

各農薬の評価書

エトフェンプロックス：農薬評価書 抜粋 ……………P2
 (農薬評価書 2009 年 11 月 食品安全委員会)

クロチアニジン：28 日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 …P11
 (平成 23 年度 環境省 農薬の大気経路による影響評価事業)

ジノテフラン：28 日間亜急性吸入毒性試験に関する評価資料 …P15
 (平成 22 年度 環境省 農薬の大気経路による影響評価事業)

フェリムゾン：28 日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 …… P18
 (平成 23 年度 環境省 農薬の大気経路による影響評価事業)

フサライド：28 日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 …… P21
 (平成 23 年度 環境省 農薬の大気経路による影響評価事業)

MEP (フェントロホフ)：吸入毒性試験の調査及び実施結果 …………… P24
 (平成 21 年度 環境省 農薬吸入毒性評価手法確立調査)

DEP (トリクロロホフ)：吸入毒性試験の調査及び実施結果 …………… P26
 (平成 21 年度 環境省 農薬吸入毒性評価手法確立調査)

農薬評価書

エトフェンプロックス

2009年11月

食品安全委員会

15,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

15,000 ppm 投与群の雌雄各 1 例が死亡した。また、同群の雌雄各 1 例が、健康状態の悪化のため、切迫と殺された。

15,000 ppm 投与群の雌雄で一般症状 (立毛、前屈姿勢、削瘦、蒼白、呼吸困難、振戦、不安定歩行及び嗜眠)、顕著な体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加、RBC、Hb、Ht 減少、Lym 又は Neu の増加、Glu 減少、尿比重減少、腎絶対及び比重量増加、腎病変 (腎の蒼白化、腎皮質癒痕、腎尿細管好塩基性変化、腎尿細管拡張、腎盂拡張)、小葉中心性肝細胞肥大、白脾髄細胞密度の増加、リンパ節の反応性変化並びに胸腺細胞密度の減少が、同群の雌で BUN、T.Chol 増加、血色素尿及び腎腫大が認められた。

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で顕著な体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄 : 375 mg/kg 体重/日、雌 : 390 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2,500、5,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

10,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が、5,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加が、2,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が認められた。

いずれの投与群でも、機能観察総合検査 (FOB)、自発運動量、神経病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が、10,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm 未満 (149 mg/kg 体重/日未満)、雌で 5,000 ppm (350 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 8)

(5) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた吸入 (原体 : 0、0.042、0.21 及び 1.01 mg/L、全身暴露、6 時間/日、6 日/週) 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、1.01 mg/L 暴露群の雌雄で、肝及び甲状腺絶対重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が、同群の雄で甲状腺小型ろ胞増加及びろ胞上皮の丈の増加が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 0.21 mg/L であると考えられた。(参照 8)

(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、400、650 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、毎日投与) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また、対照群及び最高用量群 (1,000 mg/kg 体重/日) は、別に一群 (雌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

3) 90日間反復吸入毒性試験

エトフェンプロックス原体のラットを用いた90日間反復吸入毒性試験 (資料 III-6)
 試験機関: Huntingdon Research Centre(英国)
 [GLP 対応]
 報告書作成年: 1985年

検体純度:

供試動物: Wistar(Crl:COBS®WI Br)系ラット、1群雌雄各15匹、8~9週齢、暴露開始時平均体重: 雄 197~200g、雌 160~163g

暴露期間: 1日6時間、週6日間で連続13週間暴露(1984年6月25日~1984年10月)

暴露方法:

暴露液の調製方法;
 エトフェンプロックス/アセトン(90:10w/w)混合液を2日あるいは3日毎に調製した。

実際濃度;

分析の結果 0.042、0.21 及び 1.01 g/m³であった。

設定濃度;

0、0.14、0.64 及び 3.85 g/m³

粒子径分布;

吸入可能な 5.5 µm 以下の粒子分布は 90.1~90.9%であった。
 被験物質暴露群の平均粒子径分布を次表に示す。

群	暴露条件	粒子径(µm)分布(%)			
		>5.5	5.5~2.0	<2.0	吸入可能*
1	対照群(空気)	—	—	—	—
2	溶媒対照群(アセトン)	—	—	—	—
3	低濃度群(0.042g/m ³)	9.8	17.2	72.8	90.1
4	中濃度群(0.21g/m ³)	9.6	19.8	70.6	90.3
5	高濃度群(1.01g/m ³)	9.1	22.6	68.3	90.9

*吸入可能な粒子径は<5.5µm

暴露条件;

噴霧装置でチャンバー内に試験液のエアゾールを発生させ、1日6時間、週6日間で13週間にわたって全身暴露法により吸入暴露させた。

チャンバー容積 500 L

通気量 100 L/分

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

試験群の構成を次表に示す。

群	暴露条件	暴露濃度(エトフェンプロックス g/m ³)		
		目標濃度	分析濃度	設定濃度
1	対照群(空気)	0	—	—
2	溶媒対照群(アセトン)	0	—	(0.36)*
3	低濃度群(0.042g/m ³)	0.04	0.042	0.14
4	中濃度群(0.21g/m ³)	0.20	0.21	0.64
5	高濃度群(1.01g/m ³)	1.00	1.01	3.85

