

環境省請負業務報告書

農薬の 대기経路による影響評価事業
(企画支援業務)

農薬の 대기経路による飛散リスク評価・管理対策
最終報告書

－無人ヘリコプター散布農薬の住民に対する
リスク評価及びリスク管理－

参考資料

平成 30 年 3 月

一般財団法人残留農薬研究所

参考資料

| | |
|---|-----|
| (参考資料 1) | |
| 農薬の大気経由による飛散リスク評価検討会及び農薬吸入毒性（・経皮毒性） 評価部会について----- | 1 |
| (参考資料 2) | |
| 無人ヘリコプターによる農薬使用面積の推移 （平成 21～23 年度の平均、平成 28 年度の比較）----- | 15 |
| (参考資料 3) | |
| 経気道ばく露に関する検討の経緯----- | 17 |
| (参考資料 4) | |
| 経皮ばく露に関する検討の経緯----- | 21 |
| (参考資料 5) | |
| 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告----- | 24 |
| (参考資料 6) | |
| シミュレーション計算結果のまとめ----- | 120 |
| (参考資料 7) | |
| 気中濃度評価値とばく露濃度（シミュレーション値）の比較によるリスク評価--- | 125 |

(参考資料1) 農薬の大気経路による飛散リスク評価検討会及び農薬吸入毒性(・経皮毒性) 評価部会について

平成29年度 農薬の大気経路による飛散リスク評価検討会 開催要領

1. 目的

無人ヘリコプターにより散布される農薬の大気経路による人への健康影響に関する適切なリスク評価・管理手法を確立するため、農薬吸入毒性試験、農薬飛散実態調査の結果を踏まえ、農薬の大気経路による飛散リスクを評価するとともに、リスク低減を図るリスク管理方法について検討を行う。

2. 調査・検討事項

- (1) 無人ヘリコプター散布による農薬の飛散リスクの評価手法の検討
- (2) 無人ヘリコプター散布による農薬の飛散リスクを低減するためのリスク管理手法の検討
- (3) その他上記の検討に必要な事項

3. 検討会の構成

検討会は、環境リスク評価、農薬の無人ヘリコプター散布及び病害虫防除に知見を有する関係者等をもって構成する。

4. 検討会の運営

- (1) 検討会に座長を置き、委員の互選によりこれを定める。
- (2) 座長は、議長として、検討会の議事を整理する。
- (3) 座長に事故があるときは、座長があらかじめ指名する検討会委員がその職務を代行する。
- (4) 検討会の議決は、出席した委員の過半数をもって決し、可否同数の場合は、座長の決するところによる。
- (5) 検討会が必要と認める場合は、外部の専門家から意見聴取を行うことができる。

5. 検討会の公開について

検討会においては、検討の透明性を確保する観点から、議事要旨を報告書により公開するものとする。会議及び会議資料は公開することにより特定の者に利益又は不利益をもたらすおそれがあることから、原則非公開とする。

6. 事務局

検討会の事務局は、一般財団法人残留農薬研究所が行う。

農薬の大气経路による飛散リスク評価検討会委員名簿

| 氏名 | 所属・役職（当時） | 在任期間 |
|-----------|---|-------------|
| 有田 芳子 | 主婦連合会会長・環境部長 | 平成 22～29 年度 |
| 上路 雅子 | 一般社団法人日本植物防疫協会理事長 | 平成 22～29 年度 |
| 島村 裕二 | 全国農業協同組合連合会 営農販売企画部 営農・技術センター残留農薬検査室長 | 平成 28～29 年度 |
| 白石 寛明 | 国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センターフェロー | 平成 22～29 年度 |
| 宮原 佳彦 | 農業食料工学会事務局長 | 平成 22～29 年度 |
| 森田 昌敏（座長） | 元国立大学法人愛媛大学農学部教授 | 平成 22～29 年度 |
| 矢口 直輝 | 長野県農業試験場環境部専門研究員 | 平成 28～29 年度 |
| 與語 靖洋 | 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 農業環境変動研究センター生物多様性研究領域長 | 平成 22～29 年度 |
| 岩淵 博己 | 全国農業協同組合連合会 営農販売企画部 営農・技術センター農薬研究室環境・化学担当主任研究員 | 平成 25～27 年度 |
| 川幡 寛 | 全国農業協同組合連合会 営農販売企画部 営農・技術センター農薬研究室長 | 平成 22～24 年度 |
| 富田 恭範 | 茨城県農業総合センター園芸研究所研究調整監 | 平成 22～27 年度 |

1. 目的

無人ヘリコプターにより散布される農薬の大気経路による人への健康影響に関するリスク評価・管理手法について検討を行うに当たって、農薬の大気経路による人の健康へのリスクを適切に評価するため、吸入毒性試験の評価を行う。さらに、吸入ばく露経路に対する人へのリスク評価のため、気中濃度評価値を設定する。

2. 調査・検討事項

- (1) 農薬の吸入毒性等に係る情報の収集・分析
- (2) 農薬の吸入毒性試験に係る試験計画の策定及び試験結果の検証・評価
- (3) 吸入ばく露経路に対するばく露評価期間及び気中濃度評価値の設定
- (4) その他 (1) から (3) の検討に必要な事項

3. 部会の構成

部会は、農薬の毒性及び毒性評価に係る学識経験者をもって構成する。

4. 部会の運営

- (1) 部会に部会長を置き、委員の互選によりこれを定める。
- (2) 部会長は、議長として、部会の議事を整理する。
- (3) 部会長に事故があるときは、部会長があらかじめ指名する部会委員がその職務を代行する。
- (4) 部会の議決は、出席した委員（下記 5 の規定により、議決に参加できない委員を除く。）の過半数をもって決し、可否同数の場合は、部会長の決するところによる。
- (5) 部会が必要と認める場合は、外部の専門家から意見聴取を行うことができる。

5. 部会の審議にあたっての留意事項

- (1) 特定の物質に係る毒性試験結果の評価に係る審議を行う場合にあっては、以下のアからエのいずれかの場合に該当することが判明した委員は、その旨を部会長に申し出た上で、当該審議が行われている間は会議場から退室するものとする。ただし、当該委員の発言が特に必要であると部会長が判断した場合に限り、当該委員は出席し、意見を述べることができるが、議決には参加できない。
 - ア. 当該物質を有効成分とする農薬に関し、農薬取締法に基づく農林水産大臣の登録を現に受け、又は申請中である者（以下、「登録保有者等」という。）である場合
 - イ. 登録保有者等の役員等に就任していた、又は就任している場合
 - ウ. 登録保有者等から研究費を受けている場合（ただし、所属する研究機関等に対して供与された研究費を間接的に受けている場合であって当該研究費の使用者を登録保有者等が指定していない場合等、登録保有者等との特別の利害関係を有しないと判断される場合を除く。）
 - エ. その他審議の公平さに疑念を生じさせると考えられる、登録保有者等との特別の利害関係を有する場合
- (2) 特定の物質に係る毒性試験結果の評価に係る審議を行う場合であって、当該物質の毒性試験結果報告書その他当該物質の毒性に係る資料（ただし、当該物質に限定しない一般的な物質の毒性に係る資料は除く。）を用いる場合にあっては、当該資料の作成者又は作成に協力した者であることが判明した委員は、その旨を部会長に申し出た上で、当該資料については発言することはできない。ただし、当該委員の発言が特に必要であると部会長が判断した場合に限り、当該委員は意見を述べることができる。

6. 部会の公開について

部会においては、検討の透明性を確保する観点から、議事要旨を報告書により公開するものとする。会議及び会議資料は公開することにより特定の者に利益又は不利益をもたらすおそれがあることから、原則非公開とする。

7. 事務局

部会の事務局は、一般財団法人残留農薬研究所が行う。

農薬吸入毒性（・経皮毒性）評価部会委員名簿

| 氏名 | 所属・役職（当時） | 在任期間 |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| 上 路 雅 子 | 一般社団法人日本植物防疫協会理事長 | 平成 22～29 年度 |
| 小 川 久 美 子 (平成 27 年度から部会長) | 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病理部長 | 平成 22～29 年度 |
| 坂 部 貢 | 東海大学医学部教授・医学部長 | 平成 22～29 年度 |
| 平 塚 明 | 東京薬科大学薬学部教授 | 平成 22～29 年度 |
| 鰐 渕 英 機 | 大阪市立大学大学院医学研究科教授 | 平成 22～29 年度 |
| 井 上 達 (部会長) | 日本大学医学部機能形態系客員教授 | 平成 22～26 年度 |

開催実績

【平成 22 年度】

平成 22 年度検討会

日時：平成 22 年 10 月 26 日（火）14：30～16：30

場所：法曹会館（高砂の間）

出席者：委員、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 検討会の設置について
2. 座長の選出について
3. 農薬の大気経路による影響評価事業の進め方について
4. 無人ヘリコプターによる病害虫防除における安全性確保のための取り組みについて
5. 農薬飛散動態把握のためのシミュレーションについて
6. 農薬飛散動態把握のために調査を行う対象農薬の選定方法及び測定項目について
7. その他

議事概要：

環境省より事業の概要、吸入毒性試験、農薬飛散実態調査及び事業計画並びに物理化学的性状及び粒径分布測定の対象農薬及び実施方法について、専門家より無人ヘリコプターによる病害虫防除における安全性確保のための取組み及び農薬飛散動態把握のためのシミュレーションについて説明があり議論が行われた。

平成 22 年度第 1 回部会

日時：平成 22 年 11 月 2 日（火）13：30～15：30

場所：糖業会館（2階ホール）

出席者：委員、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 部会の設置について
2. 部会長の選出について
3. 農薬の大気経路による影響評価事業の進め方について
4. 農薬吸入毒性試験の進め方について
5. その他

議事概要：

環境省より事業の概要、無人ヘリコプターによる病害虫防除の実態及び農薬吸入毒性試験の進め方について説明があり議論が行われた。

平成 22 年度第 2 回部会

日時：平成 23 年 3 月 22 日（火）14：30～15：45

場所：法曹会館（高砂の間）

出席者：委員、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 平成 22 年度第 1 回農薬吸入毒性評価部会におけるご指摘への対応
2. フサライドの吸入毒性試験の実施状況について
3. ジノテフランの吸入毒性の評価について
4. その他

議事概要：

環境省及び農林水産省より平成 22 年度第 1 回農薬吸入毒性評価部会におけるご指摘への対応について説明が、試験実施機関よりフサライドの吸入毒性試験の実施状況及び環境省よりジノテフランの吸入毒性の評価について説明があり議論が行われた。

【平成 23 年度】

平成 23 年度第 1 回検討会

日時：平成 23 年 6 月 7 日（火）14：00～16：00

場所：糖業会館（2階ホール）

出席者：委員（與語委員欠席）、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 検討会の設置及び座長の選出について
2. 農薬吸入毒性評価部会の検討状況について（報告）
3. 農薬飛散実態調査について

- ア 平成 22 年度調査結果
- イ 農薬飛散シミュレーション実施計画（案）
- ウ 農薬飛散モニタリング調査計画（案）

4. その他

議事概要：

環境省より平成 22 年度農薬吸入毒性評価部会の検討状況について報告が、試験実施機関より農薬飛散実態調査、専門家より農薬飛散シミュレーション実施計画、環境省より農薬飛散モニタリング調査計画について説明があり議論が行われた。

平成 23 年度部会

日時：平成 24 年 2 月 28 日（火）14:00～15:35

場所：法曹会館（高砂の間）

出席者：委員（鰐淵委員欠席）、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 部会の設置について
2. 部会長の選出について
3. フサライドの吸入毒性の評価について
4. クロチアニジンの吸入毒性の評価について
5. 平成 24 年度吸入毒性試験対象農薬について（案）
6. その他

議事概要：

環境省よりフサライド、クロチアニジンの吸入毒性の評価及び平成 24 年度吸入毒性試験対象農薬について説明があり議論が行われた。

平成 23 年度第 2 回検討会

日時：平成 24 年 3 月 9 日（金）14:00～15:55

場所：法曹会館（高砂の間）

出席者：委員（宮原委員欠席）、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 農薬飛散実態調査について
 - ア 農薬飛散モニタリング調査結果
 - イ 農薬飛散シミュレーション結果
2. 農薬吸入毒性評価部会の検討状況について（報告）
3. その他

議事概要：

専門家より農薬飛散モニタリング調査結果、農薬飛散シミュレーション結果について、環境省より農薬吸入毒性評価部会の検討状況について報告があり議論が行われた。

【平成 24 年度】

平成 24 年度第 1 回部会

日時：平成 24 年 6 月 21 日（木）14:00～15:50

場所：法曹会館（高砂の間）

出席者：委員（鰐淵委員欠席）、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 部会の設置及び部会長の選出について
2. 農薬の大气経路による影響評価事業の進捗状況と今後の課題
3. 平成 23 年度吸入毒性試験結果
4. 平成 24 年度吸入毒性試験対象農薬
5. 無人ヘリコプター散布農薬に係る毒性評価の考え方
6. その他

議事概要：

環境省より平成 23 年度吸入毒性試験結果について及び平成 24 年度吸入毒性試験対象農薬並びに無人ヘリコプター散布農薬に係る毒性評価の考え方について説明があり議論が行われた。

平成24年度第1回検討会

日時：平成24年10月26日（金）9:30～11:50

場所：航空会館（B101 会議室）

出席者：委員、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 検討会の設置及び座長の選出について
2. 農薬の大気経路による影響評価事業の進捗状況等について
3. 農薬飛散シミュレーション調査について
4. 農薬の大気経路による飛散リスクの評価について
5. その他

議事概要：

環境省より報告された事業の進捗状況及び無人ヘリコプター散布農薬の大気経路による飛散リスクの評価の考え方について説明が、専門家よりばく露シミュレーションについて説明があり議論が行われた。

平成24年度第2回部会

日時：平成25年2月4日（月）10:00～11:15

場所：法曹会館（高砂の間）

出席者：委員（上路委員、坂部委員欠席）、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 平成24年度吸入毒性試験の進捗状況について
2. 無人ヘリコプター散布農薬に係る毒性評価
3. 今後の吸入毒性試験対象農薬
4. その他

議事概要：

環境省及び試験実施機関より平成24年度吸入毒性試験の進捗状況及び今後の吸入毒性試験対象農薬について説明があり議論が行われた。環境省より本部会での毒性評価結果に基づき、農薬の大気経路による飛散リスク評価検討会において、ばく露評価及びリスク評価を実施し、中間報告書を取りまとめることについて説明があった。

平成24年度第2回検討会

日時：平成25年2月19日（火）10:00～12:05

場所：法曹会館（高砂の間）

出席者：委員（川幡委員欠席）、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 無人ヘリコプター散布農薬に係るばく露評価（シミュレーション結果）
2. 無人ヘリコプター散布農薬に係る毒性評価
3. 農薬の大気経路による飛散リスク評価（案）
4. 農薬の大気経路による飛散リスク評価・管理対策 中間報告書（骨子案）
5. その他

議事概要：

専門家よりシミュレーション結果について説明があり、環境省より無人ヘリコプター散布農薬に係る毒性評価の考え方及び算出方法、農薬の大気経路による飛散リスク評価及びリスク管理措置について説明があり議論が行われた。委員の意見を踏まえ、これまでの検討・評価結果を中間報告書として取りまとめることとした。

平成24年度第3回検討会

日時：平成25年3月5日（火）10:00～11:35

場所：糖業会館（2階ホール）

出席者：委員（白石委員欠席）、専門家、オブザーバー、委託元及び傍聴参加者

議題：

1. 農薬の大気経路による飛散リスク評価における経皮ばく露のリスク評価方法について（案）
2. 農薬の大気経路による飛散リスク評価検討会中間報告書（案）について
3. その他

議事概要：

環境省より農薬の大気経路による飛散リスク評価における経皮ばく露のリスク評価方法及び農薬の大気経路による飛散リスク評価検討会中間報告書（案）について説明があり議論が行われた。

【平成 25 年度】

平成 25 年度第 1 回部会

日時：平成 25 年 11 月 29 日（金）9：55～11：55

場所：糖業会館（2 階ホール）

出席者：委員、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 部会の設置及び部会長の選出について
2. 農薬の大気経由による影響評価事業の進捗状況と今後の課題
3. 毒性評価値の再検討について
4. 平成 25 年度吸入毒性試験対象農薬
5. その他

議事概要：

試験実施機関からの平成 25 年度吸入毒性試験の進捗状況と事務局からの今後の課題についての説明がなされた。さらに事務局より作業者ばく露許容量 AOEL の説明があり、経皮毒性の評価に AOEL を活用することについて議論が行われた。試験実施機関より平成 25 年度吸入毒性試験（シラフルオフエン、ペンシクロン）の進捗状況についての説明がなされた。

平成 25 年度第 1 回検討会

日時：平成 25 年 12 月 20 日（金）13：00～15：45

場所：糖業会館（2 階ホール）

出席者：委員（白石委員、與語委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 検討会の設置及び座長の選出について
2. 農薬の大気経由による影響評価事業の進捗状況と今後の課題
3. 農薬飛散モニタリング調査について
4. 農薬飛散シミュレーションについて
5. 平成 25 年度吸入毒性試験の進め方について
6. 経皮毒性の設定方法に関する毒性部会検討報告
7. その他

議事概要：

事務局より農薬の大気経由による影響評価事業の進捗状況と今後の課題の説明がなされ、さらに専門家からは農薬飛散モニタリング調査及び農薬飛散シミュレーションについて説明があり、シミュレーションモデルの精密化のためワーストケースの設定条件について議論が行われた。

平成 25 年度第 2 回部会

日時：平成 26 年 2 月 21 日（金）13：55～15：35

場所：砂防会館別館会議室、シェーンバッハ・サボール（3 階 穂高）

出席者：委員（上路委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 経皮毒性評価の再検討について
2. 平成 25 年度吸入毒性試験について
3. 平成 26 年度吸入毒性試験対象農薬について
4. その他

議事概要：

試験実施機関より平成 25 年度吸入毒性試験（シラフルオフエン、ペンシクロン、プロベナゾール及びテブフェノジド）について、事務局より平成 26 年度吸入毒性試験対象農薬（シメコナゾール及びクロマフェノジド）及び経皮毒性評価の再検討について説明があり、議論が行われた。さらに経皮ばく露評価法について議論が行われた。

平成 25 年度第 2 回検討会

日時：平成 26 年 3 月 10 日（月）10：00～11：55

場所：糖業会館（2 階ホール）

出席者：委員（上路委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 農薬飛散シミュレーション結果について
2. 経皮毒性の設定方法について（報告）
3. 平成 25 年度吸入毒性試験について（報告）

4. その他

議事概要：

事務局より経皮毒性の設定方法及び試験実施機関より平成25年度吸入毒性試験（プロベナゾール及びテブフェノジド）についての報告が、専門家より農薬飛散シミュレーション結果について説明があり、ワーストケースの設定条件について議論が行われた。

【平成26年度】

平成26年度第1回部会

日時：平成26年7月1日（火）14：00～15：25

場所：航空会館（B101 会議室）

出席者：委員（上路委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 部会の設置及び部会長の選出について
2. 農薬の大気経由による影響評価事業の進捗状況と今後の課題
3. 毒性評価値の評価法について
4. アゾキシストロビンの再評価
5. 平成26年度吸入毒性試験対象農薬
6. その他

議事概要：

事務局より農薬の大気経由による影響評価事業の進捗状況と今後の課題、毒性評価値の評価法、アゾキシストロビンの再評価及び平成26年度吸入毒性試験対象農薬（シメコナゾール及びクロマフェノジド）について説明があり、吸入毒性試験の結果が得られなかった剤の毒性評価値算出方法について議論が行われた。

平成26年度第1回検討会

日時：平成26年7月9日（水）15：00～17：00

場所：法曹会館（高砂）

出席者：委員（宮原委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 検討会の設置及び座長の選出について
2. 農薬の大気経由による影響評価事業の進捗状況と今後の課題
3. 平成26年度農薬飛散シミュレーション及びモニタリング調査の実施計画について
4. 毒性評価値の評価法について
5. 平成25年度及び平成26年度吸入毒性試験について（報告）
6. その他

議事概要：

事務局より農薬の大気経由による影響評価事業の進捗状況と今後の課題の説明がなされ、専門家より農薬飛散シミュレーション及びモニタリング調査計画について説明があり、議論が行われた。さらに、事務局より毒性評価値の評価法及び平成26年度吸入毒性試験（シメコナゾールとクロマフェノジド）についての説明がなされた。

平成26年度第2回部会

日時：平成27年1月20日（火）13：58～16：05

場所：糖業会館（2階ホール）

出席者：委員（坂部委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 経気道・経皮によるばく露評価法
2. アゾキシストロビン製剤反復吸入毒性試験における病理所見の再評価
3. 平成26年度反復吸入毒性試験進捗状況（クロマフェノジド）
4. その他

議事概要：

事務局より経気道・経皮によるばく露評価の方法について反復吸入試験又は反復経皮試験のデータがない場合に、反復経口毒性試験のデータを用いることとした根拠の説明がなされ、それについて議論が行われた。試験実施施設より平成26年度の反復吸入毒性試験進捗状況（クロマフェノジド）について説明があり議論が行われた。

平成 26 年度第 2 回検討会

日時：平成 27 年 1 月 30 日（金）14：00～16：15

場所：糖業会館（2 階ホール）

出席者：委員（有田委員、白石委員、與語委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 平成 26 年度農薬飛散モニタリング調査結果報告
2. 農薬飛散動態予測ツールの開発・農薬飛散動態予測シミュレーションモデルの検証
3. 平均経気道ばく露濃度及び平均落下ばく露量の算出法及び評価対象農薬について
4. 農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会（第 2 回）報告
 - ・毒性評価値の評価法について
 - ・平成 26 年度吸入毒性試験進捗状況
5. その他

議事概要：

試験実施機関より平成 26 年度農薬飛散モニタリング調査結果の報告と説明があり、質疑がなされた。さらに専門家より農薬飛散シミュレーションモデルの改善内容の説明と事務局より平均経気道ばく露濃度及び平均落下ばく露量の算出法及び評価対象農薬についての説明があり、議論が行われた。試験実施施設より平成 26 年度反復吸入毒性試験進捗状況（クロマフェノジド）の進捗状況について、説明があった。

平成 26 年度第 3 回部会

日時：平成 27 年 3 月 5 日（木）13：57～15：40

場所：航空会館（801 会議室）

出席者：委員、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 平成 26 年度吸入毒性試験進捗状況
2. 毒性評価値の評価法について
3. 各農薬の評価（案）について
4. 平成 27 年度の毒性試験実施方針について
5. その他

議事概要：

試験施設より平成 26 年度 28 日間反復吸入毒性試験（クロマフェノジド）の進捗状況、事務局より毒性評価値の評価法及び各農薬の気中濃度評価値及び落下量評価値について説明があり、議論が行われた。事務局より次年度の反復吸入毒性試験の実施薬剤及び実施基本方針について説明があり、提案通り承認された。

平成 26 年度第 3 回検討会

日時：平成 27 年 3 月 9 日（月）14：00～15：45

場所：糖業会館（2 階ホール）

出席者：委員（上路委員、宮原委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 平均経気道ばく露濃度及び平均落下ばく露量の算出法
2. 農薬飛散動態予測ツールの開発・農薬飛散動態予測シミュレーションモデルの検証
3. 農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会（第 3 回）報告
 - ・平成 26 年度吸入毒性試験進捗状況
 - ・毒性評価値の評価法について
4. その他

議事概要：

事務局より平均経気道ばく露濃度及び平均落下ばく露量の算出法及び毒性評価値の評価法について説明があり、議論が行われた。専門家より農薬飛散動態予測ツールの開発・農薬飛散動態予測シミュレーションモデルの改善内容について専門家より説明がなされた。試験施設より吸入毒性試験の進捗状況について説明がなされ、議論が行われた。

【平成 27 年度】

平成 27 年度第 1 回部会

日時：平成 27 年 12 月 3 日（木）14：00～16：07

場所：航空会館（B101 会議室）

出席者：委員、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 部会の設置及び部会長の選出について
2. 農薬の大気経路による影響評価事業の進捗状況及び今後の計画
3. 毒性評価値の評価法について
4. その他

議事概要：

環境省より農薬の大気経路による影響評価事業の進捗状況と今後の計画説明がなされ、平成 29 年度を最終年度とすることが示された。さらに事務局より毒性評価値の評価法について説明があり、議論がなされ、ばく露値算出に用いるシミュレーションの詳細について、次回以降の毒性部会においても専門家による説明を行うこととした。環境省より平成 27 年度吸入毒性試験（カスガマイシン、メプロニル）の実施計画について説明がなされた。

平成 27 年度検討会

日時：平成 28 年 1 月 29 日（金）10：00～12：10

場所：航空会館（B101）

出席者：委員（有田委員、富田委員欠席）、専門家、オブザーバー、委託

議題：

1. 検討会の設置及び座長の選出について
2. 農薬の大気経路による影響評価事業の進捗状況及び今後の計画
3. リスク評価期間（ばく露評価期間）の設定について
（農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会（第 1 回）報告）
4. 農薬飛散動態予測シミュレーションモデルについて
（平成 26 年度事業者向け説明会の結果報告）
5. その他

議事概要：

環境省よりこれまでの進捗状況と今後の計画が、専門家より農薬飛散動態予測シミュレーションモデルについて説明があり議論が行われた。リスク評価期間（ばく露評価期間）の設定等について毒性評価方法等を調査し、毒性部会及びリスク評価検討会の両方で引き続き検討することとなった。専門家より農薬飛散動態予測シミュレーションモデルについて平成 26 年度事業者向け説明会の結果報告がなされた。

平成 27 年度第 2 回部会

日時：平成 28 年 2 月 17 日（水）10：00～12：10

場所：航空会館（B101 会議室）

出席者：委員、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 毒性部会の役割分担について
2. シミュレーションモデルについて（報告）
3. 評価方針案について
4. 平成 27 年度吸入毒性試験について（中間報告）
5. その他

