医科大学医学部 教授

森田 昌敏 愛媛大学農学部 教授