試験液はエトフェンプロックス:アセトン(90:10w/w)

*溶媒対照群はアセトンの濃度(高濃度群同等 3.86×0.1)

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率;

一般状態及び生死を暴露中は群単位及び個体別に毎日観察し、その他の時間帯においても毎日観察した。詳細な個体別検査は週1回実施した。

全ての群で死亡例は認められなかった。暴露期間中に被験物質による悪影響はみられなかった。中濃度群及び高濃度群で被毛及び眼に被験物質の沈着が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

体重変化;

試験開始前1週、暴露開始前及び試験期間は週1回全動物の個体別体重を測定した。いずれの暴露群においても体重の変化に被験物質暴露の影響は認められなかった。試験開始時及び試験終了時における体重及び試験期間中における体重増加量を次表に示す。

群	暴露条件	体重の変化(g)					
		試験開始時		試験終了時		体重増加量	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	対照群(空気)	255	189	548	294	293	105
2	溶媒対照群(アセトン)	251	188	527	285	276	97
3	低濃度群(0.042 g/m ³)	253	191	532	298	279	107
4	中濃度群(0.21 g/m ³)	245	187	511	290	266	103
5	高濃度群(1.01 g/m ³)	252	188	541	299	289	111

摂餌量; 試験開始前1週、暴露開始前及び試験期間は週1回全動物の摂餌量をケージ単位で測定した。

累積摂餌量比を次表に示す。

性別	雄					雌				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
群	空気	溶媒	低	中	高	空気	溶媒	低	中	高
週										
11										105 ↑
12										105 ↑
13										105 ↑

Williams 検定 ↑: p<0.05、空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として空気吸入対照群(1群)を100とした場合の値を表したものの。

飲水量; 試験開始前1週間及び試験期間中はケージ単位で毎日飲水量を測定した。

眼科学的検査;

試験開始前及び試験13週時に1群雌雄各5匹を対象に間接検眼鏡により眼科学的検査を実施した。

全ての動物に異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液学的検査:

試験開始前、試験期間中は第5週及び12週に全動物を対象として、一夜絶食(飲水は自由摂取)させた後、軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。なお、血液凝固阻止剤として EDTA 及びクエン酸ナトリウムを用いた。

PCV、ヘモグロビン濃度(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球血色素量(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、総白血球数(WBC)、白血球百分比、赤血球像(異常所見が観察された場合)、血小板数、トロンボプラスチン時間(プロトロンビン時間)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄					雌					
週	群	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
	検査項目	空気	溶媒	低	中	高	空気	溶媒	低	中	高	
5	Hb					94 ↓					↑	
	赤血球数					91 ↓					↑	
	血小板数					118 ↑						
12	PCV											
	Hb											
	赤血球数					97 ↓						
	MCHC				97 ↓	97 ↓						
	MCV			103 ↑	103 ↑	103 ↑						
	白血球	好中球 ($10^3 \times \text{mm}^3$)	(1.19)	(1.21)	(1.51)	205 ↑ (2.44)	171 ↑ (2.04)	(1.22)	(1.26)	(1.03)	(1.43)	(1.01)
		好酸球 ($10^3 \times \text{mm}^3$)	(0.00)	(0.00)	* ↑ (0.18)	* ↑ (0.21)	* ↑ (0.08)	(0.02)	(0.07)	(0.10)	1000 ↑ (0.20)	500 ↑ (0.10)
単球 ($10^3 \times \text{mm}^3$)		(0.01)	(0.01)	(0.09)	(0.10)	180 ↑ (0.18)	(0.05)	(0.06)	(0.04)	(0.09)	(0.09)	

Williams 検定 ↑ ↓: $p < 0.05$ 、↑ ↓: $p < 0.01$ 、空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として空気吸入対照群(1群)を100とした場合の値を表したもの。(*: 対照群の値が0のため算定不能)

(): 内は実測値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液生化学的検査:

血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

なお、血液凝固阻止剤としてヘパリンリチウムを用いた。

グルコース、総蛋白質、アルブミン(Alb)、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、尿素窒素、クレアチニン(Cre)、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素(Cl)、コレステロール(CHol)、トリイオドチロニン(T3)、チロキシン(T4)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別 群		雄					雌				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
週	検査項目	空気	溶媒	低	中	高	空気	溶媒	低	中	高
5	グルコース					74↓					
	Cre		120↑	120↑	120↑	120↑					
12	グルコース				87↓	86↓					
	総蛋白質					93↓					106↑
	A/G比					119↑					
	Cre				117↑	117↑					
	GPT								83↓	78↓	74↓
	GOT									86↓	86↓
	塩素							103↑	102↑	102↑	102↑
Chol										122↑	

Williams 検定 ↑↓: p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01、空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として空気吸入対照群(1群)を100とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

臓器重量;