議事概要：

環境省から部会と検討会での審議事項分担の説明があり、質疑応答が行われた。専門家よりシミュレーションモデルの詳細についての説明がなされ、質疑応答があった。事務局より評価方針案（ばく露評価期間と各ばく露経路ごとの試験法及び毒性評価値の算出方法等）について説明がなされた。試験施設より平成 26 年度実施のクロマフェノジドの最終結果報告と、平成 27 年度実施予定の吸入毒性試験（カスガマイシン、メプロニル）の実施状況について報告がなされた。

平成 27 年度第 3 回部会

日時：平成 28 年 3 月 10 日（木）13：55～15：35

場所：航空会館（501 会議室）

出席者：委員（坂部委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 評価方針案について
2. 平成 28 年度の吸入毒性試験実施方針案について
3. その他

議事概要：

事務局及び環境省より経気道及び経皮ばく露に対する評価方法の検討課題について説明・提案があり、各課題について結論がなされた。試験機関より吸入毒性試験について説明があり議論が行われた。

【平成 28 年度】

平成 28 年度第 1 回合同会議

日時：平成 28 年 8 月 2 日（火）12：55～14：03

場所：航空会館（B101 会議室）

出席者：委員（宮原委員、坂部委員、鰐淵委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 検討会・毒性部会の設置及び各座長の選出について
2. 評価方針案について
3. 農薬飛散リスク評価検討会及び農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会の審議事項について
4. 農薬の大気経路による影響評価事業に係る今後の計画
5. その他

議事概要：

事務局より評価方針案（第 1 段階と第 2 段階評価並びに短期評価と長期評価）について説明がなされ、了承された。環境省より農薬飛散リスク評価検討会及び農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会の審議事項の役割分担及び農薬の大気経路による影響評価事業に係る今後の計画について説明があり議論が行われた。

平成 28 年度第 1 回部会

日時：平成 28 年 8 月 2 日（火）14：15～16：05

場所：航空会館（B101 会議室）

出席者：委員（坂部委員、鰐淵委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 気中濃度評価について
 - ①28 日間反復吸入毒性試験に関する評価資料（案）について
 - ②気中濃度評価に資する毒性評価結果報告（案）について
2. 28 日間反復吸入毒性試験の平成 27 年度結果及び平成 28 年度計画について
3. その他

議事概要：

事務局より 28 日間反復吸入毒性試験（クロマフェノジド、フェノキサニル、ブプロフェジン）に関する評価資料（案）及び気中濃度評価に資する毒性評価結果報告（エトフェンプロックス、クロチアニジン、ジノテフラン）について説明があり、議論が行われた。試験機関より 28 日間反復吸入毒性試験（メプロニル）の結果と計画について説明があり、議論が行われた。

平成 28 年度第 2 回部会

日時：平成 28 年 10 月 31 日（月）10：00～12：15

場所：航空会館（501 会議室）

出席者：委員（坂部委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 28 日間反復吸入毒性試験に関する評価資料（案）について
2. 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告（案）について
3. 28 日間反復吸入毒性試験の平成 27 年度結果及び平成 28 年度試験実施状況について
4. その他

議事概要：

事務局より 28 日間反復吸入毒性試験に関する評価資料（フェノブカルブ及びメプロニル）及び気中濃度評価に資する毒性評価結果報告（クロマフェノジド、フェニトロチオン、フェノキサニル及びブプロフェジン）について説明があり、議論が行われた。試験機関より 28 日間反復吸入毒性試験（シラフルオフェン）の試験実施状況について説明があり議論が行われた。

平成 28 年度第 2 回検討会

日時：平成 29 年 2 月 6 日（月）13：30～15：30

場所：航空会館（501 会議室）

出席者：委員、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 気中濃度評価値の設定について
（農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会の報告）
2. 気中濃度評価値とばく露濃度（シミュレーション値）の比較によるリスク評価について
3. リスク評価の結果に基づくリスク管理措置の検討・提案について
4. その他

議事概要：

事務局より農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会での吸入毒性（フェニトロチオン、エトフェンプロックス）評価報告、気中濃度評価値の設定について説明があり、さらにフェニトロチオン、エトフェンプロックスの気中濃度評価値とばく露濃度（シミュレーション値）の比較によるリスク評価について説明があり、質疑応答がなされた。

平成28年度第3回部会

日時：平成29年3月2日（木）13：25～15：20

場所：航空会館（501会議室）

出席者：委員、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 28日間反復吸入毒性試験（シラフルオフエン）の結果について
2. 28日間反復吸入毒性試験に関する評価について
3. 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告（案）について
4. その他

議事概要：

試験機関より28日間反復吸入毒性試験（シラフルオフエン）の結果報告があり、質疑応答がなされた。事務局より気中濃度評価に資する毒性評価結果報告（ブプロフェジン、フェノキサニル、クロマフェノジド、フェノブカルブ、メブロニル、フサライド、フェリムゾン）について毒性評価の説明及び気中濃度評価値の提案があり、フェノブカルブを除く6剤については承認された。無毒性量の得られなかったフェノブカルブについては、反復吸入試験で設定された追加の不確か係数の妥当性をさらに確認することとなった。

【平成29年度】

平成29年度第1回検討会

日時：平成29年6月30日（金）13：25～15：25

場所：航空会館（502会議室）

出席者：委員、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 検討会の設置及び座長の選出について
2. 平成29年度農薬の大気経路による影響評価事業に係る計画について
3. 気中濃度評価値の設定について
（農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会の報告）
4. 気中濃度評価値とばく露濃度（シミュレーション値）の比較によるリスク評価及びその結果に基づくリスク管理措置の検討・提案について
5. その他

議事概要：

環境省より農薬の大気経路による影響評価事業の進捗状況と今後の計画の説明がなされ、事務局より毒性部会で評価済みの10剤について気中濃度評価値の設定及び気中濃度評価値とばく露濃度（シミュレーション値）の比較によるリスク評価の説明があり、議論が行われた。

平成29年度第1回部会

日時：平成29年9月11日（月）10：00～11：30

場所：航空会館（701会議室）

出席者：委員（坂部委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 毒性部会の設置及び部会長の選出について
2. 平成29年度農薬の大気経路による影響評価事業に係る計画について
3. 28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料（案）について
4. 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告（案）について
5. その他

議事概要：

環境省より農薬の大気経路による影響評価事業の進捗状況と今後の計画の説明がなされ、事務局より気中濃度評価に資する毒性評価結果報告（シラフルオフエン、フェノブカルブ）について毒性評価の説明及び気中濃度評価値の提案があった。フェノブカルブについては追加の不確か係数として10を付与することについて議論が行われ、10を追加することとなった。

平成 29 年度第 1 回合同会議

日時：平成 29 年 9 月 11 日（月）13：00～15：10

場所：航空会館（701 会議室）

出席者：委員（坂部委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 最終報告書（案）について
2. その他

議事概要：

事務局より最終報告書の骨子について、環境省よりリスク管理措置の検討について説明があり、議論が行われた。

平成 29 年度第 2 回検討会

日時：平成 29 年 12 月 15 日（金）10：00～11：35

場所：航空会館（B101 会議室）

出席者：委員（白石委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. シミュレーションモデルの第 2 段階評価について
2. 気中濃度評価値とばく露濃度（シミュレーション値）の比較によるリスク評価及びその結果に基づくリスク管理措置の検討・提案について
3. その他

議事概要：

専門家よりシミュレーションモデルの第 2 段階評価についての説明があり、質疑応答がなされた。事務局よりシラフルオフエン、フェノブカルブ、フェニトロチオンの気中濃度評価値とばく露濃度（シミュレーション値）の比較によるリスク評価及びその結果に基づくリスク管理措置の検討・提案について説明がなされ、議論が行われた。

平成 29 年度第 2 回合同会議

日時：平成 29 年 12 月 15 日（月）13：20～14：45

場所：航空会館（B101 会議室）

出席者：委員（白石委員、宮原委員、鰐淵委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 最終報告書（案）について
2. その他

議事概要：

事務局より最終報告書（案）について説明があり、議論が行われた。

平成 29 年度第 3 回合同会議

日時：平成 30 年 1 月 22 日（月）13：30～15：00

場所：航空会館（701 会議室）

出席者：委員（有田委員、上路委員、與語委員、鰐淵委員欠席）、専門家、オブザーバー及び委託元

議題：

1. 最終報告書（案）について
2. その他

議事概要：

事務局よりフェニトロチオンについては追加試験（GLP 試験、2003 年メーカー実施）と既存試験（1979 実施、農薬評価書（第 2 版）掲載試験）についてこれまでの評価実施の経緯と双方の試験内容の相違点について説明があった。その結果、追加試験もこの事業での評価対象試験とすること、また、気中濃度評価値の算出については GLP で実施されている追加試験を用いる方向で、報告書を取りまとめることを確認した。

事務局より最終報告書（案）について説明があり、議論が行われた。

(参考資料2) 無人ヘリコプターによる農薬使用面積の推移 (平成21~23年度の平均、平成28年度の比較)

表1 無人ヘリコプター防除(水稻)における農薬の使用面積(平成21~23年度全国平均)

| | 農薬成分名 | 系統名 | 使用面積 (千 ha) | |
|-----|-------|------------|----------------|------|
| 殺菌剤 | 1 | フサライド | メラニン生合成阻害剤 | 270 |
| | 2 | トリシクラゾール | メラニン生合成阻害剤 | 147 |
| | 3 | フェリムゾン | その他の合成抗菌剤 | 128 |
| | 4 | カスガマイシン | 抗生物質殺菌剤 | 111 |
| | 5 | アズキシストロビン | メトキシアクリレート系殺菌剤 | 97 |
| | 6 | バリダマイシンA | 抗生物質殺菌剤 | 82 |
| | 7 | フルトラニル | 酸アミド系殺菌剤 | 48 |
| | 8 | ペンシクロン | 尿素系殺菌剤 | 18 |
| | 9 | ジクロシメット | メラニン生合成阻害剤 | 12 |
| | 10 | ジクロメジン※ | その他の合成抗菌剤 | 9 |
| | 11 | プロベナゾール | その他の合成抗菌剤 | 8 |
| | 12 | メプロニル | 酸アミド系殺菌剤 | 6 |
| | 13 | ピロキロン | メラニン生合成阻害剤 | 6 |
| | 14 | フェノキサニル | メラニン生合成阻害剤 | 5 |
| | 15 | チオファネートメチル | ベンゾイミダゾール系殺菌剤 | 3 |
| | 16 | メトミノストロビン | メトキシアクリレート系殺菌剤 | 1 |
| | 17 | イソプロチオラン | ジチオラン系殺菌剤 | 0.37 |
| | 18 | シメコナゾール | ステロール生合成阻害剤 | 0.13 |
| 殺虫剤 | 1 | ジノテフラン | ネオニコチノイド系殺虫剤 | 345 |
| | 2 | エトフェンプロックス | ピレスロイド系殺虫剤 | 154 |
| | 3 | エチプロール | フェニルピラゾール系殺虫剤 | 73 |
| | 4 | クロチアニジン | ネオニコチノイド系殺虫剤 | 70 |
| | 5 | シラフルオフエン | ピレスロイド系殺虫剤 | 49 |
| | 6 | ブプロフェジン | 昆虫成長制御剤 | 48 |
| | 7 | テブフェノジド | 昆虫成長制御剤 | 45 |
| | 8 | フェニトロチオン | 有機リン系殺虫剤 | 11 |
| | 9 | チアメトキサム | ネオニコチノイド系殺虫剤 | 4 |
| | 10 | クロマフェノジド | 昆虫成長制御剤 | 1 |
| | 11 | フェノプカルブ | カーバメート系殺虫剤 | 0.7 |
| | 12 | トリクロルホン※ | 有機リン系殺虫剤 | 0.6 |

※: ジクロメジンは平成23年3月31日に農薬登録が失効、

トリクロルホンは平成25年2月27日に無人ヘリコプター散布に係る適用が削除
出典: 一般社団法人農林水産航空協会

表2 無人ヘリコプター防除（水稻）における農薬の使用面積（平成28年度全国）

| | | 農薬成分名 | 系統名 | 使用面積 (千 ha) |
|-----|----|----------------|----------------|----------------|
| 殺菌剤 | 1 | トリシクラゾール | メラニン生合成阻害剤 | 266 |
| | 2 | フサライド | メラニン生合成阻害剤 | 218 |
| | 3 | フェリムゾン | その他の合成抗菌剤 | 150 |
| | 4 | バリダマイシン | 抗生物質殺菌剤 | 125 |
| | 5 | カスガマイシン | 抗生物質殺菌剤 | 102 |
| | 6 | アゾキシストロビン | メトキシアクリレート系殺菌剤 | 95 |
| | 7 | チオファネートメチル | ベンゾイミダゾール系殺菌剤 | 70 |
| | 8 | フルトラニル | 酸アミド系殺菌剤 | 65 |
| | 9 | ペンシクロン | 尿素系殺菌剤 | 21 |
| | 10 | テブコナゾール | ステロール生合成阻害剤 | 13 |
| | 11 | イミベンコナゾール | ステロール生合成阻害剤 | 10 |
| | 12 | テブフロキン | その他の合成殺菌剤 | 9 |
| | 13 | プロベナゾール | その他の合成抗菌剤 | 9 |
| | 14 | イミノクタジン酢酸塩 | その他の合成殺菌剤 | 7 |
| | 15 | プロピコナゾール | ステロール生合成阻害剤 | 6 |
| | 16 | イソプロチオラン | その他の合成殺菌剤 | 5 |
| | 17 | イミノクタジンアルベシル酸塩 | その他の合成殺菌剤 | 3 |
| | 18 | ピロキロン | メラニン生合成阻害剤 | 2 |
| | 19 | テトラコナゾール | ステロール生合成阻害剤 | 2 |
| | 20 | メトコナゾール | ステロール生合成阻害剤 | 2 |
| | 21 | シアゾファミド | その他の合成殺菌剤 | 2 |
| 殺虫剤 | 1 | ジノテフラン | ネオニコチノイド系殺虫剤 | 445 |
| | 2 | エチプロール | フェニルピラゾール系殺虫剤 | 170 |
| | 3 | エトフェンプロックス | ピレスロイド系殺虫剤 | 161 |
| | 4 | シラフルオフェン | ピレスロイド系殺虫剤 | 55 |
| | 5 | ブプロフェジン | 昆虫成長制御剤 | 53 |
| | 6 | クロチアニジン | ネオニコチノイド系殺虫剤 | 50 |
| | 7 | テブフェノジド | 昆虫成長制御剤 | 31 |
| | 8 | チアメトキサム | ネオニコチノイド系殺虫剤 | 23 |
| | 9 | クロラントラニプロール | ジアミド系殺虫剤 | 20 |
| | 10 | フェニトロチオン | 有機リン系殺虫剤 | 10 |
| | 11 | ペルメトリン | ピレスロイド系殺虫剤 | 4 |
| | 12 | クロマフェノジド | 昆虫成長制御剤 | 3 |
| | 13 | ピリダリル | その他の合成殺虫剤 | 2 |
| | 14 | アセタミプリド | ネオニコチノイド系殺虫剤 | 2 |
| | 15 | フルベンジアミド | ジアミド系殺虫剤 | 2 |

(注) 2千ヘクタール以上の使用があるものを記載した。

このほか、殺菌剤で本事業での評価対象としたものの使用面積としては、以下のとおり。

殺菌剤：メプロニル（1.5千ha）、フェノキサニル（0.5千ha）

殺虫剤：フェノブカルブ（0.03千ha）

出典：農林水産省植物防疫課調べ

(参考資料3) 経気道ばく露に関する検討の経緯

無人ヘリコプター散布における経気道ばく露評価の検討の経緯を年度ごとに以下に取りまとめる。経気道ばく露評価については、平成24年度より本格的に検討を開始した。

1) 平成24年度農薬吸入毒性評価部会

経気道によるばく露の毒性評価値として、無人ヘリコプターにより散布される農薬のばく露によりヒトの健康への影響を及ぼさない値として気中濃度評価値を設定することとした。具体的には、無人ヘリコプター散布農薬についてラットの反復吸入毒性試験を実施し、その無毒性量 (mg/kg 体重/日) から許容一日経気道ばく露量 (mg/kg 体重/日) を算定し、そこからさらに気中濃度評価値 (mg/m³) を算出することとした。

得られたこの気中濃度評価値 (mg/m³) とシミュレーションから得られる推定ばく露濃度 (mg/m³) を比較することにより無人ヘリコプターにより散布される農薬によるヒトの健康への影響を評価することとした。

吸入毒性試験は、亜急性吸入毒性により評価することとし、具体的には、OECD テストガイドライン412に基づき、28日間亜急性吸入毒性試験を実施し、試験対象農薬の無毒性量を算定することとした。

無人ヘリコプター散布農薬に係る毒性評価(案)

I. 毒性評価算出の考え方

1 経気道によるばく露

(1) 経気道によるばく露の毒性評価値

経気道によるばく露の毒性評価値として、ヒトの健康を保護する観点から、無人ヘリコプターにより散布される農薬によるヒトの健康への影響を評価する際の目安となる気中濃度評価値を設定することとし、吸入毒性試験結果を基に適切な安全幅を見込んだ許容一日経気道ばく露量から算定する。具体的には、無人ヘリ散布農薬のうち、吸入毒性試験を実施した農薬について、個別に許容一日経気道ばく露量を算定し、そこから気中濃度評価値を算出し毒性評価を行う。

本評価値は、28日間又は90日間の反復吸入毒性試験における無毒性量に基づいて設定しているが、安全と危険との明らかな境界を示すものではない。一般に、気中濃度評価値以下の濃度であれば、この期間吸入を続けたとしてもヒト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。そのため、気中濃度が短期間わずかにこの値を超えることがあっても、直ちにヒトの健康に影響があるというものではないことに留意する。なお、リスク評価に当たっては、ばく露の実態に加え、評価値の算出に用いた試験期間についても考慮することが必要である。

(2) 気中濃度評価値の算出方法

気中濃度評価値は具体的に以下の方法で算定する。

ア. ヒトで許容される経気道ばく露量(許容一日経気道ばく露量)

許容一日経気道ばく露量 (mg/kg 体重/日)

= 反復吸入毒性試験^{注1}の無毒性量 (mg/kg 体重/日) × 1/100 (種差×個体差)

注1：反復吸入毒性試験の毒性が認められなかったばく露濃度から無毒性量 (mg/kg 体重/日) へ換算は以下の計算式で算出する。

反復吸入毒性試験の無毒性量 (mg/kg 体重/日)

= 反復吸入毒性試験の毒性の認められなかったばく露濃度 (mg/m³)

× 0.2 L/min × 1/1000 m³/1000(m³/L) ←ラットの呼吸量 0.2 L/min として

× 60 min × 6 h/日 × 5 日/7 日 ←1日6時間、週5日ばく露のため

× 1/毒性試験におけるラットの平均体重 (kg 体重)

イ. 気中濃度評価値

ア. で求められたばく露量から、ヒトの呼吸量を用いて以下の式を用いて気中濃度評価値を設定する。

$$\text{気中濃度評価値 (mg/m}^3\text{)} = \text{許容一日経気道ばく露量 (mg/kg 体重/日)} \\ \div \{ \text{呼吸量* (L/min/kg 体重)} \times 1/1000 \text{m}^3/\text{L} \times 60 \text{min} \times 24 \text{h/日} \}$$

※成人、小児について算出し、より小さい値を採用する。

呼吸量*:

1 日の平常の活動状況を休息 16 h/日 (休息時の呼吸量 8 L/min)、軽作業 8 h/日 (軽作業時の呼吸量 16 L/min) 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。

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/日 及び小児の平均体重 15 kg 体重から 0.403 L/min/kg 体重が算出。

ただし、小児の感受性を考慮し、個別農薬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。

また同様に、妊婦等の感受性についても、妊娠動物又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、妊婦又は胎児に対する影響を考慮してさらに安全係数を乗ずることを検討する。

2) 平成 25 年度農薬吸入毒性評価部会及び平成 26 年度農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会

本事業において当初想定していた無人ヘリコプター用の散布農薬すべてについて、反復の吸入毒性試験の実施が難しいことが判明した。そこで、ラットあるいはイヌの 90 日間経口毒性試験の NOAEL 値をもとに許容一日吸入ばく露量を算出することで検討を行うこととしたが、吸入毒性試験の代わりに経口毒性試験の NOAEL を用いる時の妥当性を判断する必要があるのではないかという問題提起がなされた。そのために剤の物理化学的性状、毒性影響のエンドポイント、吸収率、代謝等を吸入毒性試験と経口試験とで比較した上で、代用する妥当性を検討すべきとの意見が出された。

経気道によるばく露評価方法 (案)

1) 経気道ばく露評価

対象試験:

- ・ラットの反復吸入毒性試験
- ・ラットの 90 日間反復経口毒性試験

(反復吸入毒性試験が実施されている農薬についてはこの試験の無毒性量を採用し、反復吸入毒性試験が実施されていない農薬については、ラットの 90 日間経口毒性試験の無毒性量 (mg/kg 体重/日) をもとに下記の計算式を用いて気中濃度評価値を算出する。)

<反復吸入毒性試験が実施されている場合>

ア. ヒトで許容される経気道ばく露量 (許容一日経気道ばく露量)

許容一日経気道ばく露量 (mg/kg 体重/日)

$$= \text{反復吸入毒性試験}^{\text{注1}} \text{あるいは反復経口投与毒性試験の無毒性量 (mg/kg 体重/日)} \\ \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)}$$

注 1: 反復吸入毒性試験の毒性が認められなかったばく露濃度から無毒性量 (mg/kg 体重/日) へ換算は以下の計算式で算出する。

反復吸入毒性試験の無毒性量 (mg/kg 体重/日)

$$= \text{反復吸入毒性試験の毒性の認められなかったばく露濃度 (mg/m}^3\text{)} \\ \times 0.2 \text{ L/min} \times 1/1000 \text{ m}^3/1000 \text{ (m}^3/\text{L)} \leftarrow \text{ラットの呼吸量 } 0.2 \text{ L/min として} \\ \times 60 \text{ min} \times 6 \text{ h/日} \times 5 \text{ 日/7 日} \leftarrow \text{1 日 6 時間、週 5 日ばく露のため} \\ \times 1/\text{毒性試験におけるラットの平均体重 (kg 体重)}$$

イ. 気中濃度評価値

ア. で求められた許容一日経気道ばく露量から、ヒトの成人および小児それぞれの呼吸量・標準体重等を用いて以下の式から気中濃度評価値を設定する。成人と小児についてそれぞれ算出するが、本事業ではより低値の小児の値を評価に使用する。

$$\text{気中濃度評価値 (mg/m}^3\text{)} = \text{許容一日経気道ばく露量 (mg/kg 体重/日)} \\ \div \{ \text{呼吸量 (L/min/kg 体重)} \times 1/1000 \text{ m}^3/\text{L} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h/日} \}$$

呼吸量：

成人の平均呼吸量は 0.200 L/min/kg 体重と仮定する。

1日の平常の活動状況を休息 16 h/日（休息時の呼吸量 8 L/min、軽作業 8 h/日（軽作業時の呼吸量 16 L/min）とし、成人の平均体重 53.3 kg 体重を用いて 0.200 L/min/kg 体重を算出。

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/日及び小児の平均体重 15 kg 体重から 0.403 L/min/kg 体重を算出。

<反復吸入毒性試験が実施されていない場合>

反復吸入毒性試験のデータがない場合には、ラットの 90 日間の反復経口投与毒性試験の無毒性量から、以下の式を用い許容一日経気道ばく露量を算出する。動物試験の無毒性量をヒトに外挿するにあたり種差 10×個体差 10 の安全係数 100 を設定する。また、毒性試験での被験物質ばく露時間等を踏まえて、必要に応じ追加で補正係数をかける。なお、ヒトの成人および小児それぞれの呼吸量・標準体重等を用いて以下の式から気中濃度評価値を設定する。成人と小児についてそれぞれ算出するが、本事業ではより低値の小児の値を評価に使用する。

$$\text{気中濃度評価値 (mg/m}^3\text{)} \\ = \text{反復経口投与毒性試験の無毒性量 (mg/kg 体重/日)} \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ \times \text{体重} \div \{ \text{呼吸量 (L/min/kg 体重)} \times 1/1000 \text{ m}^3/\text{L} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h/日} \}$$

3) 平成 27 年度以降農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会

本事業の当初の想定では、空中散布後のばく露量の評価のトータルの期間としては散布から約 1 ヶ月間とし、28 日間の平均値を平均経気道ばく露濃度あるいは平均落下ばく露量として算出してきた。しかし、シミュレーションから想定されるばく露濃度の経時的推移及びモニタリングの結果等も含めて考えると最もヒトへのばく露濃度が高いのは散布日（特に散布中と散布直後数時間）であり、その後再揮散の可能性のある数日間から 1 週間程度は概ね低い値で推移している。そこで、散布直後の高い濃度のばく露期間（散布中から 24 時間後まで）とその後の比較的低いばく露期間（散布日から 28 日間）は分けて評価する必要はないかとの問題点が提起され、部会にて検討を行った。その結果、毒性評価値については短期間（散布中から 24 時間後まで）と長期間（散布日から 28 日間）の 2 パターンで評価を行うことが適当であると判断された。

また、吸入毒性試験が実施できない場合に経口毒性試験結果を用いることの妥当性についても検討を行った。その結果、投与経路の違いによる各剤の体内動態や代謝動態の違いが不明であり、肝初回通過効果が小さい、腸内環境により吸収が左右されない等の条件に対する考慮が必要であると考えられたが、現時点でこれらのデータで活用可能なものは乏しく気中濃度評価値を算出することは難しいことから、吸入毒性試験のデータのない剤については気中濃度評価値を算出しないこととした。