試験終了時に1群雌雄各5匹を対象にして麻酔下で放血死させ、以下の臓器重量を測定した。

副腎、肝臓、脾臓、卵巣、心臓、腎臓、脳、肺、精巣、甲状腺

統計学的有意差の認められた臓器重量を次表に示す。

被験物質暴露高濃度群及び中濃度群の甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎及び卵巣に有意差が観察された。

性別	雄					雌				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
群	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
臓器	空気	溶媒	低	中	高	空気	溶媒	低	中	高
甲状腺					135 ↑ (↑)					111 ↑ (↑)
心臓				107 ↑	106 ↑					
肺				106 ↑	104 ↑					
肝臓					113 ↑ (↑)				113 ↑	121 ↑ (↑)
腎臓				105 ↑	112 ↑ (↑)				108 ↑ (↑)	110 ↑ (↑)
副腎										114 ↑ (↑)
卵巣	—	—	—	—	—				124 ↑ (↑)	111 ↑ (↑)

Williams 検定(空気対照群と比較) ↑ ↓: p<0.05 ↑ ↓: p<0.01、空欄は有意差なし。

Williams 検定(溶媒対照群と比較)(↑ ↓): p<0.05 (↑ ↓): p<0.01、空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として空気吸入対照群(1群)あるいは溶媒対照群(2群)を100とした場合の値を表したものの。

肉眼的病理検査;

試験終了時に全動物を対象にして麻酔下で放血死させ剖検を行った。全ての臓器・組織について肉眼的観察を行った。

暴露による影響は認められなかった。

病理組織学的検査;

肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器・組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、検鏡した。

なお、全群を対象に病理組織学的検査を実施した臓器・組織を以下に示す。

気管、肺、気管支、心臓、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、腎臓、精巣、卵巣、肝臓、脾臓、膵臓、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、副腎、脳、下垂体、全ての肉眼的異常部位

対照群及び高濃度群を対象に病理組織学的検査を実施した臓器・組織を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

鼻腔部(舌、咽頭、喉頭)、大動脈、盲腸、結腸、直腸、膀胱、精巣上体、精囊、前立腺、子宮、唾液腺、リンパ節(気管食道部、頸部、腋窩)、眼球、坐骨神経、胸骨(骨髄)

統計学的有意差のついた病理組織学的所見とエトフェンプロックス暴露に関連すると考えられる病理組織学的所見について、以下の表に示した。

性別		雄					雌				
群		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
臓器	所見/動物数	空気	溶媒	低	中	高	空気	溶媒	低	中	高
肺	血管周囲単核細胞	1			7↑					9⇕	
	マクロファージ小巢				4↑	2	2	1		5	2
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大					4↑					4↑
甲状腺	小型濾胞増加					4↑					
	濾胞上皮丈増大					2					
副腎	皮質層の増大						1			3	4

Fisher の直接確率計算法 ↑: P<0.05 ⇕: P<0.01 ⇓: P<0.001(申請者において実施)

以上の結果より、エトフェンプロックス原体の 90 日間反復吸入暴露試験の影響として、

が認められたことから、無影響量は 0.042 g/m³と判断される。また、0.2 g/m³ 群に認められた変化は、毒性学的に意義のある変化とは考えられないため、無毒性量は 0.21 g/m³と判断される。

28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料

クロチアニジン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	(E)-1-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルメチル)-3-メチル-2-ニトログアニジン				
分子式	C ₆ H ₈ ClN ₅ O ₂ S	分子量	249.7	CAS NO.	210880-92-5
構造式					

2. 作用機構等

クロチアニジンは、ネオニコチノイド系殺虫剤であり、作用機構は、昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用である。本邦における初回登録は2001年である。

製剤は粉剤、粒剤、水和剤、水溶剤、液剤、マイクロカプセル剤が、適用作物は稲、果樹、野菜、いも、豆、花き、樹木、芝等がある。

原体の国内生産量は、248.4 t (20年度*)、251.9 t (21年度)、241.3 t (22年度)であった。

*年度は農業年度(前年10月～翌年9月)、出典：農薬要覧-2011-((社)日本植物防疫協会)

3. 各種物性

クロチアニジンの各種物性を表1に示した。

表1 クロチアニジンの物理化学的性状

外観・臭気	白色粉末、無臭	蒸気圧	1.3×10 ⁻¹⁰ Pa (25℃)
密度	1.6 g/cm ³	オクタノール ／水分配係数	logPow = 0.7 (25℃)
融点	177℃		
沸点	200℃で分解のため 測定不能	水溶解度	0.327 g/L (20℃)

II. 試験結果概要

クロチアニジンの 28 日間反復吸入毒性試験の最終報告書に基づき、試験結果の概要を以下のとおり整理した。

SD 系ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた鼻部ばく露（原体の対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：0、0.105、0.317 及び 0.732 mg/L）による 28 日間反復吸入毒性試験（6 時間/日、5 日/週）が実施された。平均ばく露濃度、空気力学的質量中位径及び平均検体摂取量を表 2 に示す。