毒性評価値の算出にあたっては、環境省で定める有害大気汚染物質の健康リスク評価等の他の事業の手法も参照するなどして算出式を再検討した。そこで、吸入ばく露を想定した気中濃度評価値の算出に当たっては、これまで用いてきた、**案 1**) 反復吸入毒性試験から、一旦許容一日経気道ばく露量 (mg/kg

体重/日)を算出し、その後、ヒトの呼吸量と体重から気中濃度評価値 (mg/m³)を求める方法あるいは**案2)** 反復吸入毒性試験の毒性のみられなかったばく露濃度 (mg/m³)から、この無毒性量をヒトに外挿するために種差 10×個体差 10 の安全係数 100 を設定して、気中濃度評価値 (mg/m³)を算出する 2 つの方法を検討した。その結果、吸入毒性試験のばく露濃度から直接気中濃度評価値を算出する**案2)**の方法が実際のばく露の実態に近いと判断し、こちらの計算法を用いることで決定された。

気中濃度評価値の算出法について

案1) 反復吸入毒性試験等の無毒性量から、一旦許容一日経気道ばく露量 (mg/kg 体重/日)に換算し、その後気中濃度評価値 (mg /m³)を求める方法 (※原則平成 25 年度及び 26 年度に検討していた方法)

ア. ヒトで許容される経気道ばく露量 (許容一日経気道ばく露量)
反復吸入毒性試験の無毒性量を採用し、以下の式を用い許容一日経気道ばく露量を算出する。動物試験の無毒性量をヒトに外挿するにあたり種差 10×個体差 10 の安全係数 100 を設定する。

$$\begin{aligned} \text{許容一日経気道ばく露量 (mg/kg 体重/日)} \\ = \text{反復吸入毒性試験}^{\text{注1}} \text{の無毒性量 (mg/kg 体重/日)} \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \end{aligned}$$

注1:反復吸入毒性試験の毒性が認められなかったばく露濃度から無毒性量 (mg/kg 体重/日)へ換算は以下の計算式で算出する。

$$\begin{aligned} \text{反復吸入毒性試験の無毒性量 (mg/kg 体重/日)} \\ = \text{反復吸入毒性試験の毒性の認められなかったばく露濃度 (mg/m}^3\text{)} \\ \times 0.2 \text{ L/min} \times 1/1000 \text{ m}^3/1000 \text{ (m}^3\text{/L)} \leftarrow \text{ラットの呼吸量 } 0.2 \text{ L/min} \text{ として} \\ \times 60 \text{ min} \times 6 \text{ h/日} \times 5 \text{ 日/7 日} \leftarrow \text{1 日 6 時間、週 5 日ばく露のため} \\ \times 1/\text{毒性試験におけるラットの平均体重 (kg 体重)} \end{aligned}$$

イ. 気中濃度評価値

ア. で求められた許容一日経気道ばく露量から、ヒトの成人および小児それぞれの呼吸量・標準体重等を用いて以下の式から気中濃度評価値を設定する。成人と小児についてそれぞれ算出するが、本事業ではより低値の小児の値を評価に使用する。

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値 (mg /m}^3\text{)} = \text{許容一日経気道ばく露量 (mg/kg 体重/日)} \\ \left/ \{ \text{呼吸量 (L/min/kg 体重)} \times 1/1000 \text{ m}^3\text{/L} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h/日} \} \end{aligned}$$

呼吸量:

成人の平均呼吸量は 0.200 L/min/kg 体重と仮定する。

← 1 日の平常の活動状況を休息 16 h/日 (休息時の呼吸量 8 L/min、軽作業 8 h/日 (軽作業時の呼吸量 16 L/min) とし、成人の平均体重 53.3 (55.1) kg 体重を用いて 0.200 L/min/kg 体重を算出。

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/日及び小児の平均体重 15 (16.5) kg 体重から 0.403 L/min/kg 体重を算出。

案2) 反復吸入毒性試験の無毒性量から直接気中濃度評価値を算出する方法 (※環境省の「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」)

反復吸入毒性試験の無毒性量を採用し、以下の算出式から算出する。なお、動物試験の無毒性量をヒトに外挿するにあたり、種差 10×個体差 10 の安全係数 100 を設定する。また、毒性試験での被験物質ばく露時間等を踏まえて、必要に応じ追加で補正係数をかける。

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値 [mg/m}^3\text{]} = \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3\text{]} \times 1/100 \\ \times (6 \text{ 時間/24 時間} \times 5 \text{ 日/7 日}) \end{aligned}$$

(参考資料 4) 経皮ばく露に関する検討の経緯

無人ヘリコプター散布における経皮ばく露評価の検討の経緯を年度ごとに以下に取りまとめる。経皮ばく露評価については、平成 24 年度より農薬吸入毒性評価部会において本格的な検討を行った。

1) 平成 24 年度農薬吸入毒性評価部会

経皮によるばく露の毒性評価値として、無人ヘリコプターにより散布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なる落下量評価値を設定することとし、一日摂取許容量 (ADI) から算定することとした。具体的には、無人ヘリ散布農薬のうち、ADI が設定されている農薬について、個別に ADI から落下量評価値を算出し毒性評価を行うこととした。

経皮によるばく露の毒性評価値

経皮によるばく露の毒性評価値として、人の健康を保護する観点から、無人ヘリコプターにより散布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なる落下量評価値を設定することとし、一日摂取許容量 (ADI) から算定する。具体的には、無人ヘリ散布農薬のうち、ADI が設定されている農薬について、個別に ADI から落下量評価値を算出し毒性評価を行う。

○落下量評価値の算出方法

落下量評価値の具体的な算出は、落下ミストからの経皮によるばく露については許容される経皮ばく露量 (許容一日経皮ばく露量) を ADI の 10% とする。落下量評価値については、落下ミストの皮膚への付着量を算出し、皮膚吸収率を加味して評価する。なお、経皮によるばく露については、飛散したミストは散布終了後短時間で落下又は散逸し、評価地点で浮遊しないと考えられるため、農薬散布中の落下ミストによるばく露について評価を行う。

ア. ヒトで許容される経皮ばく露量 (許容一日経皮ばく露量)

許容一日経皮ばく露量 (mg/kg 体重/日) = ADI (mg/kg 体重/日) × 1/10

イ. 落下量評価値

ア. で求められたばく露量から、ヒトの体表面積及び皮膚吸収率を用いて以下の式を用いて落下量評価値を設定する。

落下量評価値は、食品安全委員会の食品影響評価における一日摂取許容量 (ADI) に基づき、小児及び成人について、それぞれの付着体表面積を踏まえ算出する。なお、食品安全委員会の ADI が得られない場合は、厚生労働省が設定した暫定 ADI、あるいは、EPA Pesticide Fact Sheet、厚生労働省行政情報 食品衛生調査会関係資料 食品規格設定に係る毒性・残留農薬合同部会報告について (平成 8 年 2 月 20 日)、厚生労働省薬事・食品衛生分科会残留農薬調査会資料 (平成 15 年) による ADI を参照する。

落下量評価値 (mg /m²/日) = 許容一日経皮ばく露量 (mg/kg 体重/日) × 体重 / 付着体表面積* (m²/人) / 0.1 (皮膚吸収率*)

※成人、小児について算出し、より小さい値を採用する。

体表付着面積*: 成人で 5,000cm²、小児で 2,800cm²。

皮膚吸収率*: 10%

*注: 出典は以下の通り

- 1) 土壌中のダイオキシン類に関する検討会: 土壌中のダイオキシン類に係る検討会第 1 次報告 (2009)
- 2) 米国 EPA: Assessing Dermal Contact with Soil: Existing Guidance (1995)

2) 平成 25 年度農薬吸入毒性評価部会

経皮によるばく露される量として、無人ヘリコプターにより散布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なる落下量評価値を一日摂取許容量 (ADI) から算定することとしていたが、無人ヘリコプター散布農薬の経皮によるばく露は短期間であり、また、ばく露評価に用いられているシナリオも短期間であることから、生涯にわたり毎日摂取し続けても影響が出ないと考えられる ADI 値を用いて、リスク評価を行うことは、過剰に安全側に立つことになるのではないかとの課題提起がなされた。このため、欧州で作業員あるいは住民ばく露の指標として用いられている作業員ばく露許容量 (AOEL) などについても参考に検討を行い、農薬の食品健康影響評価の各種試験の毒性評価を活用しつつ亜急性経口毒性試験から経皮によるばく露の毒性評価値を算定する手法について、さらに検討することとした。

欧州で用いられている作業員ばく露許容量 (AOEL) について

| | |
|---------|---|
| 評価ばく露経路 | : 吸入、経皮及び経口 (主要経路は吸入及び経皮) |
| ばく露対象者 | : ほ場における農薬散布者、家庭用に農薬散布する一般住民、散布後に散布区域に立ち入る農業作業員や住民 (乳幼児を含む)、散布中の一般通行人等 |
| ばく露評価期間 | : 通常 90 日以内 |
| 算出方法 | : 亜急性毒性試験 (吸入、経皮、経口) の最小の NOAEL に体内吸収率、安全係数 (100) で除して算出する。 但し、吸入、経皮及び経口の毒性影響に差がなければ、データの豊富な経口毒性試験の NOAEL を用いる。 吸収率は、基本は代謝試験での吸収率を用いるが、データがない場合は、各国で独自に定めている。 |
| ばく露評価方法 | : 吸入、経皮及び経口の各経路で求められたばく露量の含量が AOEL 値を下回っているか否かを評価する。 |

3) 平成 26 年度農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会

ラットあるいはイヌの 90 日間経口毒性試験の NOAEL 値をもとに許容一日経皮ばく露量を算出することで検討を行ったが、反復経皮毒性試験から得られた NOAEL を用いて計算することは可能であるが、これらの試験結果がない場合に 90 日間反復経口毒性試験の NOAEL を用いる時の妥当性を判断する必要があるのではないかという問題提起がなされた。経皮ばく露と経口試験でのばく露状態の差については、農薬の毒性試験でも TK (トキシコキネティクス) 測定は最近開始されてはいるものの、本事業において利用可能なデータは揃っていないこと等の解決すべき困難な問題があるとの指摘があった。さらに、反復経皮毒性試験のデータがない場合に、吸収率 10% と設定して 90 日間反復経口試験のデータから評価値を導き出しているが、この吸収率の妥当性について検討の必要があるとの指摘もあった。

経皮ばく露に対する評価

ア. ヒトで許容される経皮ばく露量（許容一日経皮ばく露量）

反復経皮毒性試験が実施されている農薬についてはこの試験の無毒性量を採用し、反復経皮毒性試験が実施されていない場合には原則ラットの 90 日間の反復経口投与毒性試験の無毒性量から、以下の式を用い許容一日経皮ばく露量を算出する。

許容一日経皮ばく露量 (mg/kg 体重/日)

=反復経皮毒性試験あるいは反復経口投与毒性試験の無毒性量 (mg/kg/体重/日) × 1/100 (種差、個体差)

イ. 落下量評価値

ア. で求められた許容一日経皮ばく露量 (mg/kg 体重/日) から、ヒトの成人及び小児それぞれの呼吸量・付着体表面積等を用いて以下の式から落下量評価値を設定する。ただし、反復経口毒性試験の無毒性量を用いる場合には、皮膚からの吸収率を 10% として算出する。成人と小児についてそれぞれ算出するが、本事業ではより低値の小児の値を評価に使用する。

(1) 反復経皮毒性試験が実施されている場合

落下量評価値 (mg/m²/日)

=許容一日経皮ばく露量 (mg/kg 体重/日) × 体重^{*1} / 付着体表面積 (m²/人) *²

(2) 反復経口毒性試験を評価に用いる場合

落下量評価値 (mg/m²/日)

=許容一日経皮ばく露量 (mg/kg 体重/日) × 体重^{*1} / 付着体表面積 (m²/人) *² / 0.1

* 1 : 体重 成人で 53.3 kg、小児で 15 kg

* 2 : 体表付着面積 成人で 5,000 cm²、小児で 2,800 cm²

繁殖あるいは催奇形性試験等において妊娠動物又は胎児への顕著な毒性影響が認められている場合あるいは上記以外の試験結果に何らかの懸念される影響が見られた場合には、安全係数を追加する等の対応の可否を個別に検討する。

4) 平成 27 年度農薬吸入毒性・経皮毒性評価部会

反復経皮毒性試験がない場合に経口試験の結果を用いて経皮の毒性評価を行うことは、その前例がないため、さらに検討を行った。その結果、経皮ばく露については、モニタリング調査結果及びシミュレーション値から考えて、そのばく露時間はほぼ散布期間中あるいはその直後のごく限定的なばく露であること、皮膚の吸収率が剤ごとに異なり、日本ではまだその評価のための試験の実施や評価方法が定められていないことから、現時点で適切な評価を行うことは困難であると考えられた。なお、海外では、経口、経気道、経皮ばく露の全てを含めた作業員許容ばく露量 (AOEL) を算出し、作業員、通行者及び住民に対するばく露量の評価シナリオやそのための試験の実施に基づいて安全性が評価されている。

このため、本事業においては、経皮ばく露に関するリスク評価は行わないこととして毒性部会で決定され、平成 28 年度の第 1 回農薬の大気経路による飛散リスク評価検討会です承された。

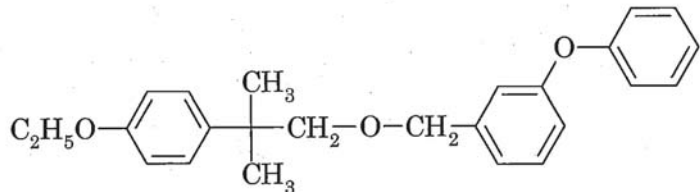
(参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告

エトフェンプロックス

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

ピレスロイド系殺虫剤

| | | | | | |
|-----|--|-----|--------|---------|------------|
| 化学名 | 2-(4-エトキシフェニル)-2-メチルプロピル=3-フェノキシベンジル=エーテル | | | | |
| 分子式 | C ₂₅ H ₂₈ O ₃ | 分子量 | 376.49 | CAS No. | 80844-07-1 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構

エトフェンプロックスは、ピレスロイド系の殺虫剤である。

3. 物理的・化学的性状

| | | | |
|-------|----------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| 外観・臭気 | 白色固体（結晶）、僅かに芳香臭あり | 蒸気圧 | 8.13 × 10 ⁻⁷ Pa (25°C換算) |
| 密度 | 1.172 g/cm ³ (20.0°C) | オクタノール/水 分配係数 | logPow = 6.9 (20°C) |
| 融点 | 37.4 ± 0.1°C | | |
| 沸点 | 200°Cで分解のため測定不能 | 水溶解度 | 22.5 μg/L (20°C) |

II. 90日間亜急性吸入毒性試験¹⁾

エトフェンプロックスの90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。

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた全身ばく露（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度 0.04、0.20 及び 1.00 mg/L）による 90 日間反復吸入毒性試験（6 時間/日、6 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を次表に示す。

90 日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.04 mg/L | 0.20 mg/L | 1.00 mg/L |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 平均ばく露濃度 (mg/L) | 0.042 | 0.21 | 1.01 |
| 空気力学的質量中位径 (MMAD, μm) | - | - | - |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

90 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 (1.01) | <ul style="list-style-type: none">肝及び甲状腺の絶対重量の増加小葉中心性肝細胞肥大甲状腺小型ろ胞増加及びろ胞上皮の丈の増加 | <ul style="list-style-type: none">肝及び甲状腺の絶対重量の増加小葉中心性肝細胞肥大 |
| 中間濃度 (0.21) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 低濃度 (0.042) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

上記以外の特筆すべき点はなかった。

以上の結果から、ラットにおける 90 日間の吸入毒性試験の無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 0.21 mg/L であると判断された。

III. 気中濃度評価値

ラットの 90 日間亜急性吸入毒性試験の NOAEL 0.21 mg/L (210 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 450 μg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times \text{(1 日当たりのばく露時間/24 時間)} \times \text{(1 週間当たりのばく露日/7 日)} \\ &= 210 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間/24 時間} \times 6 \text{ 日/7 日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験¹⁾

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C-1-エトフェンプロックス（標識位置：プロピル基の 1 位の炭素）を 30 mg/kg 体重（以下低用量）又は 180 mg/kg 体重（高用量）で単回経口投与を行った。結果の概要を以下に示す。

① 薬物動態

血漿中薬物動態学的パラメータ

| 投与量 | 30 mg/kg 体重 | | 180 mg/kg 体重 | |
|-------------------------|-------------|------|--------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T _{max} (hr) | 5 | 3 | 5 | 5 |
| C _{max} (µg/g) | 5.2 | 5.0 | 17.3 | 16.4 |
| T _{1/2} (hr) | 22.0 | 36.2 | 29.1 | 31.7 |
| AUC (hr・µg/g) | 93.4 | 84.3 | 314 | 320 |

② 胆汁排泄

投与後 48 時間の尿、糞、胆汁、肝臓及びカーカス中の放射能の分布 (%TAR)

| 投与量 | 30 mg/kg 体重 | | 180 mg/kg 体重 | |
|------|-------------|------|--------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 2.0 | 3.3 | 1.4 | 1.3 |
| 糞 | 75.9 | 49.5 | 77.8 | 75.2 |
| 胆汁 | 15.2 | 29.6 | 9.9 | 10.3 |
| 肝臓 | 0.05 | 0.2 | 0.2 | 0.04 |
| カーカス | 2.8 | 5.7 | 3.0 | 1.5 |
| 計 | 96.0 | 88.3 | 92.3 | 88.3 |

体内吸収率は、低用量群で 20.6~38.8%、高用量群で 13.1~14.5%と算出された。

③ 排泄バランス

投与後 48 及び 120 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 30 mg/kg 体重 | | | | 180 mg/kg 体重 | | | |
|------------|-------------|------|------|------|--------------|------|------|------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 48 時間 | 10.0 | 75.9 | 7.4 | 74.1 | 7.5 | 77.7 | 5.6 | 65.0 |
| 投与後 120 時間 | 10.8* | 88.0 | 8.0* | 86.4 | 8.2* | 89.0 | 6.4* | 90.4 |

*：ケージ洗浄液を含む

排泄は尿中より胆汁中で高い傾向にあり、腸肝循環していることが示された。また、投与量に関わらず、投与後 120 時間に 94.4~98.8%TAR が尿中及び糞中に排泄された。何れの投与群においても主に糞中に排泄された。

2. 急性毒性試験¹⁾

エトフェンプロックスを用いた急性毒性試験が実施された。結果を下表に示す。

急性毒性試験結果概要（原体）

| 試験の種類 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------|------------------------|-----------------------------|---------|---------------------------------------|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | SD ラット 雌雄 各 10 匹 | >42,900 | >42,900 | 立毛、自発運動低下、灰白色の軟便、下痢、体毛汚染 死亡例なし |
| 経皮 | SD ラット 雌雄 各 10 匹 | >2,140 | >2,140 | 自発運動低下、うずくまり 死亡例なし |
| 吸入 | Wistar ラット 雌雄 各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 閉眼、半眼、異常姿勢、異常呼吸、嗜眠、脱毛、自発運動亢進 死亡例なし |
| | | >5.9 | >5.9 | |

急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、25、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1.0%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、エトフェンプロックスは眼及び皮膚に対し刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。

3. 90日間亜急性経口毒性試験¹⁾

90日間亜急性経口毒性試験（ラット）①

SDラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（原体：0、50、300、1,800及び10,800 ppm）投与による90日間亜急性経口毒性試験が実施された。

90日間亜急性経口毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50 ppm | 300 ppm | 1,800 ppm | 10,800 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.3 | 20 | 120 | 734 |
| | 雌 | 3.8 | 23 | 142 | 820 |

各投与群に認められた毒性所見は次表に示されている。

本試験において、1,800 ppm以上投与群の雄でAST、ALT及びT.Chol増加等が、10,800 ppm投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で300 ppm（20 mg/kg 体重/日）、雌で1,800 ppm（142 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

90日間亜急性経口毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-------------|--|--|
| 10,800 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・PT及びAPTT延長 ・LDH増加 ・肝及び副腎絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝及び副腎絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺微小嚢胞の増加 |
| 1,800 ppm以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・AST、ALT、T.Chol増加、T₄減少 ・甲状腺絶対重量増加 ・甲状腺微小嚢胞の増加 | 1,800 ppm以下 毒性所見なし |
| 300 ppm以下 | 毒性所見なし | |

90日間亜急性経口毒性試験（ラット）②

Wistarラット（一群雌雄各15匹）を用いた混餌（原体：0、50、300、1,800及び10,800 ppm：平均検体摂取量は下表参照）投与による90日間亜急性経口毒性試験が実施された。

90日間亜急性経口毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50 ppm | 300 ppm | 1,800 ppm | 10,800 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.7 | 22.7 | 136 | 970 |
| | 雌 | 3.9 | 23.5 | 143 | 819 |

10,800 ppm投与群の雄は、投与開始7～62日後までに5例が死亡、10例が切迫と殺された。各投与群に認められた毒性所見は次表に示されている。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：22.7 mg/kg 体重/日、雌：23.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

90 日間亜急性経口毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|--|
| 10,800 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡、切迫と殺 ・ 摂餌量及び飲水量減少 ・ PT 延長 ・ 胸腺うっ血及び出血 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 精巣上皮細胞変性 ・ 精巣上体出血 ・ 精巣上体精子肉芽腫 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量及び飲水量減少 ・ ALP 及び T.Chol 増加、Glu 減少 ・ 肝、副腎及び甲状腺絶対及び比重量増加 |
| 1,800 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） | <ul style="list-style-type: none"> ・ T₃ 及び T₄ 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 |
| 300 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

4. 食品安全委員会の評価結果¹⁾

食品安全委員会（2017 年 4 月 25 日付け）は、各種毒性試験結果から、「エトフェンプロックス投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（尿細管好塩基性変化等）、甲状腺（微小嚢胞増加など：ラット）及び血液（貧血等：マウス）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雌で甲状腺嚢胞細胞腺腫が認められたが、遺伝毒性試験が全て陰性であったこと及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。」と結論し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験の 3.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.031 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、エトフェンプロックスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の 100 mg/kg 体重/日で、あったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

| | |
|---------------|------------------|
| ADI | 0.031 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発がん性試験 |
| (動物種) | マウス |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 3.1 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |
| ARfD | 1 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 発生毒性試験② |
| (動物種) | ウサギ |
| (投与方法) | 強制経口 |
| (無毒性量) | 100 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

- 1) 農薬評価書「エトフェンプロックス」(第4版)(2017年4月 食品安全委員会)

クロチアニジン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

ネオニコチノイド系殺虫剤

| | | | | | |
|-----|---|-----|--------|---------|-------------|
| 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 | 249.68 | CAS No. | 210880-92-5 |
| 構造式 | | | | | |

2. 作用機構

クロチアニジンは、ネオニコチノイド系殺虫剤であり、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してアゴニスト作用を有する。

3. 物理的・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 | logPow = 0.7 (25℃) |
| 融点 | 177℃ | 分配係数 | |
| 沸点 | 200℃で分解のため測定不能 | 水溶解度 | 0.327 g/L (20℃) |

II. 28日間反復吸入毒性試験¹⁾

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。

Cr1:CD (SD)ラット（一群雌雄各5匹）を用いた鼻部ばく露（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度0、0.1、0.3及び0.7 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を次表に示す。

90日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.1 mg/L | 0.3 mg/L | 0.7 mg/L |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|
| 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 |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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) | ・部分及び完全閉眼 ・体重増加抑制 | ・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) | ・部分閉眼 ・体重増加抑制 | ・部分閉眼 ・体重増加抑制 |
| 低濃度 (0.105) | ・毒性所見なし | ・毒性所見なし |

上記以外の特筆すべき点として、試験期間を通して被験物質に起因する死亡は認められなかった。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的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と判断した。中間及び高濃度群で見られた肺の局所的な暗調化は、吸入毒性試験で見られる偶発的变化であると判断した。全ばく露群で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、毒性変化とはしなかった。

以上の結果から、ラットにおける28日間の吸入毒性試験の無毒性量（NOAEL）は雌雄とも0.105 mg/Lであると判断された。

III. 気中濃度評価値

ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.105 mg/L (105 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を下式により算出した。

気中濃度評価値 : 188 μg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times \text{(1日当たりのばく露時間/24時間)} \times \text{(1週間当たりのばく露日/7日)} \\ &= 105 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{時間/24時間} \times 5 \text{日/7日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

Wistar ラットに[nit-¹⁴C]クロチアニジン（標識位置：ニトログアニジン部分の炭素）又は[thi-¹⁴C]クロチアニジン（標識位置：チアゾール環の2位の炭素）を5 mg/kg 体重（以下低用量）、250 mg/kg 体重（高用量）で、単回経口投与、単回静脈内投与又は反復経口投与（14日非標識体投与後、標識体を投与）を行った結果の概要を以下に示す。

①薬物動態

血液中薬物動態学的パラメータ

| パラメータ | [nit- ¹⁴ C]クロチアニジン | | | | [thi- ¹⁴ C]クロチアニジン | | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|------|------|------|-------------------------------|------|------|------|
| | 5 mg/kg 体重 | | | | 5 mg/kg 体重 | | | |
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| | 経口 | 静脈内 | 経口 | 静脈内 | 経口 | 静脈内 | 経口 | 静脈内 |
| T _{max} (hr) | 2.0 | 0.0 | 2.0 | 0.0 | 2.0 | 0.0 | 2.0 | 0.0 |
| C _{max} (μg/mL) | 1.86 | 5.62 | 2.36 | 5.19 | 2.15 | 4.90 | 2.08 | 5.26 |
| T _{1/2} (hr) | 3.8 | 2.4 | 2.9 | 1.8 | 4.0 | 2.2 | 3.8 | 1.9 |
| AUC ₀₋₄₈ (μg・hr/mL) | 20.8 | 21.5 | 16.4 | 17.4 | 19.2 | 19.5 | 17.1 | 17.1 |