表 2 28 日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度及び平均検体摂取量

ばく露群		低濃度	中間濃度	高濃度
平均ばく露濃度 (mg/L)		0.105	0.317	0.732
空気力学的質量中位径 (MMAD, μm)		4.3	2.5	2.6
平均体重 (g)	雄	388	357	389
	雌	240	238	234
平均検体摂取量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	雄	22.6	69.3	158
	雌	24.8	74.9	174

1) 検体摂取量 = $\frac{\text{平均ばく露濃度 (mg/L)} \times \text{平均呼吸量 (L/分)} \times \text{1 日のばく露時間 (分)}}{\text{ばく露期間中の平均体重 (kg)}}$

* : Bide らの標準法による、平均呼吸量 = $0.499 \times \text{体重 (kg)}^{0.809}$

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、眼科学的検査、血液学検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査が行われた。

各投与群において認められた毒性所見は表 3 のとおりである。

一般状態について、行動性の観察において、中間濃度群の雄及び高濃度群の雌雄で運動量の軽度減少が認められたが、詳細な症状観察においては異常が認められなかったため、毒性学的意義は低いものと考えられた。

試験期間中の死亡例はなかった。

摂餌量、眼科学的検査、血液学検査、血液生化学的検査及び尿検査では、検体の吸入ばく露と関連する影響は認められなかった。

体重変化については、ばく露開始時の体重に軽度のばらつきが見られたため、体重増加量を解析したところ中間及び高濃度群で対照群に比べ有意な体重増加抑制が認められたが、低濃度群では極めて軽度であり毒性学的に意義がないものと考えられた。

臓器重量では、中間及び高濃度群で前立腺及び子宮重量、低濃度群で子宮重量の減少が認められたが、いずれの臓器も肉眼及び病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

肉眼的病理検査では、中間濃度群の雌 1 例並びに高濃度群の雄 2 例及び雌 1 例に肺の局所的な暗調化が認められたが、吸入毒性試験で通常見られること

から、偶発的変化であると考えられた。

病理組織学的検査では、対照群の雄 1 例、低濃度群の雄 2 例及び雌 1 例、中間濃度群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに高濃度群の雄 3 例及び雌 2 例に、局所の肺胞出血が認められたが、他に関連する病理変化を伴わなかったことから、偶発的変化であると考えられた。

表3 28日間反復吸入毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

ばく露群 (mg/L)	雄	雌
高濃度 (0.732)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 部分及び完全閉眼 ・ 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排糞量の減少 ・ 部分及び完全閉眼 ・ 体重増加抑制
中間濃度 (0.317)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 部分閉眼 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 部分閉眼
低濃度 (0.105)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし

以上の結果から、本試験における無毒性量は、雄では 0.105 mg/L (22.6mg/kg 体重/日)、雌では 0.105 mg/L (24.8mg/kg 体重/日) と考えられた (表 4)。

表4 試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 最小毒性量で認められた所見
ラット	28日間反復吸入毒性試験 (鼻部)	雄：22.6 (69.3) 雌：24.8 (74.9) 雄： <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 部分閉眼 雌： <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 部分閉眼

28日間亜急性吸入毒性試験に関する評価資料 —ジノテフラン—

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	(RS)-1-メチル-2-ニトロ-3-(テトラヒドロ-3-フリルメチル)グアニジン				
分子式	C ₇ H ₁₄ N ₄ O ₃	分子量	202. 21	CAS No.	165252-70-0
構造式					

2. 開発の経緯等

ジノテフランは、ネオニコチノイド系殺虫剤である。作用機序は、昆虫の神経伝達系に作用して麻痺を引き起こすことにより殺虫効果を発揮すると考えられている。本邦での初回登録は2002年である。

製剤は粉剤、粒剤、水和剤、水溶剤、液剤が、適用作物は稲、果樹、野菜、いも、豆、花き等として、登録されている。

原体の生産量は、269.0 t (21年度※)であった。

※年度は農薬年度（前年10月～翌年9月）、出典：農薬要覧-2010-（（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

ジノテフランの各種物性を表1に示した。

表 1 ジノテフランの物理化学的性状

外観・臭気	白色結晶、無臭	蒸気圧	<1.7×10 ⁻⁶ Pa (30.0℃)
密度	1.40 g/cm ³ (20.0℃)	オクタノール/水 分配係数	logPow = -0.549 (25℃)
融点	107.5℃		
沸点	208℃で分解のため測定不能	水溶解度	4.0×10 ⁴ mg/L (20.0℃、pH6.98)

II. 反復吸入毒性試験結果概要

ジノテフランの 28 日間亜急性吸入毒性試験最終報告書に基づき試験結果の概要を以下のとおり整理した。

Wistar Hannover 系ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた鼻部曝露（原体の低、中間及び高濃度曝露群：0.22、0.66 及び 2.08 mg/L、高濃度は EPA 急性吸入毒性カテゴリー 4 に設定）による 28 日間反復吸入毒性試験（6 時間/日、7 日/週）が実施された。平均曝露濃度、空気力学的質量中位径及び平均検体摂取量を表 2 に示す。