吸収率：

経口投与された放射能の吸収率は94.0～99.7%であると推測された。

②排泄バランス

投与後7日までに、低用量単回経口投与群では、尿中に92.0～95.8%TAR、糞中に4.4～6.0%TAR、高用量投与群では、尿中に90.6～93.4%TAR、糞中に4.6～8.2%TARが排泄された。反復経口投与群では、投与後14日間に、尿中に92.3～95.5%TAR、糞中に5.5～10.0%TARが排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。

2. 急性毒性試験²⁾

クロチアニジンを用いた急性毒性試験が実施された。結果を下表に示す。

急性毒性試験結果概要（原体）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|----------------------|-----------------------------|--------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | SD ラット (雌雄各 5 匹) | >5,000 | >5,000 | 雄：1,758 mg/kg 体重以上で体重増加抑制、 眼瞼閉鎖、振戦、3,850 mg/kg 体重以上で衰弱 雌：1,758 mg/kg 体重以上で体重増加抑制、 眼瞼閉鎖、自発運動の低下、振戦、衰弱、脱毛 雄 5,000 mg/kg 体重、雌 2,965 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | ICR マウス (雌雄各 5 匹) | 389 | 465 | 雌雄とも 304 mg/kg 体重以上で自発運動低下、 眼瞼閉鎖 雌雄とも 380 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経皮 | SD ラット (雌雄各 5 匹) | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 | SD ラット (雌雄各 5 匹) | LC ₅₀ (mg/L) | | 体重低下、運動失調、半閉眼、曲背位、嗜眠 死亡例なし |
| | | >6.14 | >6.14 | |

急性神経毒性試験（ラット①）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、200 及び 400 mg/kg 体重、溶媒：0.4%Tween80 添加 0.5%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重投与群の雌雄で振戦、活動性低下、運動失調及び瞳孔ピンポイント化、雌で鼻部及び口部の着色並びに被毛の汚れ、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で体温低下、雌で自発運動量減少が認められた。全投与群の雄で自発運動量減少が認められた。

本試験において、全投与群の雄及び 200 mg/kg 体重以上投与群の雌において自発運動量減少が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重未満、雌で 100 mg/kg 体重であると考えられた。

急性神経毒性試験（ラット②）

Fischer ラット（一群雄 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、40 及び 60 mg/kg 体重、溶媒：0.4%Tween80 添加 0.5%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群でもクロチアニジン投与に関連した影響は認められなかったことから、本試験における急性神経毒性に対する無毒性量は、雄で 60 mg/kg 体重であると考えられた。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対し軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。

3. 90 日間亜急性経口毒性試験（ラット）²⁾

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は下表参照）投与による 90 日間亜急性経口毒性試験が実施された。

90 日間亜急性経口毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 150 ppm | 500 ppm | 3,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 9.0 | 27.9 | 202 |
| | 雌 | 10.9 | 34.0 | 254 |

各投与群で認められた毒性所見は次表に示す。

3,000 ppm 投与群の雄で肝組織における *N*-Demeth、*O*-Demeth、PROD 及び EROD の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：27.9 mg/kg 体重/日、雌：34.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

90 日間亜急性経口毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|-------------------|---------|
| 3,000 ppm | ・体重増加抑制 ・脾色素沈着 | ・体重増加抑制 |
| 500 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

4. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2014 年 10 月 7 日付け）は、「各種毒性試験結果から、クロチアニジン投与による影響は主に体重（増加抑制）に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。」と結論し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 9.7 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.097 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、クロチアニジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 60 mg/kg 体重であったこ

とから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

| | |
|---------------|------------------|
| ADI | 0.097 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 9.7 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |
| ARfD | 0.6 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 急性神経毒性試験 |
| (動物種) | ラット |
| (投与方法) | 単回強制経口 |
| (無毒性量) | 60 mg/kg 体重 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

- 1) 環境省：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（2018年）（非公開）
- 2) 農薬評価書「クロチアニジン」（第6版）（2014年10月 食品安全委員会）

クロマフェノジド

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

殺虫剤（脱皮ホルモン（エクダイソン）受容体アゴニスト）

| | | | | | |
|-----|---|-----|--------|---------|-------------|
| 化学名 | 2'- <i>tert</i> -ブチル-5-メチル-2'-(3,5-キシロイル)クロマン-6-カルボヒド | | | | |
| 分子式 | C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₃ | 分子量 | 394.51 | CAS NO. | 143807-66-3 |
| 構造式 | | | | | |

2. 作用機構

クロマフェノジドはヒドラジン骨格を有する殺虫剤であり、昆虫の脱皮を促進する脱皮ホルモン様の作用を示し、鱗翅目昆虫の異常脱皮を促すと考えられている。

3. 物理的・化学的性状

| | | | |
|-------|------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| 外観・臭気 | 白色固体粉末、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{F_{OC}}^{ads} = 240 - 3800$ |
| 密度 | 1.2 g/cm ³ (20°C) | 蒸気圧 | $\leq 4 \times 10^{-9}$ Pa (25°C) |
| 融点 | 186.4°C | オクタノール/水 分配係数 | $\log P_{OW} = 2.7$ (22°C、pH5.5) |
| 沸点 | 205~207°C (66.7 Pa) | 水溶解度 | 1.12 mg/L (20°C) |

II. 28 日間反復吸入毒性試験¹⁾

クロマフェノジドの 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。

Cr1:CD(SD)ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた鼻部ばく露（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度 0.1、0.45 及び 2.00 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を次表に示す。

28 日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.1 mg/L | 0.45 mg/L | 2.00 mg/L |
|--------------------------------------|----------|-----------|-----------|
| 平均ばく露濃度 (mg/L) | 0.109 | 0.501 | 2.25 |
| 空気力学的質量中位径 (MMAD, μm) | 2.3 | 2.5 | 3.1 |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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 (2.25) | <ul style="list-style-type: none">喘ぎ呼吸、一部閉眼体重増加抑制摂餌量減少肺及び気管支の相対重量の増加 | <ul style="list-style-type: none">喘ぎ呼吸、一部または全部閉眼体重増加抑制AST の増加鼻甲介粘膜細胞の過形成 |
| 中間濃度 (0.501) | <ul style="list-style-type: none">体重増加抑制摂餌量減少 | <ul style="list-style-type: none">部分閉眼鼻甲介粘膜細胞の過形成 |
| 低濃度 (0.109) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

上記以外の特筆すべき点として、雌 1 例が妊娠していたので試験 8 日に安楽殺とした。

以上の結果から、ラットにおける 28 日間の吸入毒性試験の無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 0.109 mg/L と考えられた。

III. 気中濃度評価値

ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.109 mg/L (109 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 195 μg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times \text{(1日当たりのばく露時間/24時間)} \times \text{(1週間当たりのばく露日/7日)} \\ &= 109 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{時間/24時間} \times 5 \text{日/7日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C-クロマフェノジド（標識位置：クロマン環の炭素）を 10 mg/kg 体重（「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下「高用量」という。）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中において、低用量群では投与 3～4 時間後に C_{max} (0.095～0.114 $\mu\text{g/mL}$) に達し、 $T_{1/2}$ は約 8.4 時間であった。一方、全血中では低用量投与 2 時間後に C_{max} (0.069～0.079 $\mu\text{g/mL}$) に達し、 $T_{1/2}$ は 3.09～6.17 時間であった。低用量及び高用量投与群とも血漿及び血液中濃度は速やかな消失を示し、投与後 48 時間以降は、いずれの試料の放射能も検出限界未満となった。なお、高用量投与群では、多くの採取時点で血漿及び血液中濃度が検出限界未満であったため、 C_{max} 、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ の算出ができなかった。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験における投与後 48 時間の尿及び胆汁中排泄率から算出された吸収率は、低用量群で 46.1%～54.5%、高用量群で 1.56%であった。

② 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C-クロマフェノジドを低用量及び高用量で単回経口投与、又は非標識クロマフェノジドを低用量で 14 日間毎日 1 回経口投与後、15 日目に ¹⁴C-クロマフェノジドを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

いずれの投与群とも、投与後 24 時間以内に糞中に 80%TAR 以上が排泄された。

また、投与 168 時間後における各群のラット体内に残留する放射能は 0.15%TAR 以下であり、排泄が速やかであった。なお、尿中に排泄された放射能は、投与後 168 時間で 2.6%TAR 以下であったことから、主要排泄経路は糞中であることが認められた。

低用量投与群(単回及び反復投与群)の排泄経路及び排泄速度はほぼ同様であり、反復投与においても蓄積性は認められなかった。一方、高用量投与群においては、雄での排泄量がやや低かったが、蓄積性は認められなかった。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に ¹⁴C-クロマフェノジドを低用量及び高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

低用量群では投与後 48 時間に糞中に 47.2～57.7%TAR、胆汁中に 42.7～51.3%TAR、また、尿中に約 3%TAR が排泄された。高用量群では、胆汁及び尿中に約 1%TAR、

糞中に約95%TARが排泄されたが、これは高用量投与により吸収の飽和が生じたためと考えられた。

2. 急性毒性試験²⁾

クロマフェノジドを用いた急性毒性試験が実施された。結果を下表に示す。

急性毒性試験結果概要（原体）

| 試験の種類 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------|----------------------|-----------------------------|--------|-------------------------|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | Fischer ラット 雌雄各5匹 | >5,000 | >5,000 | 症状発現例なし |
| 経皮 | Wistar ラット 雌雄各5匹 | >2,000 | >2,000 | 症状発現例なし |
| 吸入 | Fischer ラット 雌雄各5匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 鼻吻部被毛の汚れ (ばく露当日中に消失) |
| | | >4.68 | >4.68 | |

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（非洗眼群雌6匹、洗眼群雌3匹）を用いた眼一次刺激性試験及びNZW ウサギ（1群雌6匹）を用いた皮膚一次刺激性試験が実施された。

軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization法）が実施されており、軽度の皮膚感作性が認められた。

3. 90日間亜急性経口毒性試験（ラット）²⁾

Fischerラット（一群雌雄各12匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000、10,000及び20,000 ppm）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は次表に示されている。

本試験において、3,000 ppm以上投与群の雄及び10,000 ppm以上投与群の雌で肝比重増加等が認められたので、無毒性量は、雄で1,000 ppm（64.4 mg/kg体重/日）、雌で3,000 ppm（208 mg/kg体重/日）と考えられた。

90日間亜急性経口毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|---|
| 20,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・GGT増加、TG減少 ・脾比重量増加 ・脾褐色色素沈着増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・MCHC減少、MCV増加 ・ALT減少、BUN増加 ・肝絶対重量増加 ・脾褐色色素沈着増加 |
| 10,000 ppm以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb及びRBC減少、PLT増加 ・T. Chol減少 ・肝絶対重量増加 ・小葉周辺性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht、Hb及びRBC減少 ・Cre、Alb及びT. Chol減少、CPK増加 ・肝、腎、脾及び副腎比重量増加 ・小葉周辺性肝細胞肥大 |
| 3,000 ppm以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・MCV及びMCH減少 ・肝比重量増加 | 3,000 ppm以下毒性所見なし |
| 1,000 ppm以下 | 毒性所見なし | |

4. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2012年5月24日付け）は、「各種毒性試験結果から、クロマフェノジド投与による影響は主に血液（貧血）、肝臓（重量増加等）及び脾臓（褐色色素沈着増加等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。」と結論し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の27.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.27 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。（急性参照用量は未設定）

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.27 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 1年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 27.2 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

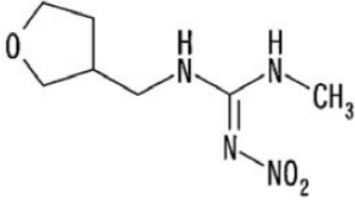
- 1) 環境省：28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 クロマフェノジド（2018年）（非公開）
- 2) 農薬評価書「クロマフェノジド」（第2版）（2012年5月 食品安全委員会）

ジノテフラン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

ネオニコチノイド系殺虫剤

| | | | | | |
|-----|--|-----|---------|---------|-------------|
| 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. 作用機構等

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。

3. 物理的・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 | logPow = -0.549 |
| 融点 | 107.5℃ | 分配係数 | (25℃) |
| 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. 28日間反復吸入毒性試験¹⁾

ジノテフランの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。

Cr1:CD®(SD)ラット（一群雌雄各5匹）を用いた鼻部ばく露（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度0.2、0.6及び2.00 mg/L）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。平均ばく露濃度、空気力学的質量中位径を次表に示す。

28日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.2 mg/L | 0.6 mg/L | 2.00 mg/L |
|--------------------------|----------|----------|-----------|
| 平均ばく露濃度 (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 |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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 (2.08) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 中間濃度 (0.66) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 低濃度 (0.22) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

上記以外の特筆すべき点として、試験期間を通して被験物質に起因する死亡及び毒性所見は認められなかった。背部の脱毛及び眼球突出が対照群を含む全群にみられたが、ばく露時の拘束ストレスなどに起因する変化であると考え、毒性変化とはしなかった。ばく露第1週に雄の全群で対照群と比べて有意な体重増加抑制が認められたが、投与初期の一時的なものであり、投与初期の摂餌量の低下と関連するもので、毒性学的意義は低いと判断した。

以上の結果から、ラットにおける28日間の吸入毒性試験の無毒性量（NOAEL）は雌雄とも2.08 mg/Lであると判断された。

III. 気中濃度評価値

ラットの28日間亜急性吸入毒性試験のNOAEL 2.08 mg/L (2080 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 5200 μg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間当たりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 2080 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 7 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

下表に示す試験設計概要に基づき試験した結果を以下に示す。

尚、SD ラットによる各種運命試験は、[tet-¹⁴C]ジノテフラン（標識位置：テトラヒドロフラン環 4 位の炭素）及び[gua-¹⁴C]ジノテフラン（標識位置：グアニジンの炭素）を用いて実施された。

| 試験区分 | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ |
|-----------------|--|---------|---------|---------|---------|------------------------------|------------------------------|
| 標識体 | [tet- ¹⁴ C]ジノテフラン及び[gua- ¹⁴ C]ジノテフランの等量混合物 | | | | | [tet- ¹⁴ C]ジノテフラン | [gua- ¹⁴ C]ジノテフラン |
| 投与量 (mg/kg 体重)* | 50 | 50 | 50 | 50 | 1,000 | 200 | 200 |
| 投与経路 | 静脈内 | 経口 | | | | | |
| 投与回数 | 1 | 1 | 15 | 7 | 1 | 1 | 1 |
| 動物/群 | 雌雄各 5 | 雌雄各 3~5 | 雌雄各 3~5 | 雌雄各 3~5 | 雌雄各 3~5 | 雄 1~3 | 雄 1~3 |

③：非標識体を 1 日 1 回 14 日間反復投与、15 日目に標識体を 1 回投与

④：標識体を 1 日 1 回 7 日間反復投与

*：③及び④では mg/kg 体重/日

①薬物動態

| 試験区分 | ② | | ③ | | ④ | | ⑤ | |
|------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 投与量 (mg/kg 体重) | 50 | | 50 | | 50 | | 1,000 | |
| 投与経路 | 経口 | | | | | | | |
| 投与回数 | 1 | | 15 | | 7 | | 1 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T _{max} (hr) | 0.500 | 0.250 | 0.450 | 0.375 | 0.625 | 0.313 | 2.10 | 2.00 |
| C _{max} (µg/mL) | 40.8 | 45.6 | 47.4 | 42.2 | 41.5 | 43.8 | 566 | 471 |
| T _{1/2} (hr) | 3.64 | 7.86 | 5.65 | 6.89 | 6.28 | 16.1 | 13.8 | 15.2 |
| AUC _{0-∞} (hr・µg/g) | 83.3 | 110 | 92.1 | 76.0 | 91.2 | 69.2 | 2,660 | 2,370 |

②胆汁排泄

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに動物体残存率 (%TAR)

| 試験 | ② | | ⑤ | |
|---------------|------|------|-------|------|
| 投与量(mg/kg 体重) | 50 | | 1,000 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 胆汁 | 0.62 | 0.58 | 0.78 | 0.88 |
| 尿 | 94.7 | 90.9 | 85.2 | 90.3 |
| 糞 | 1.08 | 1.21 | 1.33 | 1.34 |
| 動物体 | 0.39 | 0.51 | 0.38 | 2.43 |

動物体：排泄物の最終採取後のと体

吸収率 (尿中排泄率+胆汁中排泄率+動物体への残存率) / (尿中排泄率+胆汁中排泄率+動物体への残存率+糞中排泄率) × 100 (%) :

吸収率は、98.5~98.9%であった。

③排泄バランス

放射能の排泄は標識位置、投与量、投与経路、性別に係らず、主に尿中に排泄され(投与後 24 時間で 84%超)、糞中には約 5 %TAR 以下であった。

尿及び糞中排泄率 (%TAR) - 1

| 試験区分 | | ① | | ② | | ③ | | ④ | | ⑤ | | | |
|---------------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|--|
| 投与量 (mg/kg 体重) * | | 50 | | | | | | | | | | 1,000 | |
| 投与経路 | | 静脈内 | | | | 経口 | | | | | | | |
| 投与回数 | | 1 | | | | 15 | | 7 | | 1 | | | |
| 性別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | | |
| 24 時間** | 尿 | 95.4 | 95.4 | 97.6 | 98.9 | 95.0 | 86.1 | 97.4 | 94.5 | 87.8 | 84.3 | | |
| | 糞 | 0.96 | 1.00 | 1.50 | 1.11 | 1.26 | 1.96 | 1.81 | 1.48 | 1.80 | 1.93 | | |
| 168 時間** | 尿 | 96.7 | 96.6 | 98.9 | 99.8 | 96.8 | 89.7 | 98.3 | 95.8 | 90.1 | 87.7 | | |
| | 糞 | 1.06 | 1.26 | 1.66 | 1.19 | 1.54 | 3.16 | 1.85 | 1.53 | 2.15 | 2.39 | | |

* : ③及び④では mg/kg 体重/日

** : 投与後 (③及び④の試験では最終投与後) の時間

尿及び糞中排泄率 (%TAR) - 2

| 試験区分 | | ⑥ | | ⑦ | |
|---------------|---|------------------------------|--|------------------------------|--|
| 標識体 | | [tet- ¹⁴ C]ジノテフラン | | [gua- ¹⁴ C]ジノテフラン | |
| 投与量(mg/kg 体重) | | 200 | | | |
| 24 時間* | 尿 | 92.7 | | 97.9 | |
| | 糞 | 4.57 | | 4.38 | |
| 120 時間* | 尿 | 93.2 | | 98.6 | |
| | 糞 | 5.19 | | 4.99 | |

* : 投与後の時間

2. 急性毒性試験²⁾

ジノテフランを用いた急性毒性試験が実施された。結果を下表に示す。

急性毒性試験結果概要（原体）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------------|-----------------------|-----------------------------|--------|--|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | 2,800 | 2,000 | 投与量：(雄)1,000、2,000、3,000、5,000、 (雌)1,000、2,000、3,000、4,000 3,000 mg/kg 体重以上(雄)：呼吸困難、強直性痙攣、落涙、よろめき歩行、軟便（投与 1～4 時間後） 3,000 mg/kg 体重以上(雌)：間代性痙攣、落涙、縮瞳（投与 1～4 時間後） 2,000 mg/kg 体重以上(雄)：頻呼吸、振戦、自発運動低下、縮瞳、流涎過多、顔面赤色汚染（投与 1～4 時間後） 2,000 mg/kg 体重以上(雌)：自発運動低下、振戦、流涎過多、よろめき歩行、平伏、頻呼吸、円背位（投与 1～4 時間後） 1,000 mg/kg 体重以上（雌）：顔面赤色汚染（投与 1 時間～2 日後） 1,000 mg/kg 体重（雄）：顔面痲皮（投与 2 日後以降） 雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例（投与 1～4 時間後） 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例（投与 1 時間～1 日後） |
| | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | 2,450 | 2,280 | 投与量：1,000、2,000、3,000 mg/kg 体重 3,000 mg/kg 体重(雄)：強直性痙攣（投与 2.5 時間後） 2,000 mg/kg 体重以上(雌雄)：自発運動低下、振戦、よろめき歩行（投与 1～4 時間後） 2,000 mg/kg 体重(雌)：呼吸困難（投与 1 時間後） 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例（投与 1～2.5 時間後） |
| 経皮 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 軽度の体重減少、紅斑及び軽度の浮腫 死亡例なし |
| 吸入 (ダスト) | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 症状及び死亡例なし |
| | | >4.09 | >4.09 | |

急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、325、750 及び 1,500 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

神経毒性に関連する所見は得られなかった。

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,500 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施され、皮膚及び眼に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。

3. 90 日間亜急性経口毒性試験（ラット）²⁾

SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000、25,000 及び 50,000 ppm: 平均検体摂取量は下表参照）投与による 90 日間亜急性経口毒性試験が実施された。

90 日間亜急性経口毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 500 ppm | 5,000 ppm | 25,000 ppm | 50,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 34 | 336 | 1,620 | 3,160 |
| | 雌 | 38 | 384 | 1,870 | 3,620 |

各投与群で認められた毒性所見は次表に示されている。

また、25,000 ppm 以上投与群の雄及び全投与群の雌で検体の忌避によると考えられる飼料の掻き出しが認められた。

本試験において、25,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (336 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

90 日間亜急性経口毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|---------------|
| 50,000 ppm | ・ APTT減少、リンパ球数比の増加 ・ Glu、TP、Glob減少、BUN増加 ・ 副腎皮質球状帯空胞化 | ・ 副腎比重量の減少 |
| 25,000 ppm以上 | ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 | ・ 副腎皮質球状帯空胞化 |
| 5,000 ppm以上 | 5,000 ppm以下毒性所見なし | ・ 体重増加抑制、摂餌量減 |
| 500 ppm | | 毒性所見なし |

4. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2017 年 2 月 14 日付け）は、「各種毒性試験結果から、ジノテフラン投与による毒性所見として体重増加抑制等が認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。」と結論し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 22 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.22 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ジノテフランの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の125 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.2 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.22 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 1年間 |
| (投与方法) | 混餌投与 |
| (無毒性量) | 22 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

| | |
|---------------|----------------|
| ARfD | 1.2 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 発生毒性試験 |
| (動物種) | ウサギ |
| (期間) | 妊娠6～18日 |
| (投与方法) | 強制経口投与 |
| (無毒性量) | 125 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

- 1) 環境省：28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 ジノテフラン（2018年）（非公開）
- 2) 農薬・動物用医薬品評価書「ジノテフラン」（第6版）（2017年2月 食品安全委員会）

シラフルオフェン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

ピレスロイド系殺虫剤

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|-------------|
| 化学名 | 4-エトキシフェニル[3-(4-フルオロ-3-フェノキシフェニル) プロピル]ジメチルシラン | | | | |
| 分子式 | C ₂₅ H ₂₉ F ₂ O ₂ Si | 分子量 | 408.6 | CAS No. | 105024-66-6 |
| 構造式 | | | | | |

2. 作用機構等

シラフルオフェンは、ピレスロイド系の殺虫剤であり、中枢及び末梢神経系に作用し、神経伝達を阻害することにより殺虫活性を有する。本邦での初回登録は1995年である。

3. 物理的・化学的性状

| | | | |
|-------|-----------------------------|--------------|---------------------------------|
| 外観・臭気 | 無色液体、無臭 | 蒸気圧 | 2.5 × 10 ⁻⁶ Pa (20℃) |
| 密度 | 1.1 g/cm ³ (20℃) | 土壌吸着係数 | 水溶解度が小さく測定不能 |
| 融点 | -40℃未満 | オクタノール/水分配係数 | logPow = 8.2 (22℃) |
| 沸点 | 約 400℃ | 水溶解度 | 1 µg/L (20℃、pH6.5) |

II. 28日間反復吸入毒性試験¹⁾

シラフルオフェンの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。

Cr1:CD®(SD)ラット（一群雌雄各5匹）を用いた鼻部ばく露（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度0.2、0.6及び2.00 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を次表に示す。

28日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.2 mg/L | 0.6 mg/L | 2.00 mg/L |
|--------------------------|----------|----------|-----------|
| 平均ばく露濃度 (mg/L) | 0.220 | 0.590 | 2.14 |
| 空気力学的質量中位径 (MMAD, μm) | 2.4 | 2.2 | 2.6 |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表とおりである。

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 (2.14) | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加及び摂餌量減少 ・肺及び気管支の相対重量の増加 ・気管気管支リンパ節腫大（4/5例） ・肺泡沫マクロファージの肺胞内蓄積（5/5例） ・肺炎症性細胞の肺胞内浸潤（5/5例） ・気管気管支リンパ節細胞数増加（4/5例） | <ul style="list-style-type: none"> ・白血球数（主に好中球及びリンパ球）増加 ・気管気管支リンパ節腫大（2/5例） ・肺泡沫マクロファージの肺胞内蓄積（5/5例） ・肺炎症性細胞の肺胞内浸潤（5/5例） ・気管気管支リンパ節細胞数増加（4/5例） |
| 中間濃度 (0.590) | 影響なし | 影響なし |
| 低濃度 (0.220) | 影響なし | 影響なし |

上記以外の特筆すべき点として、試験期間を通して被験物質に起因する死亡はなかった。

体重増加抑制は雄の低濃度群及び中間濃度群にもみられたが、統計学的に有意でない一時的な変化である事から、毒性変化とはしなかった。肺において、雌雄の中間濃度群にも

泡沫マクロファージの肺胞内蓄積が認められたが、ごく軽度の変化であり、好中球等の炎症性細胞の浸潤を伴っていないことから、吸入した粒子に対する反応性変化と判断し、毒性所見とはしなかった。気管気管支リンパ節において、細胞数増加が中間濃度群の雌1例にも認められたが、気管支リンパ節の腫大を伴わない事から毒性変化とはしなかった。

以上の結果から、ラットにおける28日間の吸入毒性試験の無毒性量（NOEL）は雌雄ともに0.590 mg/Lと判断された。

III. 気中濃度評価値

ラットの28日間亜急性吸入毒性試験のNOEL 0.59 mg/L (590 mg/m³)を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 1054 μg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \\ &\quad \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間} / 24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間当たりのばく露日} / 7 \text{ 日}) \\ &= 590 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間} / 24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日} / 7 \text{ 日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に ¹⁴C-シラフルオフェン（標識位置：フェニル環の炭素）を 100 mg/kg 体重（以下「中用量」という。）又は 500 mg/kg 体重（以下「高用量」という。）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは下表に示されている。

中用量群では二相性の減衰を示した。

血漿中薬物動態学的パラメータ

| 投与量 | 100 mg/kg 体重 | | 500 mg/kg 体重 | |
|----------------------------|--------------|------|--------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T _{max} (hr) | 2.0 | 1.7 | 4.7 | 2.7 |
| C _{max} (μg/g) | 10.5 | 16.2 | 23.7 | 30.2 |
| T _{1/2} (α) (hr) | 3.9 | 3.9 | 7.8* | 5.4* |
| T _{1/2} (β) (hr) | 17.6 | 19.5 | / | |
| AUC _∞ (hr・μg/g) | 101 | 137 | 344 | 256 |

*：高用量群では半減期は二相性を示さなかった。

② 吸収率

排泄試験において、投与後 168 時間の尿中残留放射能から、吸収率は 0.77~4.27% 以上であると推定された。

(2) 体内分布（単回投与）

Wistar ラット（一群雄 5 匹）に ¹⁴C-シラフルオフェンを 10 mg/kg 体重（以下「低用量」という。）又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

脂肪組織（皮下脂肪及び腹膜後脂肪）を除いた各組織では、投与 8 時間後に放射能濃度が最も高く、その後減衰した。最も放射能濃度が高かったのは肝臓であり、投与 8 時間後に低用量群で 6.91~23.3 μg/g、高用量群で 261~504 μg/g であったが、投与 168 時間（7 日間）後には 0.085~2.74 μg/g (0.01~0.04%TAR) となった。

皮下脂肪及び腹膜後脂肪ではそれぞれ投与 8~72 時間後の間に最高濃度（低用量群で 4.37~6.72 μg/g、高用量群で 104~196 μg/g）に達し、投与 168 時間後にも低用量群で 2.20~3.85 μg/g (1.1~1.4%TAR)、高用量群で 47.2~129 μg/g (0.39~0.92% TAR) の放射能が残留した。高用量群では脂肪中の放射能の減衰速度は雄より雌の方が遅かった。

また、Wistar ラット（一群雌雄各 5～10 匹）に ^{14}C -シラフルオフェンを低用量、中用量又は高用量で単回経口投与した試験の試験終了時（投与 7 日後）にも脂肪組織に放射能の残留が認められ、皮下脂肪及び腹膜後脂肪の合計で 0.16～3.4% TAR 存在した。

（3）体内分布（反復投与）

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -シラフルオフェンを低用量又は高用量で反復経口投与（非標識体と標識体を混合し、10 日間連続投与）して、体内分布試験が実施された。

低用量群ではすべての組織で最終投与 4 時間後に放射能濃度が最も高く、腹膜後脂肪（50.6～72.8 $\mu\text{g/g}$ ）、皮下脂肪（49.6～53.0 $\mu\text{g/g}$ ）、肝臓（33.8～41.9 $\mu\text{g/g}$ ）及び脾臓（18.6～22.1 $\mu\text{g/g}$ ）に高濃度に存在した。最終投与 672 時間後（28 日後）には、脂肪以外の放射能濃度は 0.07～3.66 $\mu\text{g/g}$ であったが、脂肪組織には 18.5～39.8 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

高用量群では、脂肪組織を除いたほとんどの組織で最終投与 4 時間後で放射能濃度が最も高く、肝臓（279～565 $\mu\text{g/g}$ ）、脾臓（253～334 $\mu\text{g/g}$ ）は雌雄とも高濃度であった。その後放射能濃度は減衰した。脂肪組織では最終投与 24～72 時間後に最高濃度（683～1,320 $\mu\text{g/g}$ ）に達し、最終投与 672 時間後（28 日後）にも 245～993 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

いずれの用量群でも、雄より雌の方が組織中の放射能の減衰速度が遅くなる傾向が認められた。

（4）排泄

Wistar ラットに ^{14}C -シラフルオフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与（一群雌雄各 5～10 匹）又は低用量若しくは高用量で反復経口投与（非標識体と標識体を混合し、10 日間連続投与、一群雌雄各 3 匹）し、排泄試験が実施された。

投与放射能は主に糞中に排泄され、各投与群で投与後（反復投与群では最終投与後）168 時間（7 日間）の糞中への排泄は雄で総投与放射能（TAR）の 88.9～102%、雌で 73.8～104%であった。投与後 168 時間の尿中への排泄は雄で 1.6～4.3% TAR、雌で 0.77～1.7% TAR であった。

また、胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雌 3 匹）に ^{14}C -シラフルオフェンを 12.6～19.2 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。投与後 8 時間に回収された放射能は 6.7～23.1% TAR であり、胆汁中に 0.18～2.1% TAR、糞中に 4.9～19.6% TAR が排泄され、糞を除く回収放射能は 1.8～3.5% TAR であった。

2. 急性毒性試験²⁾

シラフルオフェンを用いた急性毒性試験が実施された。結果を下表に示す。

急性毒性試験結果概要（原体）

| 試験の種類 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------|------------------------|-----------------------------|--------|---------------------------------|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | Wistar ラット 雌雄 各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 自発運動の低下、うずくまり姿勢、側腹部の収縮 死亡例なし |
| 経皮 | Wistar ラット 雌雄 各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状、死亡例なし |
| 吸入 | Wistar ラット 雌雄 各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 不規則呼吸 死亡例なし |
| | | >6.61 | >6.61 | |

急性遅発性神経毒性試験

白色レグホン種ニワトリ（一群雌 12 羽）を用いた強制経口（原体：0 及び 5,000 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油、21 日間隔で 2 回投与）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与群では 2 例が死亡し、非特異的な中毒症状が認められたが、神経毒性症状は認められず、病理組織学的検査においても異常は認められなかった。

本試験において、シラフルオフェンに遅発性神経毒性は認められなかった。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、シラフルオフェンは皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対して軽度の刺激性を有すると考えられた。

ピルブライト種モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。

3. 90 日間亜急性経口毒性試験²⁾

90 日間亜急性経口毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹、80 及び 400 ppm 投与群は一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与終了後、対照群、2,000 及び 10,000 ppm 投与群の雌雄各 10 匹は回復群とし、28 日間の回復期間を設けた。

本試験において、10,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量の増加が、同群雄で RBC 及び Ht の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：166 mg/kg 体重/日、雌：170 mg/kg 体重/日）であると考えられた。10,000 ppm 投与群雄で認められた RBC 及び Ht の減少は回復期間中に回復した。

4. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2012年2月9日付け）は、各種毒性試験結果から、「シラフルオフェン投与による影響は、主に肝臓（重量増加等）及び精巣（重量減少等）に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。」と結論し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の11.0 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数100で除した0.11 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。（急性参照用量は未設定）

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.11 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 1年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 11.0 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

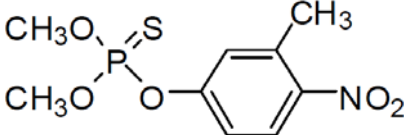
- 1) 環境省：28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 シラフルオフェン（2018年）（非公開）
- 2) 農薬評価書「シラフルオフェン」（第2版）（2012年2月 食品安全委員会）

フェニトロチオン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

有機リン系殺虫剤

| | | | | | |
|-----|--|-----|--------|---------|----------|
| 化学名 | O,O-ジメチル O-4-ニトロ-m-トルイル ホスホロチオエート | | | | |
| 分子式 | C ₉ H ₁₂ NO ₅ PS | 分子量 | 277.24 | CAS No. | 122-14-5 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構

フェニトロチオンは、有機リン系化合物に属する殺虫剤である。作用機構は昆虫体内に入った後、酵素の働きでオクソン体となり、コリンエステラーゼと結合することで酵素活性を低下させ、正常な神経伝達機能を阻害することにより殺虫効果を示すものと考えられている

3. 物理的・化学的性状¹⁾

| | | |
|------------------|--------------------------------|-----------|
| 蒸気圧 | 1.57×10 ⁻³ Pa (25℃) | |
| 溶解度 | 水 | 19.0 mg/L |
| | ヘキサン | 25 g/L |
| | イソプロパノール | 146 g/L |
| | その他の有機溶剤に易溶 | |
| オクタノール/水 分配係数 | log Pow=3.43 (20℃) | |

II. 28日間反復吸入毒性試験

1) 28日間反復吸入毒性試験(1979年)²⁾

フェニトロチオンの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ラット(一群雌雄各16匹)を用いた吸入ばく露(陰性対照群並びに低及び高濃度ばく露群:0.015及び0.062 mg/L)による28日間反復吸入毒性試験(2時間/日、6日/週)、及びSDラット(一群雌雄各24匹)を用いた吸入ばく露(陰性対照群並びに低及び高濃度ばく露群:0.002及び0.007 mg/L)による28日間反復吸入毒性試験(2時間/日、5日/週)が実施された。

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

28日間反復吸入毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| 0.062 mg/L 週6日間ばく露 | 赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性低下 | |
| 0.015 mg/L以上 週6日間ばく露 | 毒性所見なし | 赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性低下 卵巣の絶対・相対重量の減少 |
| 0.007 mg/L以下 週5日間ばく露 | 毒性所見なし | |

上記以外の特筆すべき点として、本試験のばく露時間はガイドラインの規定(6時間で週5日間もしくは4時間で週7日間)よりも短く、2時間ばく露である。

以上の結果から、ラットにおける28日間の吸入毒性試験の無毒性量(NOAEL)は、雄で0.015 mg/L、雌で0.007 mg/Lであると判断された。

2) 28日間反復吸入毒性試験(2003年)³⁾

フェニトロチオンの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。

Crj:CD(SD)ラット(一群雌雄各5匹)を用いた鼻部ばく露(陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群:目標濃度0、0.002、0.004及び0.008 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

径を次表に示す。

28 日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| | | | |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| ばく露群 | 0.002 mg/L | 0.004 mg/L | 0.008 mg/L |
| 平均ばく露濃度 (mg/L) | 0.002 | 0.0038 | 0.0074 |
| 空気力学的質量中位径 (MMAD, μm) | 2.25 | 3.04 | 2.20 |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、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、コリンエステラーゼ活性測定、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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 (0.0074) | ・赤血球のコリンエステラーゼ活性低下 | ・脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性低下 |
| 中間濃度 (0.0038) | ・毒性所見なし | ・毒性所見なし |
| 低濃度 (0.002) | ・毒性所見なし | ・毒性所見なし |

上記以外の特筆すべき点として、試験期間中に死亡は認められず、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、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、被験物質に起因する影響は認められなかった。JMPRの基準に従い、対照群に比べ20%以上の阻害を毒性影響と判断し、上記以外の中間及び高濃度で見られたコリンエステラーゼの変動は毒性変化とはしなかった。

以上の結果から、ラットにおける28日間の吸入毒性試験の無毒性量 (NOAEL) は、雌雄ともに0.0038 mg/Lであると判断された。

III. 気中濃度評価値

食品安全委員会で評価されている 1979 年の試験と、メーカーから提供された 2003 年の試験について比較検討した結果、GLP 及びガイドラインに準拠していることから 2003 年の試験を毒性評価に用いることが適切であると判断した。

ラットの 28 日間亜急性吸入毒性試験（2003 年）の NOAEL 0.0038 mg/L (3.8 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 6.79 µg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times \text{(1 日当たりのばく露時間/24 時間)} \times \text{(1 週間当たりのばく露日/7 日)} \\ &= 3.8 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間/24 時間} \times 5 \text{ 日/7 日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

① 吸収

a. 血中濃度推移

ラット（系統不明：一群雄 3 匹）に[mep-³²P]フェニトロチオン、又は Wistar ラット（一群雌雄各 7 匹）に[met-¹⁴C]フェニトロチオン（標識位置：メチル基の炭素）を、それぞれ 15 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは下表に示されている。

血中の放射能はいずれも 1～3 時間後に最大になり、以後速やかに減少した。

血中薬物動態学的パラメータ

| 標識体 | [mep- ³² P]フェニトロチオン | [met- ¹⁴ C]フェニトロチオン | |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| 投与量 (mg/kg 体重) | 15 | 15 | |
| 性別 | 雄 | 雄 | 雌 |
| T _{max} (hr) | 1 | 3 | 1 |
| C _{max} (μg/g) | 15.5 | 0.026 | 0.093 |
| T _{1/2} (hr) | 10.6 ¹⁾ | 4.7 ²⁾ | 4.94 ²⁾ |
| AUC ³⁾ | 365 | 1.15 | 0.855 |

1)：投与後 24 時間後から投与後 48 時間後のデータに基づいて算出

2)：T_{max} から投与後 24 時間までのデータに基づいて算出

3)：AUC の単位は[mep-³²P]フェニトロチオン標識体を用いた試験では「hr・μg/g」、[met-¹⁴C]フェニトロチオン標識体を用いた試験では「hr・μg/mL」

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験で得られた投与後 168 時間の尿における残存放射能から、フェニトロチオンの経口投与後の吸収率は少なくとも低用量雄で 92.6%、雌で 90.2%、高用量雄で 86.0%、雌で 91.8%と算出された。

② 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]フェニトロチオン（標識位置：フェニル基の炭素）を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後に[phe-¹⁴C]フェニトロチオンを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は次表に示されている。

経口投与したフェニトロチオンは投与後 168 時間に両用量とも 95%TAR 以上が尿糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。また低用量単回及び反復経口投与ではその大半（94%TAR 以上）が投与後 24 時間で速やかに排泄された。反復投与では若干尿中排泄が増えたが、雌雄及び投与量の違いによる尿・糞中排泄の割合の変化は認められなかった。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 単回経口 | | | | 反復経口 | |
|------|--------------|------|--------------|------|----------------|-----|
| | 1.5 mg/kg 体重 | | 150 mg/kg 体重 | | 1.5 mg/kg 体重/日 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 92.6 | 90.2 | 86.0 | 91.8 | 96.5 | 101 |
| 糞 | 6.8 | 7.2 | 8.6 | 5.6 | 3.0 | 1.9 |
| 総回収率 | 99.4 | 97.4 | 94.6 | 97.4 | 99.5 | 103 |

2. 急性毒性試験²⁾

フェニトロチオン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果を下表に示す。

急性毒性試験結果概要 (原体)

| 試験の種類 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------|-------------------------------------|-----------------------------|---------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | SD ラット ^a 雌雄各 8 匹 | 330 | 800 | 攣縮、振戦、運動失調、眼球突出、血涙、流涎、尿失禁 雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：392 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | SD ラット ^b 雌雄各 10 匹 | 660 | 1,050 | 自発運動減少、呼吸不規則、呼吸困難、運動失調、流涎、振戦、攣縮、眼球突出、立毛及び流涙 雄：346 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | Wistar ラット ^b 雌雄各 10 匹 | 415 | 860 | 自発運動減少、流涙、血涙、流涎、攣縮、尿失禁、呼吸困難、立毛、間代性痙攣 雄：333 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：666 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | SD ラット 雌雄各 10 匹 | 1,700 | 1,720 | 攣縮、縮腫、自発運動減少、失調性歩行、四肢の麻痺、呼吸不規則、呼吸困難、流涙、流涎、尿失禁及び眼球突出 雌雄：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経皮 | SD ラット 雌雄各 8 匹 | 890 | 1,200 | 攣縮、呼吸促迫、反射亢進、眼球突出、尿失禁、興奮 雌雄：625 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | SD ラット ^b 雌雄各 10 匹 | 2,700 | 約 5,000 | 自発運動減少、呼吸不規則、呼吸困難、運動失調、流涎、振戦、攣縮、眼球突出、立毛、流涙 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | Wistar ラット ^b 雌雄各 10 匹 | 1,260 | 1,910 | 眼瞼への血痕、呼吸微弱、間代性痙攣、体温降下 雄：523 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,481 mg/kg 体重以上で死亡例 |

| | | | | |
|-----------------|--------------------|-------------------------|--------|---|
| 吸入 ^b | SD ラット 雌雄各 8 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 立毛、流涎、尿失禁、流涙、振戦、攣縮、眼球突出、呼吸速迫及び呼吸困難、体重減少 雄：0.186 mg/L で死亡例 |
| | | >0.186 | >0.186 | |
| | SD ラット 雌雄各 10 匹 | >2.21 | >2.21 | 呼吸不規則、呼吸深大、鼻汁、攣縮、間欠性振戦、自発運動減少、流涎、流涙、尿失禁 雄のみ：興奮、強直性痙攣、歩行失調、軟便 雄：2.21 mg/L で死亡例 |

a : 10%Tween80 水溶液投与 b : コーン油溶解投与

急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、12.5（雄のみ）、50、200 及び 800（雌のみ）mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。結果は下表に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で振戦等の神経行動学的症状が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 12.5 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重未満であると考えられた。

急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|----------------|--|--|
| 800 mg/kg 体重 | | ・腹臥位、耳介反射低下、前肢握力低下 |
| 200 mg/kg 体重以上 | ・体重増加抑制 ・排便及び排尿減少、赤色流涎、伸筋伸展減少、後肢握力低下 | ・縮瞳、流涎、赤色流涎、痛覚反応低下（つま先及び尾）、視覚位置反応低下、受動姿勢延長、空中正向反射消失、後肢握力低下 |
| 50 mg/kg 体重以上 | ・腹臥位、振戦、立ち上がり減少、歩行不能、運動量減少、覚醒減少、縮瞳、流涎、痛覚反応低下（つま先及び尾）、受動姿勢延長、空中正向反射消失、前肢握力低下、体温低下 | ・振戦、立ち上がり減少、歩行失調、歩行不能、運動量減少、覚醒減少、体温低下 |
| 12.5 mg/kg 体重 | 毒性所見なし | |

/ : 適用なし

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚・吸入に対する感作性試験

① 眼・皮膚に対する刺激性試験（ウサギ）及び皮膚感作性試験（モルモット）

フェニトロチオン原体の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

フェニトロチオン原体の日本白色ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼及び皮膚に対して刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Landsteiner&Draize 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であると判断された。

② 吸入による感作性試験（モルモット）

Hartley モルモットを用いた吸入による感作性試験が実施された。試験期間を通じて、呼吸困難などの中毒症状は観察されなかった。フェニトロチオンは顕著な ChE 活性阻害を来す気中濃度において、吸入によるアレルギー性喘息惹起作用を有しないと考えられた。

3. 28 日間亜急性吸入毒性試験（マウス）²⁾

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた吸入（原体：0、0.015 及び 0.062 mg/L、1 日 2 時間・毎週 6 日間ばく露）ばく露及び ICR マウス（一群雌雄各 94 匹）を用いた（原体 0、0.002、0.007 mg/L、1 日 2 時間・毎週 5 日間ばく露）ばく露による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は下表に示されている。

本試験において、0.015 mg/L 以上ばく露群の雄で A/G 比低下が、0.062 mg/L ばく露群の雌で脳 ChE 活性阻害が認められたので、無毒性量は雄で 0.007 mg/L、雌で 0.015 mg/L であると考えられた。

28 日間亜急性吸入毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| 0.062 mg/L 毎週 6 日間ばく露 | ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) | ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) |
| 0.015 mg/L 以上 毎週 6 日間ばく露 | ・ A/G 比低下 | 毒性所見なし |
| 0.007 mg/L 以下 毎週 5 日間ばく露 | 毒性所見なし | |

4. 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）²⁾

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 150 ppm：平均検体摂取量は下表参照）投与による 6 ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。

6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 (ppm) | | 10 | 30 | 150 |
|-------------------------|---|------|------|------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.59 | 1.83 | 9.16 |
| | 雌 | 0.64 | 2.00 | 11.2 |

各投与群で認められた毒性所見は下表に示されている。

本試験において 150 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (1.83mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.64 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|
| 150 ppm | ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) | ・体重増加抑制 |
| 30 ppm 以上 | 30 ppm 以下 毒性所見なし | ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) |
| 10 ppm | | 毒性所見なし |

5. 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）²⁾

SD ラット（主群：一群雌雄各 12 匹、衛星群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、6、20、60 及び 200 ppm：検体摂取量は下表参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の検体摂取量

| 投与量 (ppm) | | 6 | 20 | 60 | 200 |
|-----------------------|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.30~0.58 | 1.00~1.97 | 3.05~5.88 | 10.6~18.5 |
| | 雌 | 0.38~0.59 | 1.27~1.99 | 3.96~5.96 | 14.9~20.7 |

各投与群で認められた毒性所見は次表に示されている。

肉眼的病理学及び神経病理学的検査結果並びにグリア線維性酸性蛋白質量に対する影響は認められなかった。

本試験において 60 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄：1.00~1.97 mg/kg 体重/日、雌：1.27~1.99 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

90日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|--|---|
| 200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 | <ul style="list-style-type: none"> ・前後肢握力の低下 ・摂餌量低下 |
| 60 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) |
| 20 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

6. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2014年6月3日付け）は、「各種毒性試験結果からフェニトロチオン投与による影響として、主にChE活性阻害が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遅発性神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。」と結論し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.49 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0049 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。（急性参照用量は未設定）

| | |
|--------------|-------------------|
| ADI | 0.0049 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 0.49 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

- 1) 農薬ハンドブック（2016年版）
- 2) 農薬・動物用医薬品評価書「フェニトロチオン」（2014年6月 食品安全委員会）
- 3) 環境省：28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 フェニトロチオン（2018年）（非公開）

フェノキサニル

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

殺菌剤（メラニン生合成阻害剤-脱水酵素）

| | | | | | |
|-----|---|-----|--------|---------|-------------|
| 化学名 | <i>N</i> -(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)プロピオンアミド | | | | |
| 分子式 | C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ | 分子量 | 329.23 | CAS No. | 115852-48-7 |
| 構造式 | | | | | |

2. 作用機構

フェノキサニルは、いもち病菌のメラニン生合成を阻害することにより殺菌効果を有する殺菌剤である。

3. 物理的・化学的性状

| | | | |
|-------|------------------------------|--------------|--|
| 外観・臭気 | 明白色粉末、無臭 | 土壌吸着係数 | K _{oc} = 450 - 700 (25°C) |
| 密度 | 1.2 g/cm ³ (20°C) | 蒸気圧 | 2.1 × 10 ⁻⁵ Pa (25°C) |
| 融点 | 69.0 - 71.5°C | オクタノール/水分配係数 | logP _{ow} = 3.53 (pH7.0 - 8.2, 25°C) |
| 沸点 | 240°Cで分解のため測定不能 | 水溶解度 | 3.07 × 10 ⁴ μg/L (pH6.8 - 7.8, 20°C) |

II. 28日間反復吸入毒性試験¹⁾

フェノキサニルの28日間反復吸入毒性試験の最終報告書¹⁾に基づき、試験結果の概要を以下のとおり整理した。

RccHanTM: WIST ラット（一群雌雄各5匹）を用いた鼻部ばく露（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度0.05、0.15及び0.50 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を次表に示す。

28日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.05 mg/L | 0.15 mg/L | 0.50 mg/L |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| 平均ばく露濃度 (mg/L) | 0.049 | 0.160 | 0.510 |
| 空気力学的質量中位径 (MMAD, μm) | 2.47 | 3.36 | 5.01 |

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

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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 (0.510) | 毒性所見なし | ・総コレステロール・リン脂質加 ・肝臓の絶対・相対重量の増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| 中間濃度 (0.160) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 低濃度 (0.049) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

以上のことから、無毒性量（NOAEL）は、雌の0.160 mg/Lであると判断した。

上記以外の特筆すべき点として、低及び高濃度群で好中球数の減少及び好塩基球数の有意な増加がみられたが、変化の程度が僅かで用量依存性の変化ではないことから毒性変化とはしなかった。高濃度群でナトリウムの有意な増加がみられたが、背景データの範囲内の変化であったことから毒性変化とはしなかった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び無機リンで見られた有意な変化は、濃度相関性の反応ではないことから、検体ばく露との関連性はないと判断した。雌の全濃度群でクレアチニンキナーゼが対照群と比較して有意に減少したが、対照群の値が検査施設における背景データよりも高値であった

ことによる影響と判断した。鼻腔において杯細胞の肥大が高濃度群の雌雄で認められたが、軽度で頻度も少ない事から、紛体（検体）ばく露に対する反応性変化と判断した。

以上の結果から、ラットにおける 28 日間の吸入毒性試験の無毒性量（NOEL）は、雌で 0.160 mg/L であると判断した。

III. 気中濃度評価値

ラットの 28 日間反復吸入毒性試験の NOEL 0.160 mg/L (160 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 286 μg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3\text{]} \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times \text{(1 日当たりのばく露時間/24 時間)} \times \text{(1 週間当たりのばく露日/7 日)} \\ &= 160 \text{ (mg/m}^3\text{)} \times 1/100 \times 6 \text{ 時間/24 時間} \times 5 \text{ 日/7 日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C-フェノキサニル（標識位置：フェニル環の炭素）を低用量（0.5 mg/kg 体重）または高用量（50 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中及び血漿中放射能濃度推移は下表に示されている。

単回投与後、¹⁴C-フェノキサニルの吸収は速やかであり、いずれの投与群においても血中及び血漿中の最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、1～6 時間であった。高用量群では低用量群に比べ、吸収にわずかな遅延が認められたが、各パラメータに顕著な性差及び投与量による差は認められなかった。また、血中からの放射能の減衰が血漿からの減衰に比べ、遅かったが、血球に分布した放射能の消長が比較的長いことがその原因であると考えられた。