表 2 ラット 28 日間反復吸入毒性試験の平均曝露濃度及び平均検体摂取量

曝露群		低濃度	中間濃度	高濃度
平均曝露濃度 (mg/L)		0.22	0.66	2.08
空気力学的質量中位径 (MMAD, μm)		2.03	1.80	1.55
平均体重 (g)	雄	231.6	236.2	230.5
	雌	180.2	179.6	182.8
検体摂取量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	雄	68.4	201.2	649.7
	雌	87.9	264.6	819.3

1) ラットの平均呼吸量：0.2L/分、1 気圧、20°C（食品安全委員会の評価と同様、参考文献1参照）

検討項目として、一般状態と死亡率、体重変化、摂餌量、眼科学的検査、血液学検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、病理組織学的検査が行われた。

本試験において毒性所見は認められなかった。

試験期間中の死亡例はなかった。

一般状態の観察では、背部の薄毛又は脱毛が 2.08 mg/L 曝露群の雄 4 例及び雌 3 例、0.66 mg/L 曝露群の雄 1 例及び雌 5 例、0.22 mg/L 曝露群の雌 2 例並びに対照群の雌 2 例に認められた。また、眼球突出が 2.08 mg/L 曝露群の雌 3 例及び 0.66 mg/L 曝露群の雌 1 例に認められた。背部の薄毛又は脱毛は対照群を含む全群にみられ、曝露時の拘束ストレスなどに起因する変化であると考えられた。また、眼科学的検査では異常は認められなかった。これらのことから、背部の薄毛又は脱毛及び眼球突出は毒性学的意義がないものと考えられた。

摂餌量については、統計学的に有意な変化ではないものの、雄の全曝露群で第 1～2 週に、対照群と比べて 4.3～10.7 %の低下が認められ、2.08 mg/L 曝露

群では第3週に同様の低下が認められた。体重に関しては、第1週に雄の全曝露群で対照群と比べて有意な体重増加抑制が認められた。さらに、2.08 mg/L 及び0.66 mg/L 曝露群では全期間を通して有意な体重増加抑制が認められたが、一時的なものであり、摂餌量の低下と関連するもので、毒性学的意義が低いものと考えられた。

眼科学的検査、血液学検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、病理組織学的検査では、検体の吸入曝露と関連する影響は認められなかった。

以上に基つき本試験における無毒性量は、雌雄ともに最高用量の 2.08 mg/L (雄：649.7 mg/kg 体重/日、雌：819.3 mg/kg 体重/日) と考えられた (表3)。

表3 試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 最小毒性量で認められた所見
ラット	28日間 反復吸入毒性 試験 (鼻部)	雄 : 649.7 (—) 雌 : 819.3 (—) 吸入による毒性所見なし

なお、EPA の評価書 (参考文献2) では、雄で認められた体重増加抑制及び摂餌量の低下、並びに雌で認められた眼球突出は毒性学的意義があると考察し、無毒性量を雄では < 0.22 mg/L (60 mg/kg 体重/日)、雌では 0.22 mg/L (60 mg/kg 体重/日) としている。

<参考文献>

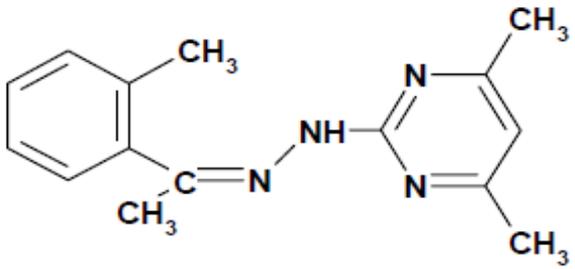
1. 食品安全委員会農薬評価書「1-メチルシクロプロペン」
(URL: http://www.fsc.go.jp/iken-bosyu/pc1_nouyaku_1-methylcyclopro_210827.pdf)
2. EPA Pesticide Fact Sheet : Dinotefuran (2004)

28 日間反復吸入毒性試験に関する評価資料

フェリムゾン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	(Z)-2'-メチルアセトフェノン=4,6-ジメチルピリミジン-2-イルヒドラゾン				
分子式	C ₁₅ H ₁₈ N ₄	分子量	254.3	CAS NO.	89269-64-7
構造式					

2. 作用機構等

フェリムゾンは殺菌剤であり、作用機構は、いもち病菌等の膜の物質透過機能又は脂質生合成系に作用し菌糸生育及び孢子形成を阻害すると考えられている。本邦における初回登録は1991年で、製剤は粉剤及び水和剤が、適用作物は水稻がある。

原体の国内生産量は、270.1 t (20年度*)、240.1 t (21年度)、241.7 t (22年度)であった。

※年度は農業年度(前年10月～翌年9月)、出典：農薬要覧-2011-((社)日本植物防疫協会)

3. 各種物性

フェリムゾンの各種物性を表1に示した。

表1 フェリムゾンの物理化学的性状

外観	白色粉末、無臭	蒸気圧	4.1×10 ⁻⁶ Pa (20℃)
密度	0.66 g/cm ³ (20℃)	オクタノール/ 水分配係数	logPow = 2.9 (25℃)
融点	174℃		
沸点	昇華するため測定不能	水溶解度	0.208 g/L (20℃)