血中及び血漿中放射能濃度推移

| 投与量 | | 低用量 | | 高用量 | | |
|---------------|------------------|---------------|------|------|------|------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 血中 | 性別 | | | | | |
| | T_{max} (hr) | 1 | 1 | 6 | 6 | |
| | C_{max} (µg/g) | 0.17 | 0.14 | 16.2 | 13.4 | |
| | $T_{1/2}$ (hr) | α 相：6～24 hr | 9.1 | 7.7 | 7.3 | 8.9 |
| β 相：24～168 hr | | 135 | 138 | 145 | 178 | |
| 血漿中 | T_{max} (hr) | 1 | 6 | 6 | 6 | |
| | C_{max} (µg/g) | 0.28 | 0.20 | 26.5 | 21.1 | |
| | $T_{1/2}$ (hr) | α 相：6～24 hr | 5.4 | 6.2 | 4.6 | 4.8 |
| | | β 相：24～168 hr | 42.3 | 42.2 | 43.7 | 50.0 |

② 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C-フェノキサニルを低用量または高用量で単回経口投与し、投与後 120 時間の尿及び糞について排泄試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中排泄率は、下表に示されている。

¹⁴C-フェノキサニル投与後、24 時間までに総投与放射能（TAR）の 30～39%が尿に、35～59%TAR が糞に排泄され、尿及び糞中の双方が主要な排泄経路であった。呼気中に排泄された放射能は、0.07～0.13%TAR であった。また、120 時間までには、尿、糞及び呼気（投与後 24 時間の測定値）中に合わせて 89.5～96.7%TAR が排泄された。

尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 低用量 | | | | 高用量 | | | |
|------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 性別 | | | | | | | | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 24 時間 | 30.4 | 59.0 | 32.4 | 48.4 | 38.3 | 41.9 | 38.7 | 35.1 |
| 投与後 120 時間 | 31.3* | 65.3 | 35.3* | 56.9 | 40.2* | 49.5 | 42.5* | 46.9 |

* : ケージ洗浄液を含む。

③ 胆汁中排泄

胆管カニューレションした SD ラット (一群雄 5 匹) に ¹⁴C-フェノキサニルを低用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を経時的に採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率ならびに消化管内容物中の排泄率は下表に示されている。

投与された ¹⁴C-フェノキサニルは投与後 48 時間までに 78.5%TAR が胆汁中に、13.1%TAR が尿中に排泄され、消化管からの吸収率は 92%以上であると推定された。また、フェノキサニルの糞への排泄のほとんどは胆汁経由であると考えられた。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率ならびに
消化管内容物中排泄率 (%TAR)

| 性別 | 胆汁 | 尿 | 糞 | 消化管内容物 |
|----|------|------|------|--------|
| 雄 | 78.5 | 13.1 | 0.48 | 0.14 |

2. 急性毒性試験²⁾

フェノキサニル原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果を下表に示す。

急性毒性試験結果概要 (原体)

| 投与経路 | 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|--------------------|-----------------------------|--------|--|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口* | SD ラット雌 雄各 5 匹 | >5,000 | 4,211 | 自発運動低下、鎮静、昏睡、眼瞼下垂、呼吸数減少、攣縮、被毛の汚れ (口周辺部、眼周辺部、外陰部)、赤色物の付着 (眼周囲部、鼻周囲部)、死亡 |
| | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 自発運動低下、鎮静、眼瞼下垂、呼吸数減少、攣縮 (雌のみ)、死亡例なし |
| 経皮 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |

| | | | | |
|----|---------------------------|-------------------------|-------|--|
| 吸入 | Fischer ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 鼻吻部の赤色付着物、鼻吻部被毛の汚れ、異常呼吸音、くしゃみ、呼吸緩徐、自発運動低下、閉眼及び振戦、死亡例なし |
| | | >5.18 | >5.18 | |

*：溶媒として 1% Tween80 水溶液を用いた。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。

3. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）²⁾

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は下表参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50 ppm | 200 ppm | 800 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.82 | 11.5 | 46.7 | 119 |
| | 雌 | 3.01 | 12.2 | 48.5 | 122 |

各投与群で認められた毒性所見は次表に示されている。

血液生化学的検査において、200 ppm 投与群の雌で ALP の減少が認められたが、同群においては関連する臓器に病理組織学的変化が認められないので、毒性変化ではないと考えられた。

臓器重量測定において、雌では 200 ppm 投与群で肝絶対及び比重量の増加、50 ppm 投与群で肝比重量の増加が認められたが、その他の試験の結果、50 ppm 以上の用量で 4 週間混餌投与によりミクロソーム酵素の誘導が認められ、また、同群においては血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査で異常が認められなかったため、これらの重量の変化は薬物代謝酵素誘導による適応と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で TG の減少、雌で T.Chol の増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.82 mg/kg 体重/日、雌：3.01 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|--|---|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少 ・ GGT、TP、Alb、Glob、カルシウム及びカリウム増加、クロール減少 ・ 副腎絶対及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ MCH 減少、PLT 増加 ・ 腎皮髄境界部石灰沈着 |
| 800 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝暗調化及び腫大 ・ び慢性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 減少 ・ GGT、TP 及び Glob 増加 ・ 肝暗調化及び腫大 ・ び慢性肝細胞肥大 |
| 200 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ T. Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 |
| 50 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

4. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2008年11月27日付け）は、「試験結果から、フェノキサニル投与による影響は主に肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。マウスを用いた発がん性試験では雄に肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。」と結論し、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.70 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。（急性参照用量は未設定）

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.007 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 0.70 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

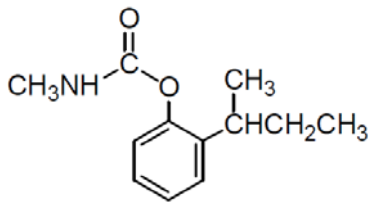
- 1) 環境省：28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 フェノキサニル（2018年）（非公開）
- 2) 農薬評価書「フェノキサニル」（2008年11月 食品安全委員会）

フェノブカルブ

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

カーバメート系殺虫剤

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|-----------|
| 化学名 | (RS)-2- <i>sec</i> -butylphenyl methylcarbamate | | | | |
| 分子式 | C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ | 分子量 | 207.3 | CAS No. | 3766-81-2 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構等

フェノブカルブはカーバメート系殺虫剤であり、コリンエステラーゼを阻害することにより殺虫効果を示す。本邦での初回登録は1968年である。

3. 物理的・化学的性状

| | | | |
|-------|------------------------------|--------------|--|
| 外観・臭気 | 白色固体、わずかな芳香臭 (23°C) | 蒸気圧 | 9.9 × 10 ⁻³ Pa (20°C) 8.5 × 10 ⁻² Pa (40°C) |
| 密度 | 1.1 g/cm ³ (20°C) | 土壌吸着係数 | K _{F_{OC}} ^{ads} = 150–220 (25°C) K _{F_{OC}} ^{ads} = 130–660 (20°C) |
| 融点 | 31.4°C | オクタノール/水分配係数 | logP _{OW} = 2.67 (25°C) |
| 沸点 | 240°Cで分解のため測定不能 | | |

II. 28日間反復吸入毒性試験¹⁾

フェノブカルブの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。

Cr1:CD(SD)ラット（一群雌雄各10匹）を用いた全身ばく露（陰性対照群並びに低、中間1、中間2及び高濃度ばく露群：目標濃度0.005、0.02、0.08及び0.320 mg/L）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。平均ばく露濃度、空気力学的質量中位径を次表に示す。

28日間反復吸入毒性試験（ラット）の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.005 mg/L | 0.02 mg/L | 0.08 mg/L | 0.32 mg/L |
|--------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 平均ばく露濃度 (mg/L) | 0.005 | 0.020 | 0.081 | 0.322 |
| 空気力学的質量中位径 (MMAD, μm) | 2.1 | 2.1 | 1.9 | 1.9 |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、尿検査、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値の測定、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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 (0.322) | <ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・体重増加抑制 ・グルコースの減少 ・脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性低下 ・肝臓、腎臓及び肺の重量の増加 ・肝細胞の中心性肥大（1/10例） | <ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・A/G比及びグルコースの減少 ・総コレステロール増加 ・リン脂質増加 ・脳のコリンエステラーゼ活性低下 ・肝臓及び卵巣の重量の増加 |
| 中間濃度1 (0.081) | <ul style="list-style-type: none"> ・グルコースの減少 ・脳のコリンエステラーゼ活性低下 | <ul style="list-style-type: none"> ・脳のコリンエステラーゼ活性低下 |
| 中間濃度2 (0.020) | <ul style="list-style-type: none"> ・グルコースの減少 ・脳のコリンエステラーゼ活性低下 | 毒性所見なし |
| 低濃度 (0.005) | <ul style="list-style-type: none"> ・グルコースの減少 ・脳のコリンエステラーゼ活性低下 | 毒性所見なし |

上記以外の特筆すべき点として、試験期間を通して被験物質に起因する死亡はなかった。

腎臓の好酸体の増加が全群で認められ、その程度はばく露濃度が高いほど強くなり、0.32 mg/L 群では全例が超重度であった。好酸性物については α 2 μ グロブリン免疫抗体染色において陽性が確認されたことから、本所見の本態は雄のラットのみの特有な α 2 μ グロブリン沈着の亢進像と判断された。さらにこの病変に伴って腎臓の変性が引き起こされるとされており、今回、腎臓重量の増加と好塩基性変化の増加ならびに顆粒状円柱の形成についてもこの α 2 μ グロブリン沈着に関連すると判断した。本変化はヒトを含む他の動物種には発生しないとされていることから、毒性所見とはしなかった。

以上の結果から、ラットにおける 28 日間の吸入毒性試験の無毒性量 (NOAEL) は、雄の 0.005 mg/L 未満と考えられた。

III. 気中濃度評価値

ラットの 28 日間反復吸入毒性試験において最低濃度 0.005 mg/L (5 mg/m³) においても検体ばく露の影響(グルコース並びに脳及び赤血球のコリンエステラーゼ活性値が低下)がみられ、無毒性量 (NOAEL) が設定できなかった。食品安全委員会の評価において、種差と個体差以外の不確実要因がある場合、農薬では 1 から 10 倍の範囲で適切な追加係数の設定が推奨されている。当該実験結果から、最小毒性量 (LOAEL、0.005 mg/L) と無毒性量 (NOAEL) の間に開きがある事が予測され、過去に例のない吸入経路による暴露であることから、不確実係数として最大の 10 を追加して、気中濃度評価値を算出することとした。

気中濃度評価値 : 1.25 μ g/m³

[計算式]

気中濃度評価値 = 反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m³] \times 1/100 (種差 \times 個体差)
 \times (1日当たりのばく露時間/24時間) \times (1週間あたりのばく露日/7日) \times 1/10 (追加の不確実係数)

= 5 (mg/m³) \times 1/100 \times 6時間/24時間 \times 7日/7日 \times 1/10

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雄各 3 匹) に[sec-¹⁴C]フェノブカルブ (標識位置: sec-ブチル基) を 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは次表に示されている。

T_{1/2} は二相性を示し、第二相の減衰半減期はおおむね血球の生理学的半減期と一致した。全血液中放射能の大部分は血球に分布していた。

全血中薬物動態学的パラメータ

| | |
|-----------------------------------|------|
| 投与量 (mg/kg 体重) | 20 |
| 性別 | 雄 |
| T _{max} (hr) | 0.5 |
| C _{max} (μg/g) | 12.6 |
| T _{1/2} (hr) [0.5~2hr] | 1.25 |
| T _{1/2} (hr) [4~1,080hr] | 248 |

② 吸収率

胆汁中排泄試験における尿中排泄率から、フェノブカルブの吸収率は少なくとも 88.7% と考えられた。

(2) 分布

Wistar ラット (一群雄各 3 匹) に[sec-¹⁴C]フェノブカルブを 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 1 日 1 回の頻度で 15 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

また、Wistar ラット (一群雄 3 匹及び一群妊娠雌 3 匹) に[sec-¹⁴C]フェノブカルブを 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 1 日 1 回の頻度で 15 日間反復経口投与し、全身オートラジオグラフィー分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は次表に示されている。

時間経過とともに残留放射能値は減少し、単回及び反復経口投与群の最終投与 96 時間後には血液に最高の放射能濃度が認められた。

全身オートラジオグラムにおいても、同様の傾向が認められた。妊娠雌では脂肪への分布及び投与初期に胎児への移行が若干認められたが、72 時間後には消失した。

反復投与群では、単回投与群より多くの臓器に残留放射能濃度の増加が認められ、増加の度合いは血液及び腎臓で顕著であった。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量 (mg/kg 体重) | 単回経口投与 | | 反復経口投与 (15回投与) |
|-------------------|---|---|--|
| | 1時間後 | 24時間後 | 最終投与 24時間後 |
| 20 | 胃(246)、血液(12.2)、 肝臓(10.9)、血球 *(10.8)、腎臓(8.65)、 腸 管(8.47)、下垂体 (2.81)、 肺(2.74)、血漿(2.73)、 その他(2.45以下) | 腎臓(4.13)、血液 (2.18)、 血球*(1.93)、肝臓 (1.57)、腸管(1.30)、下 垂体(0.69)、肺(0.68)、 脾臓(0.57)、血漿 (0.48)、 その他(0.47以下) | 血液(24.8)、腎臓(10.4)、 肝臓(4.53)、脾臓(4.48)、 下垂体(3.71)、肺(3.25)、 甲状腺(2.15)、血漿 (2.14)、その他(1.83以 下) |

*: 血球の残留放射能濃度は全血及びヘマトクリット値から計算された。

(3) 排泄

Wistar ラット (一群雄各3匹) に[sec-¹⁴C]フェノブカルブを 20 mg/kg 体重で単回若しくは反復経口投与し、尿、糞及び胆汁中への排泄試験が実施された。

単回投与群では、投与後 24 時間に糞及び尿中に 4.81 及び 75.3%TAR、投与後 72 時間では、7.28 及び 87.7%TAR が排泄され、主要排泄経路は尿中であった。

また、投与後 24 時間に胆汁中に 53.1%TAR、投与後 72 時間に 54.7%TAR が排泄され、胆汁へ排泄された代謝物の多くが再吸収され、尿中へ排泄されると考えられた。

反復投与群の最終投与 96 時間後に糞及び尿中に 16.6 及び 69.7%TAR が排泄された。

2. 急性毒性試験²⁾

フェノブカルブ原体の急性毒性試験が実施された。結果は次表に示されている。

急性毒性試験概要（原体）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|---------------------|-----------------------------|--------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口* | SD ラット 雌雄 各 5 匹 | 524 | 425 | 雌雄：自発運動量低下、うずくまり、横たわり姿勢、異常歩行、流涎、流涎及び間代性痙攣 雄：挙尾 雄：319 mg/kg 体重で死亡例 雌：414 mg/kg 体重で死亡例 |
| 経皮** | SD ラット 雌雄 各 10 匹 | >5,000 | >5,000 | 雄：尿失禁、流涎、軽度鼻血様汁 雌：軽度運動失調、筋弛緩、流涎、眼球突出 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例 |
| 吸入 | SD ラット 雌雄 各 10 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 雌雄：自発運動量低下、半閉眼、うずくまり、流涎、貧血症状、血様流涎、振戦、腹ばい、軽度呼吸困難 雄：鼻口周辺出血様痕、筋緊張低下、脾臓肥大、肺白色化、肺表面粗造 雌：血様流涎痕、鼻口周辺出血痕、腹部の汚れ、筋緊張低下、尿失禁、脾臓軽度肥大、肺表面粗造、肝小葉明瞭化及び肺白色化 雄：死亡例なし 雌：1,920 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | | >2.50 | >2.50 | |

*：溶媒はオリーブ油を用いた。

**：溶媒は不明。

急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、4、20 及び 100 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC・Na 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見は次表に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重以上投与群の雄で自発運動量の有意な低下、雌で活動数、立ち上がり回数の有意な低下等が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重と考えられた。

急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---------------|---|--|
| 100 mg/kg 体重 | <ul style="list-style-type: none"> 粘性流涎、流涙、眼球突出、全身性振戦、呼吸パターン変化 活動数低下*、立ち上がり回数低下、覚醒状態低下、振戦増加、攣縮、下顎線維束性攣縮、頭部後方振とう、頭部動揺、呼吸異常 正向反射遅延ないし協調性不十分、体温低下*、前肢握力低下*、後肢握力低下*、呼吸異常 | <ul style="list-style-type: none"> 粘性流涎、流涙、呼吸パターン変化、筋緊張低下 腹臥位、覚醒状態低下、攣縮、頭部後方振とう、呼吸異常 聴覚性驚愕反応低下、正向反射遅延ないし協調性不十分、後肢握力低下*、呼吸異常 |
| 20 mg/kg 体重以上 | <ul style="list-style-type: none"> 漿液性流涎、縮瞳 腹臥位、不安定動作、舌なめずり増加 疼痛無反応又は弱反応頻度増加、体温低下 自発運動量低下* | <ul style="list-style-type: none"> 過剰咀嚼 漿液性流涎、眼球突出、全身性振戦、縮瞳、低体温 活動数低下*、立ち上がり回数低下*、不安定動作、下顎線維束性攣縮、舌なめずり、振戦増加 接触無反応頻度増加、疼痛無反応又は弱反応頻度増加、体温低下* 自発運動量低下* |
| 4 mg/kg 体重 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

*：統計学的に有意差が認められた。

無印：統計学的に有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、感作性は陰性であった。

3. 90日間亜急性経口毒性試験²⁾

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、30、90、270、810及び1,620 ppm：平均検体摂取量は次表参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表に示されている。

90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 90 ppm | 270 ppm | 810 ppm | 1,620 ppm |
|-------------------------|---|--------|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.7 | 9.3 | 27.5 | 97 | 238 |
| | 雌 | 4.5 | 14.5 | 43.7 | 149 | 332 |

本試験において、270 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は90 ppm（雄：9.3 mg/kg 体重/日、雌：14.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|--------------------------------------|--------------------|
| 1,620 ppm | ・体重増加抑制 | ・体重増加抑制 ・肝細胞肥大* |
| 810 ppm以上 | ・胸腺絶対及び比重量減少 ・脾ヘモジデリン沈着* ・胸腺萎縮 | |
| 270 ppm以上 | ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大* | ・肝絶対及び比重量増加 |
| 90 ppm以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

*：統計処理は実施していないが検体投与の影響と考えられた。

4. 90日間亜急性神経毒性試験²⁾

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、100、300及び1,000 ppm：検体摂取量は次表参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 100 ppm | 300 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 6.9 | 21.1 | 69.6 |
| | 雌 | 7.8 | 23.4 | 77.6 |

1,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められた。

本試験において、1,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である1,000 ppm（69.6 mg/kg 体重/日）、雌で300 ppm（23.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。

5. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2013年9月9日付け）は、「各種毒性試験結果から、フェノブカルブ投与による影響は、主に神経系（ChE阻害、間代性痙攣、挙尾及び筋痙攣等）、血液（白血球減少）、体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加等）に認められた。急性神経毒性試験において、自発運動量低下、前後肢握力低下、活動低下等が認められたが、無毒性量が得られている。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた発生毒性試験の母動物で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で長期間検討された2年間慢性毒性試験で無毒性量が得られている。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性試験の4.1 mg/kg 体重/日であった。マウスを用いた発がん性試験は現行ガイドラインを充足しておらず、発がん性試験に供した動物種が1種類となったことから追加係数として3を適用することが妥当であると判断した。」と結論し、ラットを用いた2年間慢性毒性試験の4.1 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数300（種差：10、個体差：10、追加係数：3）で除した0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.013 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 4.1 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 300 |

<参考資料>

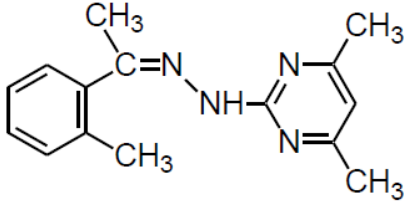
- 1) 環境省：28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 フェノブカルブ（2018年）（非公開）
- 2) 農薬・動物用医薬品評価書「フェノブカルブ」（2013年9月 食品安全委員会）

フェリムゾン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

殺菌剤

| | | | | | |
|-----|--|-----|--------|---------|------------|
| 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 | 254.34 | CAS No. | 89269-64-7 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構

フェリムゾンは殺菌剤であり、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。

3. 物理的・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 | logPow = 2.9 (25℃) |
| 融点 | 174℃ | 分配係数 | |
| 沸点 | 昇華するため測定不能 | 水溶解度 | 0.208 g/L (20℃) |

II. 28日間反復吸入毒性試験¹⁾

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（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度0.2、0.8及び2.00 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を次表に示す。

28日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.2 mg/L | 0.8 mg/L | 2.00 mg/L |
|-------------------------------|----------|----------|-----------|
| 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, μ m) | 3.3 | 3.0 | 3.8 |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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 (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 |

上記以外の特筆すべき点として、全群で気管分岐部に軽微な萎縮又は化生が認められたが、用量相関性がなく、対照群でも認められる変化であることから、毒性変化とはしなかった。

以上の結果から、ラットにおける28日間の吸入毒性試験の無毒性量（NOAEL）は雌雄とも0.218 mg/Lと考えられた。

III. 気中濃度評価値

ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.218 mg/L (218 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 389 μg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間当たりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 218 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pyr-¹⁴C]フェリムゾン（標識位置：ピリミジン環の 4、6 位の炭素）又は[hyd-¹⁴C]フェリムゾン（標識位置：ヒドラゾン結合の炭素）を低用量（5 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中及び血漿中薬物動態学的パラメータは次表に示されている。

全血中放射能濃度は、投与 15 分～2 時間後に極大値を示し、一旦減少した。その後上昇し、投与 24 時間後に最高値に達した後、緩やかに減少した。ただし、[pyr-¹⁴C]フェリムゾン投与群の雄では、投与 24 時間後の全血中濃度の上昇は認められなかった。血漿中放射能濃度は、[pyr-¹⁴C]フェリムゾン投与群における変化は、雌雄それぞれの全血中におけるパターンと近似していた。[hyd-¹⁴C]フェリムゾン投与群では、雌雄とも投与後 2 時間までは全血中濃度をやや上回ったが、48 時間後には全血の 1/3～1/4 まで減少した。

全血中及び血漿中薬物動態学的パラメータ

| パラメータ | | [pyr- ¹⁴ C]フェリムゾン | | [hyd- ¹⁴ C]フェリムゾン | |
|-------|--------------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 全血 | T _{max} (hr) | 1 | 24 | 24 | 24 |
| | C _{max} (µg/mL) | 0.95 | 0.38 | 0.90 | 1.05 |
| | T _{1/2} (hr) | 11 | 11 | 66 | 108 |
| | AUC (hr・µg/mL) | 11.0 | 10.8 | 38.5 | 37.7 |
| 血漿 | T _{max} (hr) | 1 | 0.25 | 2 | 24 |
| | C _{max} (µg/mL) | 1.19 | 0.56 | 1.09 | 0.79 |
| | T _{1/2} (hr) | 10 | 9 | 22 | 16 |
| | AUC (hr・µg/mL) | 12.2 | 12.7 | 22.1 | 24.5 |

② 吸収率

尿及び糞中排泄試験より得られた尿中排泄率から体内吸収率は、低用量単回投与群で少なくとも 42.1%、高用量単回投与群で少なくとも 53.9%と算出された。

(2) 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pyr-¹⁴C]フェリムゾン又は[hyd-¹⁴C]フェリムゾンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[pyr-¹⁴C]フェリムゾン又は[hyd-¹⁴C]フェリムゾンを低用量で単回経口投与して、全身オートラジオグラフィ（ARG）による分析が行われた。尿及び糞中排泄試験において、7 日間連続投与を行ったラットについても、臓器・組織中放射能濃度が測定された。

低用量単回投与群では、投与 15 分～2 時間後（血中濃度の極大時）に、ほとんどの臓器・組織中放射能濃度は最高値を示し、その後経時的に減少した。[pyr-¹⁴C]フェリムゾン投与群では、投与 7 日後にはすべての臓器・組織において 0.08 μg/g 以下に減少した。[hyd-¹⁴C]フェリムゾン投与群では、投与 14 日後で血液、肝臓及び脾臓に 0.12～0.35 μg/g 認められたが、他の臓器・組織では 0.07 μg/g 以下であった。これらの結果と全身 ARG による結果は同様の傾向を示した。投与 7 日後のオートラジオグラムには体内分布試験で測定した以外の臓器・組織に放射能の残留は認められなかった。

高用量単回投与群の投与 7 日後における各臓器・組織中放射能は、低用量と同じ傾向を示した。7 日間連続投与群においても、最終投与 7 日後の臓器・組織中放射能は、低用量単回投与群と同様の傾向を示し、各臓器・組織中の放射能濃度は単回投与 7 日後の 4～10 倍程度であった。

(3) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に、[pyr-¹⁴C]フェリムゾン又は[hyd-¹⁴C]フェリムゾンを、それぞれ低用量又は高用量（300 mg/kg 体重）で単回経口投与、若しくは低用量で 7 日間連続経口投与して排泄試験が実施された。

投与後（最終投与後）7 日間における尿及び糞中排泄率は次表に示されている。

いずれの投与群においても、投与後（最終投与後）7 日間で 95.5～98.7%TAR が尿中及び糞中に排泄され、その大部分（90%TAR 以上）が、低用量単回投与群では投与後 24 時間、高用量単回投与では投与後 72 時間以内に排泄された。尿中及び糞中排泄率における雌雄間の差は小さかった。尿中への排泄率は、用量にかかわらず[hyd-¹⁴C]フェリムゾンの方が高く、また標識部位にかかわらず高用量の方が高かった。呼気中の放射能は、[pyr-¹⁴C]フェリムゾン投与群にのみ約 1 %TAR 認められたが、[hyd-¹⁴C]フェリムゾン投与群ではほとんど認められなかった。