II. 試験結果概要

フェリムゾンの28日間反復吸入毒性試験の最終報告書に基づき、試験結果の概要を以下のとおり整理した。

SD系ラット（一群雌雄各5匹）を用いた鼻部ばく露（原体の対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：0、0.218、0.779及び2.19 mg/L）による28日間反復吸入毒性試験（6時間/日、5日/週）が実施された。平均ばく露濃度、空気力学的質量中位径及び平均検体摂取量を表2に示す。

表2 28日間吸入毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

ばく露群	低濃度	中間濃度	高濃度
平均ばく露濃度 (mg/L)	0.218	0.779	2.19
空気力学的質量中位径 (MMAD, μm)	3.3	3.0	3.8
平均体重 (g)	雄	361	382
	雌	258	254
平均検体摂取量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	雄	47.6	168
	雌	50.7	182

1) 検体摂取量=平均暴露濃度 (mg/L) × 平均呼吸量 (L/分) * × 1日の暴露時間 (分) / ばく露期間中の平均体重 (kg)

* : Bideらの標準法による、平均呼吸量=0.499×体重 (kg)^{0.809}

検査項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、眼科学的検査、血液学検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、病理学的検査及び病理組織学的検査が行われた。

各投与群において認められた毒性所見は表3のとおりである。

試験期間中の死亡例はなかった。

体重変化、摂餌量、眼科学的検査、血液学検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的病理検査では、検体の吸入ばく露と関連する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、すべての投与群の雌雄において気管分岐部に軽微な萎縮又は軽微な化生が認められたが、これらの所見は生体の炎症や過形成等の毒性変化を伴わない適応性変化と考えられ、明らかな用量相関性がない又は、対照群でも認められることから、毒性学的意義はないと考えられた。喉頭部においては投与群の雌雄に軽微又は軽度の扁平上皮化生が認められた。同部位は気道上皮と扁平上皮の移行部にあり、軽微な化生は有意性の判定が困難であることから、雄の中間濃度以上と雌の高濃度群に認められた軽度以上の明らかな扁平上皮化生について毒性変化と考えられた。

表 3 28日間吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

ばく露群 (mg/L)	雄	雌
高濃度 (2.19)	<ul style="list-style-type: none"> ・運動量の軽度減少 ・喉頭部気道上皮の軽度の扁平上皮化生 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動量の軽度減少 ・部分及び完全閉眼 ・呼吸数の減少 ・喉頭部気道上皮の軽度の扁平上皮化生
中間濃度 (0.779)	<ul style="list-style-type: none"> ・運動量の軽度減少 ・喉頭部気道上皮の軽度の扁平上皮化生 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動量の軽度減少 ・部分及び完全閉眼
低濃度 (0.218)	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし

以上の結果から、本試験における無毒性量は雌雄とも 0.218 mg/L（雄 47.6mg/kg 体重/日、雌 50.7mg/kg 体重/日）と考えられた（表 4）。

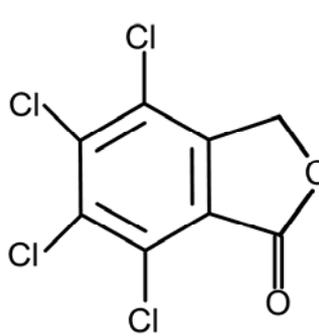
表 4 試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日） 最小毒性量で認められた所見
ラット	28日間反復吸入毒性試験（鼻部）	雄：47.6（168） 雌：50.7（182） 雄：運動量の軽度減少、喉頭部気道上皮の軽度の扁平上皮化生 雌：運動量の軽度減少、部分及び完全閉眼

28 日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 フサライド

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	4,5,6,7-テトラクロロフタリド				
分子式	C ₈ H ₂ Cl ₄ O ₂	分子量	271.9	CAS NO.	27355-22-2
構造式					

2. 作用機構等

フサライドは、ラクトン環を有する殺菌剤であり、作用機構は、稲いもち病菌付着器の稲体への侵入能を特異的に阻害することである。本邦における初回登録は 1970 年である。製剤は粉剤、粉粒剤及び水和剤が、適用作物は稲がある。

原体の国内生産量は、0.4 t (20 年度*)、輸入量は、137.0 t (21 年度)、290 t (22 年度) であった。

※年度は農業年度 (前年 10 月～翌年 9 月)、出典：農薬要覧-2011- ((社) 日本植物防疫協会)

3. 各種物性

フサライドの各種物性を表 1 に示した。

表 1 フサライドの物理化学的性状

外観・臭気	白色粉末、無臭	蒸気圧	2.7×10 ⁻⁶ Pa (23℃)
密度	1.93 g/cm ³	オクタノール /水分配係数	logPow = 3.17 (25℃)
融点	212～213℃		
沸点	386℃ (102 kPa)	水溶解度	0.462 mg/L (20℃)

II. 吸入毒性試験結果の概要

フサライドの 28 日間反復吸入毒性試験の最終報告書に基づき、試験結果の概要を以下のとおり整理した。

SD 系ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた鼻部ばく露（原体の対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：0、0.21、1.10 及び 4.90 mg/L）による 28 日間反復吸入毒性試験（4 時間/日、7 日/週）が実施された。平均ばく露濃度、空気力学的質量中位径及び平均検体摂取量を表 2 に示す。

表 2 28 日間反復吸入毒性試験（ラット）の平均ばく露濃度及び平均検体摂取量

ばく露群		低濃度	中間濃度	高濃度
平均ばく露濃度 (mg/L)		0.21	1.10	4.90
空気力学的質量中位径 (MMAD, μm)		2.0	2.0	4.2
平均体重 (g)	雄	384	366	367
	雌	254	247	244
平均検体摂取量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	雄	30.2	160	710
	雌	32.7	173	768

$$1) \text{ 検体摂取量} = \frac{\text{平均ばく露濃度 (mg/L)} \times \text{平均呼吸量 (L/分)} \times 1 \text{ 日のばく露時間 (分)}}{\text{ばく露期間中の平均体重 (kg)}}$$

* : Bide らの標準法による。平均呼吸量 = $0.499 \times \text{体重 (kg)}^{0.809}$

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、眼科学的検査、血液学検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査が行われた。

各投与群において認められた毒性所見は表 3 のとおりである。

試験期間中の死亡例はなかった。

一般状態、眼科学的検査及び尿検査では、検体の吸入ばく露と関連する影響は認められなかった。

血液学検査では、高濃度群の雌雄で、網赤血球数の減少が認められたが、その他の赤血球パラメータの変化や骨髄の病理組織学的変化は認められなかったため、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液生化学的検査では、全投与群の雌雄にアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の減少が認められたが、毒性を示す変化とは逆方向の変化であるため、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、中間濃度群の雄及び高濃度群の雄でトリグリセライド (TRIG) の減少が認められたが、背景データの範囲内であることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

病理組織学的検査では、中間濃度群の雌で泡沫状マクロファージの蓄積の発現が増加したが、肺重量に変化がないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

表 3 28 日間反復吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

ばく露群 (mg/L)	雄	雌
高濃度 (4.90)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肺重量（絶対、相対）の増加 ・ 肺泡沫状マクロファージ蓄積増加 ・ 気管気管支リンパ節の肥大 ・ 気管気管支リンパ節のリンパ球過形成 ・ 鼻腔嗅上皮の萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肺重量（絶対、相対）の増加 ・ 肺泡沫状マクロファージ蓄積増加 ・ 気管気管支リンパ節のリンパ球過形成 ・ 鼻腔嗅上皮の萎縮
中間濃度 (1.10)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肺重量（相対）の増加 ・ 肺泡沫状マクロファージ蓄積増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし
低濃度 (0.21)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし

以上の結果から、本試験における無毒性量は、雄では 0.21 mg/L（30.2mg/kg 体重/日）、雌では 1.10 mg/L（173mg/kg 体重/日）であると考えられた（表 4）。

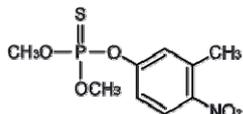
表 4 試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日） 最小毒性量で認められた所見
ラット	28 日間反復吸入毒性試験（鼻部）	雄：30.2（160） 雌：173（768） 雄： <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肺重量（相対）の増加 ・ 肺泡沫状マクロファージ蓄積増加 雌： <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肺重量（絶対、相対）の増加 ・ 肺泡沫状マクロファージ蓄積増加 ・ 気管気管支リンパ節のリンパ球過形成 ・ 鼻腔嗅上皮の萎縮

4. 吸入毒性試験の調査及び実施結果

4. 1 フェニトロチオン

4. 1. 1 構造式、物理化学的性質等の情報



分子量：277.2
融点：0.3°C* 沸点：140-145°Cで分解*
蒸気圧：1.57×10⁻³Pa (25°C)

4. 1. 2 調査結果

フェニトロチオンの安全性評価の一環として、雌雄 SD 系ラット（6 週齢）に 4 週間反復吸入ばく露し、その亜急性毒性を検討した。ミストエアロゾルとして気中濃度を 2、4 及び 8 mg/m³ に設定し、被験物質を 1 日 6 時間、週 5 日間の鼻部ばく露した。死亡の確認、一般症状観察、体重測定、摂餌量測定、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、コリンエステラーゼ活性、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査を実施した。各設定濃度に対する実測気中濃度（化学分析）は、2.0、3.8 及び 7.4 mg/m³ であった。ミストエアロゾルの空気力学的中位径（MMAD）は、溶媒対照群、2 mg/m³ 群、4 mg/m³ 群及び 8 mg/m³ 群でそれぞれ 2.67、2.25、3.04 及び 2.20 μm、幾何学標準偏差（GSD）はそれぞれ 2.14、2.10、2.09 及び 2.29 であった。試験結果は以下の通りであった。