投与後（最終投与後）7 日間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

| 試料 | 低用量（単回投与） | | | | 高用量（単回投与） | | | | 低用量（7 日間連続投与） | | | |
|----|----------------------------------|------|----------------------------------|------|----------------------------------|------|----------------------------------|------|----------------------------------|------|----------------------------------|------|
| | [pyr- ¹⁴ C] フェリムゾン | | [hyd- ¹⁴ C] フェリムゾン | | [pyr- ¹⁴ C] フェリムゾン | | [hyd- ¹⁴ C] フェリムゾン | | [pyr- ¹⁴ C] フェリムゾン | | [hyd- ¹⁴ C] フェリムゾン | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 42.1 | 48.6 | 67.0 | 69.0 | 53.9 | 64.5 | 70.2 | 80.0 | 47.2 | 49.6 | 66.5 | 70.3 |
| 糞 | 56.0 | 47.6 | 31.0 | 28.5 | 44.8 | 31.1 | 25.3 | 16.6 | 51.0 | 45.9 | 31.8 | 26.9 |
| 計 | 98.1 | 96.2 | 98.0 | 97.5 | 98.7 | 95.6 | 95.5 | 96.6 | 98.2 | 95.5 | 98.3 | 97.2 |

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 3 匹）に、[pyr-¹⁴C]フェリムゾンを低用量で単回経口投与して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で胆汁中に 44.5%TAR が排泄された。

2. 急性毒性試験²⁾

フェリムゾン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は下表に示されている。

急性毒性試験概要（原体）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|------------------------|-----------------------------|--------|----------------------------|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | Wistar ラット 雌雄各 10 匹 | 725 | 642 | 自発運動減少、歩行異常、 筋肉弛緩 |
| 経皮 | Wistar ラット 雌雄各 10 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 浅呼吸、活動低下、被毛上 の白色物質、分泌亢進 |
| | | >3.8 | >3.8 | |

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フェリムゾンの日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して強度の刺激性が認められ、正常皮膚に対しては軽度の、擦過傷のある皮膚に対しては強度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。

3. 90 日間亜急性経口毒性試験²⁾

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000、4,000 及び 8,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は次表に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加が、雌で Ht 及び Hb 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：16.4 mg/kg 体重/日、雌：18.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|--|
| 8,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・飲水量減少 ・体型小型化 | <ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・飲水量減少 |
| 4,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Ht、Hb 減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・ALP 増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 減少 |
| 250 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

4. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2012年2月23日付け）は、「各種毒性試験結果から、フェリムゾン投与による影響は主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び血液（貧血）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、雌雄ラットで鼻腔扁平上皮癌の発生頻度増加が認められた。刺激性のある本剤の鼻粘膜に対する長期暴露により炎症性変化が誘発され、細胞が損傷、修復を繰り返し、持続的な細胞増殖の亢進及び化生へと進んだ結果と考えられた。各種メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、ラットにおいて認められた腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。」と結論し、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.94 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。（急性参照用量は未設定）

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.019 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 1.94 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

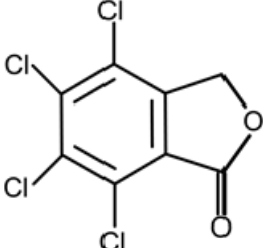
- 1) 環境省：28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 フェリムゾン（2018年）（非公開）
- 2) 農薬評価書「フェリムゾン」（第2版）（2012年2月 食品安全委員会）

フサライド

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

メラニン生合成阻害剤

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|------------|
| 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

フサライドはラクトン環を有する殺菌剤であり、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。

3. 物理的・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 | logPow = 3.17 (25℃) |
| 融点 | 212~213℃ | 分配係数 | |
| 沸点 | 386℃ (102 kPa) | 水溶解度 | 0.462 mg/L (20℃) |

II. 28日間反復吸入毒性試験¹⁾

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（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度0.2、1.0及び5.00 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を次表に示す。

28日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.2 mg/L | 1.0 mg/L | 5.00 mg/L |
|--------------------------|----------|----------|-----------|
| 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 |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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 ・ 肺及び気管支の絶対・相対重量の増加 ・ 肺泡沫状マクロファージ蓄積増加 ・ 気管支リンパ節の肥大 ・ 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 ・ 肺及び気管支の絶対・相対重量の増加 ・ 肺泡沫状マクロファージ蓄積増加 ・ 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 ・ 肺及び気管支の相対重量の増加 ・ 肺泡沫状マクロファージ蓄積増加 | 毒性所見なし |
| 低濃度 (0.21) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

上記以外の特筆すべき点として、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や骨髄の病理組織学的変化が認められなかったため、毒性学的意義は低いと判断した。全群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、毒性とは逆方向の変化であるため、毒性学的意義は低いと判断した。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、毒性変化とはしなかった。

以上の結果から、ラットにおける 28 日間の吸入毒性試験の無毒性量（NOEL）は、雄の 0.21 mg/L であると判断された。

III. 気中濃度評価値

ラットの 28 日間反復吸入毒性試験の NOEL 0.21 mg/L (210 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 350 µg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間当たりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 210 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 4 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 7 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

<代謝分解試験一覧表>

| 資料 No. | 試験の種類 | 供試動物等 | 試験項目・試験方法等 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 記載頁 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--------------|------------------|---|--|------------|-----|------------------|---|--------|------|---------|-----|--------------|-----|------------|-----|---|-------|------|--------------|-----|------------|-----|------------|-----|--|-----------|-----|-------------|-----|
| I-1 | 動物代謝 | ラット | <p>供試化合物： [1,3-¹⁴C]フサライド* (標識位置およびその選定理由は、この表の最後の<標識化合物一覧表>に記載。ただし、ラクトンの1位と3位の¹⁴C標識体混合物である)</p> <p>投与方法： 雄性ラットに単回経口投与 排泄試験；3.36 mg/kg 組織分布試験；8.77 mg/kg</p> <p>試料採取： 排泄試験；糞尿を投与後6、12および24時間、その後15日まで毎日採取。 組織分布試験；糞尿は投与後6、12、24、48および72時間に採取。組織は投与後3日目に採取。</p> <p>試験項目： 排泄率、組織・臓器中の放射能濃度、糞尿中の代謝物分析</p> | <p>・投与後1日で投与放射能の95.3%、投与後3日で97.8%が排泄され、排泄は速やかであった。主要排泄経路は尿であった。</p> <p>・組織内濃度は極めて低く、消化管内容物を除いて、腎臓 (26 ppb)、胸腺 (14 ppb)、肺 (10 ppb)、肝臓および脾臓 (9 ppb)、脂肪および筋肉 (7 ppb)であった。投与放射能に対する総残留量も0.24%と少量であった。</p> <p>・投与後0~48時間の糞尿中におけるフサライドおよび代謝物</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試料</th> <th>化合物</th> <th>投与量に対する割合 (%TAR)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">尿</td> <td>TCHMBA</td> <td>45.8</td> </tr> <tr> <td>5-TCMTP</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>3,4,5,6-TCPA</td> <td>8.5</td> </tr> <tr> <td>3,4,6-TCPA</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">糞</td> <td>フサライド</td> <td>20.7</td> </tr> <tr> <td>3,4,5,6-TCPA</td> <td>6.8</td> </tr> <tr> <td>3,4,6-TCPA</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>3,4,5-TCPA</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>4,6,7-TCP</td> <td>1.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>・ラットにおける主要代謝経路は、ラクトン環の開環および生成するアルコールのカルボン酸への酸化であった。</p> | 試料 | 化合物 | 投与量に対する割合 (%TAR) | 尿 | TCHMBA | 45.8 | 5-TCMTP | 2.0 | 3,4,5,6-TCPA | 8.5 | 3,4,6-TCPA | 0.3 | 糞 | フサライド | 20.7 | 3,4,5,6-TCPA | 6.8 | 3,4,6-TCPA | 0.2 | 3,4,5-TCPA | 0.1 | | 4,6,7-TCP | 1.3 | 呉羽化学 (1974) | 341 |
| 試料 | 化合物 | 投与量に対する割合 (%TAR) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿 | TCHMBA | 45.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 5-TCMTP | 2.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3,4,5,6-TCPA | 8.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3,4,6-TCPA | 0.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 糞 | フサライド | 20.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3,4,5,6-TCPA | 6.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3,4,6-TCPA | 0.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3,4,5-TCPA | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 4,6,7-TCP | 1.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 資料 No. | 試験の種類 | 供試動物植物等 | 試験項目・試験方法等 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 記載頁 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------|----------|--|--|-----------------|----------|--|--|--|----------|--|----------|--|--|---|---|---|---|-------|-------|-----|------|------|----------|----|----|----|----|-------------|------|------|------|------|-------------|------|----|------|------|---------|----|----|------|------|---------|-----|-------|------|------|-----------------|----|------|----|----|------|----------|--|--|--|--|-------|----------|-------------|---------|-----------------|----|-----|----|----|------|----|----|------|------|------|------|----|----|------|----|----|----|----|---|------|----|------|----|----|------|------|----|----|------|------|----|----|----|----|----|----|----|------|----|------|----|----|-----|------|----|----|------|----|---|------|----|----|------|----|----|------|----|----|------|----|------|----------|--|--|--|--|-------|----------|-------------|---------|-----------------|----|------|----|-------|------|----|----|------|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|---|------|----|----|----|----|------|------|----|----|------|----|----|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|------|----|----|----|----|---|------|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|-------------|-----|
| I-2 | 動物代謝 | ラット | <p>供試化合物： フサライド原体（非標識化合物）</p> <p>投与方法： 被験物質を飼料に 0.002、0.02、0.2 および 2.0%混合して雄ラットに 90 日間混餌投与した後、さらに 30 日間被験物質を含まない飼料で飼育（休業）。</p> <p>試料採取： 5 匹は投与 90 日後に屠殺し、屠殺前 24 時間の排泄物（尿・糞）および各組織・臓器を採取。残り 5 匹は休業 30 日後に屠殺し、同様に試料を採取。</p> <p>分析方法： 試料を抽出し GC 分析によりフサライドおよび代謝物（4, 6, 7-TCP、4, 5, 6-TCP、4, 7-DCP、3, 4, 5, 6-TCPA、5-TCMTP および 7-TCMTP）を測定。</p> <p>試験項目： 排泄物および組織・臓器中の濃度測定</p> | <p>・2%投与群における糞尿中濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">化合物</th> <th colspan="4">濃度 (ppm)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">90 日間投与後</th> <th colspan="2">30 日間休業後</th> </tr> <tr> <th></th> <th>糞</th> <th>尿</th> <th>糞</th> <th>尿</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フサライド</td> <td>28200</td> <td>194</td> <td>32.5</td> <td>13.9</td> </tr> <tr> <td>4, 7-DCP</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>4, 6, 7-TCP</td> <td>50.0</td> <td>1.95</td> <td>0.23</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>4, 5, 6-TCP</td> <td>35.0</td> <td>ND</td> <td>0.09</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>7-TCMTP</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.21</td> <td>0.06</td> </tr> <tr> <td>5-TCMTP</td> <td>141</td> <td>24.25</td> <td>4.45</td> <td>2.55</td> </tr> <tr> <td>3, 4, 5, 6-TCPA</td> <td>ND</td> <td>0.24</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND : not detected</p> <p>・2%投与群における 90 日間投与直後の組織・臓器中濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織臓器</th> <th colspan="5">濃度 (ppm)</th> </tr> <tr> <th>フサライド</th> <th>4, 7-DCP</th> <th>4, 6, 7-TCP</th> <th>5-TCMTP</th> <th>3, 4, 5, 6-TCPA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>1.5</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.15</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>0.08</td> <td>0.04</td> <td>0.02</td> <td>0.20</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>1.17</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>脳</td> <td>0.02</td> <td>ND</td> <td>0.02</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>腹腔脂肪</td> <td>3.51</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>1.30</td> <td>0.04</td> </tr> <tr> <td>脾臓</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>精巣</td> <td>0.73</td> <td>ND</td> <td>0.11</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>大腿筋</td> <td>0.49</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.20</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>0.88</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.25</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>心臓</td> <td>0.73</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.40</td> <td>ND</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND : not detected</p> <p>・2%投与群における 90 日間投与後、30 日間休業した後の組織・臓器中濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織臓器</th> <th colspan="5">濃度 (ppm)</th> </tr> <tr> <th>フサライド</th> <th>4, 7-DCP</th> <th>4, 6, 7-TCP</th> <th>5-TCMTP</th> <th>3, 4, 5, 6-TCPA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>0.03</td> <td>ND</td> <td>0.003</td> <td>0.01</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>0.01</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>0.73</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>脳</td> <td>0.03</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>腹腔脂肪</td> <td>0.21</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>0.05</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>脾臓</td> <td>0.14</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>精巣</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>大腿筋</td> <td>0.06</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>0.10</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> <tr> <td>心臓</td> <td>0.04</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> <td>ND</td> </tr> </tbody> </table> <p>ND : not detected</p> | 化合物 | 濃度 (ppm) | | | | 90 日間投与後 | | 30 日間休業後 | | | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | フサライド | 28200 | 194 | 32.5 | 13.9 | 4, 7-DCP | ND | ND | ND | ND | 4, 6, 7-TCP | 50.0 | 1.95 | 0.23 | 0.15 | 4, 5, 6-TCP | 35.0 | ND | 0.09 | 0.04 | 7-TCMTP | ND | ND | 0.21 | 0.06 | 5-TCMTP | 141 | 24.25 | 4.45 | 2.55 | 3, 4, 5, 6-TCPA | ND | 0.24 | ND | ND | 組織臓器 | 濃度 (ppm) | | | | | フサライド | 4, 7-DCP | 4, 6, 7-TCP | 5-TCMTP | 3, 4, 5, 6-TCPA | 血液 | 1.5 | ND | ND | 0.15 | ND | 肝臓 | 0.08 | 0.04 | 0.02 | 0.20 | ND | 腎臓 | 1.17 | ND | ND | ND | ND | 脳 | 0.02 | ND | 0.02 | ND | ND | 腹腔脂肪 | 3.51 | ND | ND | 1.30 | 0.04 | 脾臓 | ND | ND | ND | ND | ND | 精巣 | 0.73 | ND | 0.11 | ND | ND | 大腿筋 | 0.49 | ND | ND | 0.20 | ND | 肺 | 0.88 | ND | ND | 0.25 | ND | 心臓 | 0.73 | ND | ND | 0.40 | ND | 組織臓器 | 濃度 (ppm) | | | | | フサライド | 4, 7-DCP | 4, 6, 7-TCP | 5-TCMTP | 3, 4, 5, 6-TCPA | 血液 | 0.03 | ND | 0.003 | 0.01 | ND | 肝臓 | 0.01 | ND | ND | ND | ND | 腎臓 | 0.73 | ND | ND | ND | ND | 脳 | 0.03 | ND | ND | ND | ND | 腹腔脂肪 | 0.21 | ND | ND | 0.05 | ND | 脾臓 | 0.14 | ND | ND | ND | ND | 精巣 | ND | ND | ND | ND | ND | 大腿筋 | 0.06 | ND | ND | ND | ND | 肺 | 0.10 | ND | ND | ND | ND | 心臓 | 0.04 | ND | ND | ND | ND | 呉羽化学 (1972) | 348 |
| 化合物 | 濃度 (ppm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 90 日間投与後 | | 30 日間休業後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| フサライド | 28200 | 194 | 32.5 | 13.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4, 7-DCP | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4, 6, 7-TCP | 50.0 | 1.95 | 0.23 | 0.15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4, 5, 6-TCP | 35.0 | ND | 0.09 | 0.04 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7-TCMTP | ND | ND | 0.21 | 0.06 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5-TCMTP | 141 | 24.25 | 4.45 | 2.55 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3, 4, 5, 6-TCPA | ND | 0.24 | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 組織臓器 | 濃度 (ppm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | フサライド | 4, 7-DCP | 4, 6, 7-TCP | 5-TCMTP | 3, 4, 5, 6-TCPA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | 1.5 | ND | ND | 0.15 | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 0.08 | 0.04 | 0.02 | 0.20 | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 1.17 | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脳 | 0.02 | ND | 0.02 | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹腔脂肪 | 3.51 | ND | ND | 1.30 | 0.04 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脾臓 | ND | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精巣 | 0.73 | ND | 0.11 | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 大腿筋 | 0.49 | ND | ND | 0.20 | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肺 | 0.88 | ND | ND | 0.25 | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心臓 | 0.73 | ND | ND | 0.40 | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 組織臓器 | 濃度 (ppm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | フサライド | 4, 7-DCP | 4, 6, 7-TCP | 5-TCMTP | 3, 4, 5, 6-TCPA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | 0.03 | ND | 0.003 | 0.01 | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 0.01 | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 0.73 | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脳 | 0.03 | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹腔脂肪 | 0.21 | ND | ND | 0.05 | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脾臓 | 0.14 | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精巣 | ND | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 大腿筋 | 0.06 | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肺 | 0.10 | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心臓 | 0.04 | ND | ND | ND | ND | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 資料 No. | 試験の種類 | 供試動物等 | 試験項目・試験方法等 | 試験結果の概要 | 試験機関 (報告年) | 記載頁 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|------------|---------|--|---|------------|------------|--|-------|---------|----|------|------|----|------|------|-----|------|------|----|------|------|---|------|------|----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|----|------|------|---|------|------|----|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|-----|
| I-3 | 動物代謝 | ラット | <p>供試化合物： フライド原体 (非標識化合物)</p> <p>投与方法： 被験物質を飼料に 0.5、1.0 および 2.0% 混合して雄ラットに 90 日間混餌投与した後、さらに 60 日間被験物質を含まない飼料で飼育 (休薬)。</p> <p>試料採取： 投与後 15、30、60、90 日、および休薬後 7 および 60 日に各群 6 匹ずつ屠殺し、組織・臓器を採取。</p> <p>分析方法： 試料を抽出し GC 分析によりフライドおよび代謝物 (4, 6, 7-TCP、4, 7-DCP、3, 4, 5, 6-TCPA、5-TCMTP および 7-TCMTP) を測定。</p> <p>試験項目： 組織・臓器中の濃度測定</p> | <p>・組織・臓器におけるフサライドおよび代謝物の消長 組織・臓器中のフサライド濃度は、飼料中のフサライド濃度に比例した蓄積量で、投与後 15 日には平衡状態に達したが、休薬後 7 日には、ほとんどの臓器から消失した。主要な代謝物は 5-TCMTP であり、わずかに 3, 4, 5, 6-TCPA も検出された。</p> <p>・2% 投与群におけるフサライドおよび代謝物 5-TCMTP の平衡時平均濃度</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">組織・臓器</th> <th colspan="2">平均濃度 (ppm)</th> </tr> <tr> <th>フサライド</th> <th>5-TCMTP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>肝臓</td><td>0.58</td><td>0.37</td></tr> <tr><td>腎臓</td><td>2.50</td><td>1.49</td></tr> <tr><td>顎下腺</td><td>1.33</td><td>0.43</td></tr> <tr><td>心臓</td><td>1.17</td><td>0.37</td></tr> <tr><td>肺</td><td>2.45</td><td>0.59</td></tr> <tr><td>脾臓</td><td>1.14</td><td>0.26</td></tr> <tr><td>動脈血</td><td>2.07</td><td>0.31</td></tr> <tr><td>門脈血</td><td>2.01</td><td>0.23</td></tr> <tr><td>精巣</td><td>0.17</td><td>0.20</td></tr> <tr><td>脳</td><td>0.39</td><td>0.29</td></tr> <tr><td>筋肉</td><td>1.37</td><td>0.18</td></tr> <tr><td>皮下脂肪</td><td>2.73</td><td>0.50</td></tr> <tr><td>腹腔脂肪</td><td>2.35</td><td>0.90</td></tr> </tbody> </table> | 組織・臓器 | 平均濃度 (ppm) | | フサライド | 5-TCMTP | 肝臓 | 0.58 | 0.37 | 腎臓 | 2.50 | 1.49 | 顎下腺 | 1.33 | 0.43 | 心臓 | 1.17 | 0.37 | 肺 | 2.45 | 0.59 | 脾臓 | 1.14 | 0.26 | 動脈血 | 2.07 | 0.31 | 門脈血 | 2.01 | 0.23 | 精巣 | 0.17 | 0.20 | 脳 | 0.39 | 0.29 | 筋肉 | 1.37 | 0.18 | 皮下脂肪 | 2.73 | 0.50 | 腹腔脂肪 | 2.35 | 0.90 | 呉羽化学 (1977) | 355 |
| 組織・臓器 | 平均濃度 (ppm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | フサライド | 5-TCMTP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 0.58 | 0.37 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 2.50 | 1.49 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 顎下腺 | 1.33 | 0.43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心臓 | 1.17 | 0.37 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肺 | 2.45 | 0.59 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脾臓 | 1.14 | 0.26 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動脈血 | 2.07 | 0.31 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 門脈血 | 2.01 | 0.23 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精巣 | 0.17 | 0.20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脳 | 0.39 | 0.29 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋肉 | 1.37 | 0.18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮下脂肪 | 2.73 | 0.50 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹腔脂肪 | 2.35 | 0.90 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

2. 急性毒性試験²⁾

| 試験の種類・ 期間 | 供試動物 | 1群当り 供試数 | 投与方法 | LD ₅₀ 値 (mg/kg) |
|------------------------|-------|------------------|----------------------|---|
| 急性毒性 14日間観察 | ラット | 雌雄各5匹 | 経口 | 雌雄：>5,000 |
| 急性毒性 14日間観察 | ラット | 雌雄各10匹 | 経口 | 雌雄：>10,000 |
| 急性毒性 7日間観察 | ラット | 雌雄各10匹 | 経皮 | 雌雄：>10,000 |
| 急性毒性 14日間観察 | ラット | 雌雄各10匹 | 吸入 (4時間全身 ばく露) | LC ₅₀ 値 (mg/m ³) |
| | | | | 雌雄：>4,100 |
| 皮膚刺激性 3日間観察 | ウサギ | 雄6匹 | 皮膚貼付 | 刺激性なし |
| 眼刺激性 4日間観察 | ウサギ | 雄6匹 (洗眼群3匹) | 眼への適用 | 軽微な一次刺激性あり 洗眼により軽減 |
| 皮膚感作性 感作開始後 24日間 | モルモット | 雌20匹 (対照群10匹) | Maximization 法 | 皮膚感作性陰性 |
| 皮膚感作性 感作開始後 30日間 | モルモット | 雌20匹 (対照群10匹) | Buehler法 | 皮膚感作性陰性 |

3. 90日間亜急性経口毒性試験²⁾

検体：フサライド原体

供試動物：Fischer344系ラット、10～22週齢、1群雌雄各8ないし10匹

投与期間：3ヵ月間（92日間）

投与方法：検体を0、0.05%、0.5%、5%（0、50、500、5000 mg/kg/日相当^{a)}）の濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠；マウスを用いた急性毒性試験を実施した結果、10000 mg/kg を経口投与しても毒性が認められなかった。したがって、動物の栄養を考慮して最大5%の混入濃度を最高投与量とし、以下0.5%、0.05%の3濃度を設定した。

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観察した。

投与期間中に死亡した動物はなく、検体投与に関連すると思われる症状は観察されなかった。

体重変化；投与期間中週1回全動物の体重を測定した。

検体投与による体重への影響はみられなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週4回測定した。

摂餌量に検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；動物1匹当たりの総検体摂取量（g）を次表に示した。

| 性 | 0.05%投与群 | 0.5%投与群 | 5%投与群 |
|---|----------|---------|-------|
| 雌 | 0.41 | 4.19 | 42.3 |
| 雄 | 0.65 | 6.62 | 68.6 |

血液学的検査；投与終了時に5%投与群及び対照群の雌雄各5匹の尾血管から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度

検体投与による影響は認められなかった。

申請者注 a：報告書からは1日当たりの平均検体摂取量（mg/kg/日）を算出できなかったため、乾燥飼料中の検体濃度から投与量（摂取量）を換算する基準に基づいて概算値を算出した（ppmの値を10で除した値：Environmental Health Criteria, No. 104, 1990, P113）。

臓器重量；投与終了時に5%投与群及び対照群の雌雄各5匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓

変化が認められた項目を下表に示した。

| 臓器 | | 5%投与群 | |
|----|------|-------|-----|
| | | 雄 | 雌 |
| 肝 | 絶対重量 | 84 | 107 |
| | 対体重比 | 89 | 110 |

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの
個体別データが報告書に記載されていないため、統計検定は実施しなかった。

雄の肝臓の重量が対照群と比較してわずかに低値であった^り。
その他には検体投与の影響と考えられる臓器重量の変動はなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後、全動物について剖検を行った。
検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後、臓器重量を測定した動物について以下の病理標
本を作製し、検鏡した。

心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、胃、小腸、副腎、膀胱、子宮、卵
巣または精巣

検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

検体をラットに3ヵ月間にわたって、5%までの濃度で混入飼料を経口投与した結
果、投与期間中の動物の状態、体重の増加は対照群とほぼ同じであり、また投与終
了時における血液検査成績、剖検所見及び病理組織学的所見においても異常は認め
られなかった。

申請者注 b：肝臓重量の変化について

報告書には個体別データが記載されていないため、統計検定は実施しなかったが、報告
書における記載通り、5%投与群での肝臓重量の変化は軽微であり、病理組織学的変化
も認められず、さらに同用量で実施された資料1-2「フサライド原体のラットを用い
た亜急性毒性試験」(東北大学実施)においては当該変化は認められていないことから
検体投与による影響ではないと考えられた。

以上の結果から、ラットに対する飼料混入による3ヵ月間反復経口投与毒性試験において、フサライド原体の影響は認められなかった。従って無毒性量は、雌雄とも5%（5000mg/kg/日相当）と判断された。

申請者注c：無毒性量について

報告書からは1日当たりの平均検体摂取量（mg/kg/日）を算出できなかったため、乾燥飼料中の検体濃度から投与量（摂取量）を換算する基準に基づいて概算値を算出した（ppmの値を10で除した値：Environmental Health Criteria, No. 104, 1990, P113）。すなわち、0.05%は $500\text{ppm} \div 10 = 50\text{mg/kg/日}$ 、0.5%は $5000\text{ppm} \div 10 = 500\text{mg/kg/日}$ 、5%は $50000\text{ppm} \div 10 = 5000\text{mg/kg/日}$ と算出した。