1. 死亡は認められず、一般症状観察、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査においても投与に関連する影響は認められなかった。
2. フェニトロチオンは有機リン系殺虫剤であり、コリンエステラーゼ活性を抑制すると広く認識されている。本試験においては、以下のコリンエステラーゼの変動が認められた。：8 mg/m³ の雄（対照群の値の 81%）、4 mg/m³ の雌（同 56%）及び 8 mg/m³ の雌（同 29%）における血漿コリンエステラーゼ活性の低下、4 mg/m³ の雄（同 93%）、8 mg/m³ の雄（同 88%）及び 8 mg/m³ の雌（同 68%）における脳コリンエステラーゼ活性の低下、及び 8 mg/m³ の雄（同 74%）及び 8 mg/m³ の雌（同 49%）における赤血球コリンエステラーゼ活性の低下。JMPR の基準に従うと、血漿コリンエステラーゼ活性の変動及び対照群の 80% までの脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性阻害には毒性学的意義はないと解釈されている。よって、本試験では、雌雄における血漿コリンエステラーゼの低下及び 4 mg/m³ の雄における脳コリンエステラーゼの低下についての毒性学的意義は乏しいと考えられた。

* 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>)

以上、フェニトロチオンを雌雄のSDラットに0、2、4及び8 mg/m³のばく露濃度により1日6時間、週5日の頻度で4週間反復してばく露し、亜急性毒性を評価した。毒性学的に意義のある影響は、8 mg/m³群の雌雄に認められた脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害のみであった。従って、本試験条件下における無毒性量（NOAEC）は雌雄とも4 mg/m³（実測気中濃度平均値：3.8 mg/m³）と考えられた。

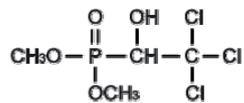
4. 1. 3 毒性部会における検討

SDラット（一群雌雄各5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日間の鼻部ばく露。ばく露濃度：0、2、4及び8 mg/m³。観察・検査項目：一般状態、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、赤血球・血漿及び脳のコリンエステラーゼ活性、病理学的検査。2003年。）において、8 mg/m³群の雌で脳コリンエステラーゼ活性に統計学的に有意で、かつ20%以上の阻害及び8 mg/m³群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性に統計学的有意で、かつ20%以上の阻害が認められたことから、無毒性量（NOAEC）を雌雄ともに4 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1参照）。

4. 2 トリクロロホン

4. 2. 1 構造式、物理化学的性質等の情報



分子量：257.4
融点：83-84°C* 沸点：100°C*
蒸気圧：2.1×10⁻⁴Pa (20°C)

4. 2. 2 試験結果

環境省が平成17年度に実施した「自治体における街路樹、公園緑地等での防除実態調査」の結果、街路樹や公園等の市街地における使用実績が多い農薬として、平成20年度においては、トリクロロホンのラットにおける28日間全身ばく露吸入毒性試験を実施し、その生体影響を調査した。

本試験は、OECDテストガイドライン412に準拠し、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群で、各群雌雄とも10匹とし、合計80匹を用いた。被験物質の投与は、トリクロロホン水溶液のミストを1日6時間、1週5日間で28日間(4週間)、動物に全身ばく露条件下で吸入ばく露することにより行った。投与濃度は、雌雄とも0(対照群)、10、30、100 mg/m³とした。観察、検査として、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、アセチルコリンエステラーゼ活性の測定、リンパ球サブセットの測定、剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査及び血液中のトリクロロホン濃度(主要代謝物を含む)の測定を行った。

投与群(10 mg/m³群、30 mg/m³群、100 mg/m³群)の吸入チャンバー内トリクロロホン濃度の実測値は、10.0、30.2、101.0 mg/m³、ミスト粒子の空気動力学的質量中位径(MMAD)と幾何標準偏差σ_gは、1.8~2.8 μm、1.9~2.1であり、OECDテストガイドライン412の基準値(MMAD:1~3 μm、σ_g:1.5~3.0)内であった。

トリクロロホンのばく露の結果、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、トリクロロホ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、雄では血漿で全投与群、脳と赤血球で30 mg/m³以上の群に、雌では脳と血漿で30 mg/m³以上の群にみられた。これらのうち、雄の100 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(25%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、本試験におけるトリクロロホンのラットに対する4週間吸入ばく露による無毒性量(NOAEC)は、赤血球のアセ

* 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>)

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、雄で 30 mg/m³、雌で 100 mg/m³であると判断した。

血漿中のトリクロロンは雄の 30 mg/m³以上の群、雌の全投与群から検出され、検出された動物数は雌の方が多かった。また、100 mg/m³群では雌雄とも全動物からトリクロロンが検出されたが、検出濃度は雌の方が高値であった。主要代謝物である 2,2-ジクロロビニルジメチルホスフェイト (DDVP) は雌雄ともいずれの投与群からも検出されなかった。

4. 2. 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 日間の全身ばく露。ばく露濃度：0、10、30 及び 100 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。2009 年。）において、100 mg/m³群の雄で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 (NOAEC) を雄で 30 mg/m³、雌で 100 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 2 参照）。