4. 食品安全委員会の評価結果

本農薬に関する食品安全委員会による食品健康影響評価は実施中である。
（平成29年2月時点）

<参考資料>

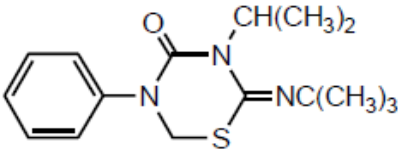
- 1) 環境省：28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 フサライド（2018年）（非公開）
- 2) 農薬抄録「フサライド」
（住友化学株式会社提供資料；本成績の所有権及び利用権は住友化学株式会社株式会社にある。）

ブプロフェジン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

殺虫剤（キチン生合成阻害剤）

| | | | | | |
|-----|--|-----|--------|---------|------------|
| 化学名 | 2- <i>tert</i> -ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-1,3,5-チアジアジナン-4-オン | | | | |
| 分子式 | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ OS | 分子量 | 305.44 | CAS No. | 69327-76-0 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構

ブプロフェジンは、チアジアジン環を有する殺虫剤であり、脱皮異常による殺幼虫作用及び産下卵の不孵化などの昆虫成長制御により殺虫活性を有する。

3. 物理的・化学的性状

| | | | |
|-------|------------------------------|------------------|---|
| 外観・臭気 | 類白色、刺激性硫黄臭 | 蒸気圧 | 4.2 × 10 ⁻⁵ Pa (20℃) |
| 密度 | 1.18 g/cm ³ (20℃) | 土壌吸着係数 | K _F ^{ads} _{0C} = 2,230 (25℃) |
| 融点 | 104.4 - 105.3℃ | オクタノール/ 水分配係数 | logP _{ow} = 4.80 |
| 沸点 | 267.6℃ | 水溶解度 | 3.87 × 10 ² μg/L (20℃) |

II. 28日間反復吸入毒性試験¹⁾

ブプロフェジンの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ラット（一群雌雄各5匹）を用いた鼻部ばく露（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度0.02、0.1及び0.5 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を次表に示す。

28日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.02 mg/L | 0.1 mg/L | 0.5 mg/L |
|--------------------------------------|-----------|----------|----------|
| 平均ばく露濃度 (mg/L) | 0.023 | 0.112 | 0.509 |
| 空気力学的質量中位径 (MMAD, μm) | 1.9 | 1.8 | 2.0 |

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

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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 (0.509) | ・副腎皮質肥大 | ・副腎の相対重量の増加 ・副腎皮質肥大 |
| 中間濃度 (0.112) | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 低濃度 (0.023) | 毒性影響なし | 毒性所見なし |

上記以外の特筆すべき点として、体表の各部位に赤色あるいは黄色の付着物が、雌の中間及び高濃度群に認められたが、検体ばく露の影響ではないと判断した。雌の中間濃度群で好中球の減少とリンパ球の増加が認められたが、いずれも濃度との関連性がない事より、検体ばく露の影響ではないと考えられた。雄で総タンパク及びグロブリンの有意な増加がみられたが、毒性学的意義は低いと判断した。高濃度群で肝臓重量の有意な増加が、中間濃度群の雄で肺の対脳重量比の減少が認められたが、濃度依存性ではなく、関連する他の検査項目での変化が認められなかったことから、毒性変化とはしなかった。高濃度群で肝臓重量の増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大がみられたが、生体異物ばく露に対する適応性変化であり、毒性変化とはしなかった。

以上の結果から、ラットにおける 28 日間の吸入毒性試験の無毒性量（NOAEL）は、雌雄とも 0.112 mg/L と判断された。

III. 気中濃度評価値算出結果

ラットの 28 日間反復吸入毒性試験の NOAEL 0.112 mg/L (112 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 200 µg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間当たりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 112 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

ラット 1

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雄 3～4 匹）に、¹⁴C-ブプロフェジン（標識位置：フェニル環の炭素）を 10 mg/kg 体重（低用量）又は 100 mg/kg 体重（高用量）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは下表に示されている。

ブプロフェジンは投与後速やかに吸収され、低用量及び高用量投与群ともに、血中濃度は投与 9 時間後に最高値に達し、以降は投与 24 時間後までは急速に、その後は緩やかに減衰する二相性の減衰が認められた。

薬物動態学的パラメータ

| 投与量 (mg/kg 体重) | 10 | 100 |
|-----------------------------------|------|------|
| T_{max} (hr) | 9 | 9 |
| C_{max} (μ g/g) | 1.16 | 13.8 |
| $T_{1/2}$ (hr) (分布相：投与後 9～24 hr) | 13 | 13 |
| $T_{1/2}$ (hr) (消失相：投与後 24～96 hr) | 60 | 60 |

b. 吸収率

排泄試験における胆汁中排泄率及び尿中排泄率の合計より、吸収率は 35.3～40.8%と算出された。

② 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

SD ラット（一群雄 2～3 匹）に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量又は高用量で単回経口投与、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C-ブプロフェジンを低用量又は高用量で単回経口投与、SD ラット（雄 5 匹）に ¹⁴C-ブプロフェジンを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は次表に示されている。

いずれの投与群においても、経口投与されたブプロフェジンは速やかに糞中及び尿中に排泄され、投与後 96 時間で 96% TAR が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、尿中への排泄は雄、糞中への排泄は雌の方が高い傾向にあった。

尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

| 試料 | 投与後 96 時間 | | 投与後 168 時間 (呼気のみ投与後 48 時間) | | | | 投与後 72 時間 |
|----|-------------|--------------|-------------------------------|------|--------------|------|--------------|
| | 10 mg/kg 体重 | 100 mg/kg 体重 | 10 mg/kg 体重 | | 100 mg/kg 体重 | | 100 mg/kg 体重 |
| | 雄 | 雄 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 |
| 尿 | 21.9 | 25.2 | 20.9 | 13.4 | 21.7 | 14.6 | 12.9 |
| 糞 | 74.0 | 70.5 | 72.8 | 79.2 | 72.8 | 85.1 | 79.0 |
| 呼気 | 0.21 | 0.21 | 0.40 | 0.08 | 0.18 | 0.10 | |

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄 2 匹) に、¹⁴C-ブプロフェジン¹を低用量で単回経口投与、同様に胆管カニューレを挿入した SD ラット (雌雄各 3 匹) に、¹⁴C-ブプロフェジン¹を低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

雄の SD ラットを用いた試験では、投与後 24 時間の胆汁中排泄は 31.7~38.4%TAR であった。雌雄の SD ラットを用いた試験では、投与後 24 時間の胆汁中排泄は雄で 29.8%TAR、雌で 38.2%TAR であり、尿中排泄は雄で 5.5%TAR、雌で 2.6%TAR、糞中排泄は雄で 34.0%TAR、雌で 19.0%TAR であった。

ラット 2

① 吸収率

胆汁中排泄試験における尿、胆汁、カーカス¹及びケージ洗浄液の合計から、投与後 24 時間における体内吸収率は 15.3~46.1%と算出された。

② 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジン¹を 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は次表に示されている。

体外への排泄は速やかで、投与 48 時間後までに尿及び糞中に約 95%TAR 排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。雄において、全排泄期間を通じて雌より多くの尿中排泄が認められた。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

投与後48時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 性別 | 雄 | 雌 |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 尿 | 18.7 | 10.7 |
| 糞 | 75.1 | 83.9 |
| ケージ洗浄液 ^a | 4.41 | 0.857 |
| 肝臓 ^a | 0.613 (9.71) | 0.603 (11.1) |
| 消化管及び内容物 ^a | 2.14 (18.1) | 2.13 (19.7) |
| 血漿 ^a | (1.98) | (1.86) |
| カーカス ^a | 0.918 | 1.52 |

^a: 投与 48 時間後に採取、() 内: 放射能濃度 (μg/g)

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 1 匹) に ¹⁴C-ブプロフェジンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間における胆汁中排泄率は下表に示されている。

消化管内に残存する放射能がと殺時の体内放射能の大部分を占めた。

投与後24時間における胆汁排泄率

| 性別 | 雄 | 雌 |
|-----------------------|------------|------------|
| 胆汁 | 28.3 | 13.3 |
| 尿 | 5.69 | 0.425 |
| 糞 | 7.55 | 3.30 |
| ケージ洗浄液 ^a | 1.71 | 0.556 |
| 消化管及び内容物 ^a | 27.7 (242) | 62.5 (511) |
| 血漿 ^a | (30.0) | (0.327) |
| カーカス ^a | 10.3 | 1.04 |

^a: 投与 24 時間後に採取、() 内: 放射能濃度 (μg/g)

2. 急性毒性試験²⁾

ブプロフェジン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果を下表に示す。

急性毒性試験結果概要（原体）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------------------|-----------------------|-----------------------------|--------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | Fischer ラット 雌雄各10匹 | 2,200 | 2,360 | 自発運動低下、流涙、軟便 死亡動物に十二指腸潰瘍（一部穿孔性潰瘍） 生存動物に十二指腸（穿孔部位）と肝の癒着 |
| 経口 | SD ラット 雌雄各10匹 | 1,640 | 2,020 | 自発運動低下、流涎、流涙、尿失禁、下痢、被毛汚染 死亡動物に十二指腸潰瘍（一部穿孔性潰瘍） |
| 経口 ³⁾ | SD ラット 雌雄各5匹 | >3,840 | >3,840 | 自発運動量減少、眼又は鼻の分泌物、肛門性器周囲の被毛汚染、振戦、流涙、軟便 雄：3,842 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし |
| | | 3,850 | 2,280 | 自発運動減少（頻回）及び消失、異常歩行、流涙、うずくまり姿勢、被毛の汚れ、下痢、軟便、腹臥位、横臥位、尿失禁、眼又は鼻の分泌物、眼球変色、粗毛、削瘦、低体温 死亡動物に十二指腸潰瘍、胃潰瘍 |
| 経皮 ¹⁾ | Fischer ラット 雌雄各10匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 ²⁾ | Fischer ラット 雌雄各10匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 肺に散在性暗赤色斑 雌1例死亡 |
| | | >4.57 | >4.57 | |

注) 溶媒として¹⁾は蒸留水、²⁾はホワイトカーボン、³⁾はコーン油、それ以外はオリーブ油が用いられた。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギ、NZW ウサギ及びHartley モルモットを用いた眼一次刺激性試験、NZW ウサギ及びHartley モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験が実施された。NZW ウサギの眼及びHartley モルモットの皮膚に対して軽度の刺激性が認められた以外は、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) 及び CBA マウスを用いた皮膚感作性試験 (局所リンパ節法) が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった。

3. 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ²⁾

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は下表参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 40 ppm | 200 ppm | 1,000 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.4 | 13.0 | 68.6 | 316 |
| | 雌 | 4.1 | 16.3 | 81.8 | 362 |

各投与群で認められた毒性所見は下表に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌では、投与期間を通じて体重増加抑制傾向がみられ、この変化は検体投与の影響と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄に Glu 減少が、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (3.4 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|--|
| 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ Ht、Hb、RBC 減少 ・ APTT 延長 ・ TG 減少 ・ T.Chol、PL 増加 ・ カルシウム、無機リン、TP 増加 ・ Alb、α1-及びβ-Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量、甲状腺絶対重量増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 下垂体前葉好塩基細胞の空胞化 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht 減少 ・ APTT 延長 ・ Glu、TG 減少 ・ T.Chol、PL 増加 ・ カルシウム、TP 増加 ・ Alb、α2-、α3-及びβ-Glob 増加 ・ 肝絶対重量、甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 甲状腺腫大 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 肝細胞核、核小体肥大 ・ 肝細胞巣状壊死 |

| | | |
|--------------|---|--|
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺比重量増加 ・甲状腺腫大 ・肝細胞核、核小体大型化 ・甲状腺濾胞上皮細胞の増生、丈の増加 ・下垂体前葉好塩基細胞の増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・$\alpha 1$-及びβ-Glob 増加 ・肝比重量増加 ・甲状腺濾胞上皮細胞の増生、丈の増加 |
| 200 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・Glu 減少 | 200 ppm 以下 |
| 40 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

4. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2016年10月11日付け）は、「各種毒性試験結果から、ブプロフェジン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び甲状腺（重量増加、ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。」と結論し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.90 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。また、ブプロフェジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験の50 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.009 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 0.90 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

| | |
|----------------|---------------|
| ARfD | 0.5 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料①) | 亜急性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 90 日 |
| (投与方法) | カプセル経口 |
| (ARfD 設定根拠資料②) | 発生毒性試験 |
| (動物種) | ウサギ |
| (期間) | 妊娠 6～19 日 |
| (投与方法) | 強制経口 |
| (無毒性量) | 50 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

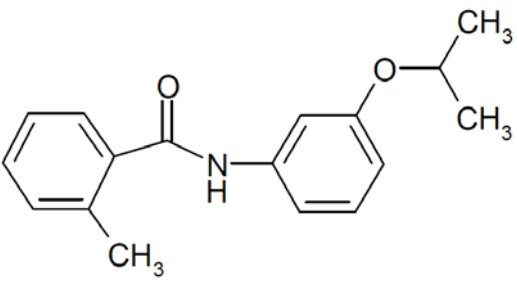
- 1) 環境省：28 日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 ブプロフェジン (2018 年) (非公開)
- 2) 農薬評価書「ブプロフェジン」(第 3 版) (2016 年 10 月 食品安全委員会)

メプロニル

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

酸アミド系殺菌剤

| | | | | | |
|-----|--|-----|-------|---------|------------|
| 化学名 | 3'-イソプロポキシ- <i>o</i> -トルアニリド | | | | |
| 分子式 | C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ | 分子量 | 269.4 | CAS No. | 55814-41-0 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構

メプロニルは、酸アミド系の殺菌剤であり、本邦での初回登録は1981年である。

3. 物理的・化学的性状

| | | | |
|-------|-------------------------------------|------------------|-------------------------------------|
| 外観・臭気 | 白色粉末、無臭 | 蒸気圧 | 2.23×10 ⁻⁵ Pa (25℃) |
| 密度 | 1.134 g/cm ³ (20℃) | 土壌吸着係数 | K _{oc} = 371-891 (25℃) |
| 融点 | 91.4℃ | オクタノール/ 水分配係数 | logP _{ow} = 3.66 (20℃、pH7) |
| 沸点 | 276.5℃ (3,990 Pa) 360℃付近で分解 (常圧) | 水溶解度 | 8.23×10 ³ μg/L (20℃) |

II. 28日間反復吸入毒性試験¹⁾

メプロニルの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。

Cr1:CD[®](SD)ラット（一群雌雄各5匹）を用いた鼻部ばく露（陰性対照群並びに低、中間及び高濃度ばく露群：目標濃度0.2、0.6及び2.00 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を次表に示す。

28日間反復吸入毒性試験(ラット)の平均ばく露濃度

| ばく露群 | 0.2 mg/L | 0.6 mg/L | 2.00 mg/L |
|-------------------------------|----------|----------|-----------|
| 平均ばく露濃度 (mg/L) | 0.209 | 0.617 | 2.25 |
| 空気力学的質量中位径 (MMAD, μ m) | 2.03 | 1.80 | 1.55 |

検討項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、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。

各ばく露群において認められた毒性所見は次表のとおりである。

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 (2.25) | <ul style="list-style-type: none">・流涎（3/5例）、喘ぎ呼吸及び乾性ラッセル音（1/5例）・体重増加抑制・摂餌量減少・肺及び気管支の相対重量の増加 | <ul style="list-style-type: none">・流涎（4/5例）・体重増加抑制 |
| 中間濃度 (0.617) | 影響なし | 影響なし |
| 低濃度 (0.209) | 影響なし | 影響なし |

上記以外の特筆すべき点として、全群で鼻甲介粘液細胞の過形成が認められたが、用量依存性の変化ではないことから吸入ばく露に対する適応性変化であり、毒性学的意義は低いと判断した。

以上の結果から、ラットにおける28日間の吸入毒性試験の無毒性量（NOAEL）は雌雄とも0.617 mg/Lと判断された。

III. 気中濃度評価値

ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.617 mg/L (617 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 1102 μg/m³

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量 [mg/m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \\ &\quad \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間当たりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 617 \text{ (mg/m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

IV. 参考資料

1. 動物体内運命試験²⁾

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[ani-¹⁴C]メプロニル（標識位置：アニリン環の炭素）を 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。血漿中放射能濃度推移は下表に示されている。

メプロニルは速やかに吸収され、血漿中放射能は雄で 0.5 時間後、雌で 0.25 時間後に C_{max} に達した。投与直後の短時間に速やかな減少がみられ、続いて比較的長い時間に緩慢な減少がみられたことから、二相性があると考えられた。α相の $T_{1/2}$ は雄で 1.17 時間、雌で 0.83 時間であった。性差は認められなかった。

血漿中放射能濃度推移

| 投与量 | 5 mg/kg 体重/日 | |
|------------------|--------------|------|
| | 雄 | 雌 |
| T_{max} (hr) | 0.5 | 0.25 |
| C_{max} (µg/L) | 2.08 | 1.80 |
| $T_{1/2}$ (hr) | 1.17 | 0.83 |

② 吸収率

尿中排泄試験より得られた投与後 24 及び 96 時間の尿中排泄率が 72.4~76.8% TAR であったことから、吸収率は概ね 70%以上であると考えられた。

(2) 分布

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に、[ani-¹⁴C]メプロニルを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は次表に示されている。

投与 15 分及び 1 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は、胃、腎臓、肝臓、小腸等で高く、小腸を除いて経時的に減少する傾向が認められた。

主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量 | 性別 | 投与 15 分後 | 投与 1 時間後 |
|------------|----|--|--|
| 5 mg/kg 体重 | 雄 | 胃 (67.5)、腎臓 (27.2)、 肝臓 (26.3)、小腸 (7.01)、 血漿 (5.12)、血液 (3.23) | 胃 (52.5)、小腸 (9.86)、 肝臓 (5.29)、腎臓 (3.76)、 血漿 (0.69)、血液 (0.43) |

(3) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[ani-¹⁴C]メプロニルを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は次表に示されている。

雌雄いずれにおいても投与放射能の大部分が投与後 24 時間で排泄され、投与後 96 時間でほぼ完全に尿又は糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。

尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 試料 | | 雄 | 雌 |
|--------------|---|------|------|
| 投与後 24 時間 | 尿 | 72.4 | 73.3 |
| | 糞 | 19.1 | 12.8 |
| 投与後 96 時間 | 尿 | 75.6 | 76.8 |
| | 糞 | 21.7 | 16.1 |

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[ani-¹⁴C]メプロニルを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 6 及び 48 時間の胆汁中排泄率は次表に示されている。

胆汁中へは 48 時間までに雄での 69.9%TAR、雌で 52.8%TAR が排泄され、優位な排泄経路であることが示唆された。

投与後 6 及び 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

| 試料 | | 雄 | 雌 |
|-----|-----------|------|------|
| 胆汁中 | 投与後 6 時間 | 42.9 | 35.5 |
| | 投与後 48 時間 | 69.9 | 52.8 |

2. 急性毒性試験²⁾

メプロニル原体のラットを用いた経口、経皮、吸入投与による急性毒性試験が実施された。結果は次表に示されている。

急性毒性試験概要（原体）

| 試験の種類 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------|-------------------------|-----------------------------|---------|----------------|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | SD ラット 雌雄 各 10 匹 | >10,000 | >10,000 | 症状及び死亡例なし |
| | Wistar ラット 雌雄 各 10 匹 | >10,000 | >10,000 | 軽度の立毛 死亡例なし |
| 経皮 | SD ラット 雌雄 各 10 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| | Wistar ラット 雌雄 各 10 匹 | >10,000 | >10,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 | Wistar ラット 雌雄 各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 症状及び死亡例なし |
| | | >1.32 | >1.32 | |

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼刺激性及び皮膚刺激性試験は認められなかった。

Pirbright-white モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。

3. 90 日間亜急性経口毒性試験²⁾

90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、2,500 及び 12,500 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、12,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、同群の雌及び 2,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm（43 mg/kg 体重/日）、雌で 2,500 ppm（270 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

28 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、500、5,000 及び 15,000 ppm）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、15,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒性量は雄で 5,000 ppm（445 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 15,000 ppm（1,360 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。

4. 食品安全委員会の評価結果²⁾

食品安全委員会（2009年12月17日付け）は、「各種毒性試験結果から、メプロニル投与による影響は、主に体重増加量及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。」と結論し、各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。（急性参照用量は未設定）

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.05 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | カプセル経口投与 |
| (無毒性量) | 5 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考資料>

- 1) 環境省：28日間反復吸入毒性試験に関する評価資料 メプロニル（2018年）（非公開）
- 2) 農薬評価書「メプロニル」（2009年12月 食品安全委員会）

(参考資料 7) 気中濃度評価値とばく露濃度 (シミュレーション値) の比較によるリスク評価

本農薬のばく露濃度 (シミュレーション値) (以下、ばく露濃度) に関するパラメーター (表 1) から、圃場の縁から距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (図 1、2) と 1 時間の平均ばく露濃度 (表 2、3) 及び各距離における散布中の平均ばく露濃度 (表 4) を求めた。なお、各パラメーターは、農薬抄録及び農薬登録情報提供システム (独) 農林水産消費安全技術センター) より得た。

- ・散布開始からの経過時間について
短期間のばく露濃度 (図 1、表 2) については、散布当日を 0 日目、散布時刻 (仮定) の午前 4 時を 0 時間とし、散布開始から 1 時間ごとの平均ばく露濃度を求めた。

- ・長期ばく露の算出時刻について
長期のばく露濃度 (図 2、表 3) については、散布当日を 0 日目、散布時刻 (仮定) の午前 4 時を 0 時間とし、翌日以降は午後 12 時から 13 時の 1 時間の平均ばく露濃度を求めた。

- | | |
|----|------------|
| 1 | エトフェンプロックス |
| 2 | クロチアニジン |
| 3 | クロマフェノジド |
| 4 | ジノテフラン |
| 5 | シラフルオフェン |
| 6 | フェニトロチオン |
| 7 | フェノキサニル |
| 8 | フェノブカルブ |
| 9 | フェリムジン |
| 10 | フサライド |
| 11 | ブプロフェジン |
| 12 | メプロニル |

1 エトフェンプロックス

(1) 気中濃度評価値¹⁾

ラットの90日間亜急性吸入毒性試験のNOAEL 0.21 mg/L (210 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 450 µg/m³ (0.450 mg/m³)

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 210 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 6 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

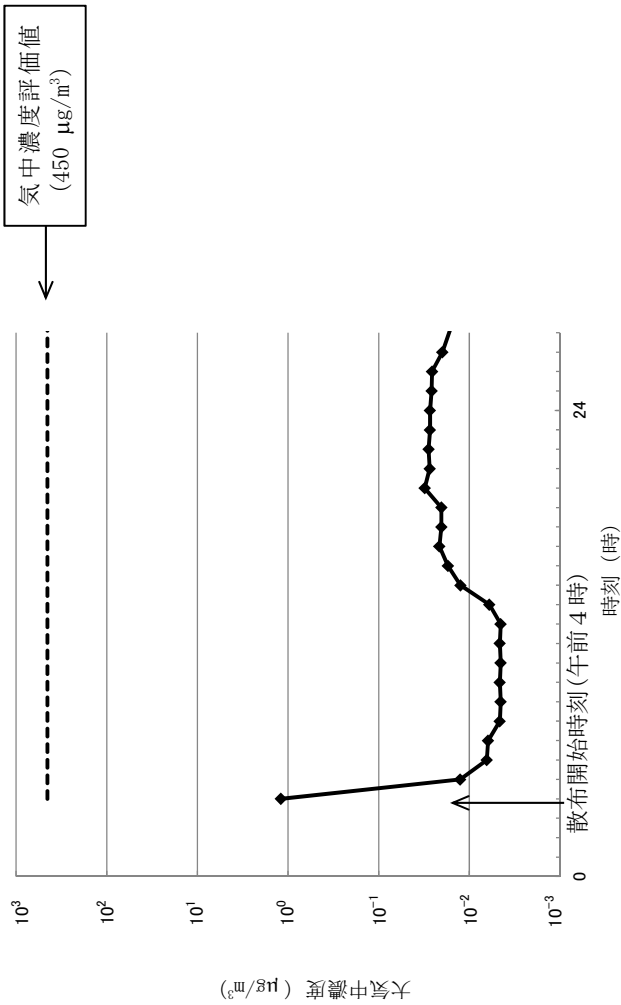


表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|---------|--|
| 剤型 | マイクロカプセル剤 |
| 分子量 | 376.5 |
| logKow | 7.47 (25°C) |
| 沸点 | 460.6 (°C) |
| 融点 | 178.6 (°C) |
| 蒸気圧 | 2.79×10^{-5} Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 4.08×10^{-3} mg/L (25°C) |
| ヘンリー一定数 | 2.29×10^{-3} Pa·m ³ /mole (25°C) |

図 1 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 2 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間(時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (μg/m ³) | 1.20 | 1.26×10^{-2} | 6.42×10^{-3} | 6.22×10^{-3} | 4.56×10^{-3} | 4.48×10^{-3} | 4.61×10^{-3} | 4.48×10^{-3} | 4.55×10^{-3} | 4.48×10^{-3} | 6.03×10^{-3} | 1.25×10^{-2} |
| | 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
| | 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| | 1.72×10^{-2} | 2.14×10^{-2} | 2.03×10^{-2} | 2.03×10^{-2} | 3.10×10^{-2} | 2.73×10^{-2} | 2.81×10^{-2} | 2.71×10^{-2} | 2.71×10^{-2} | 2.60×10^{-2} | 2.57×10^{-2} | 1.98×10^{-2} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

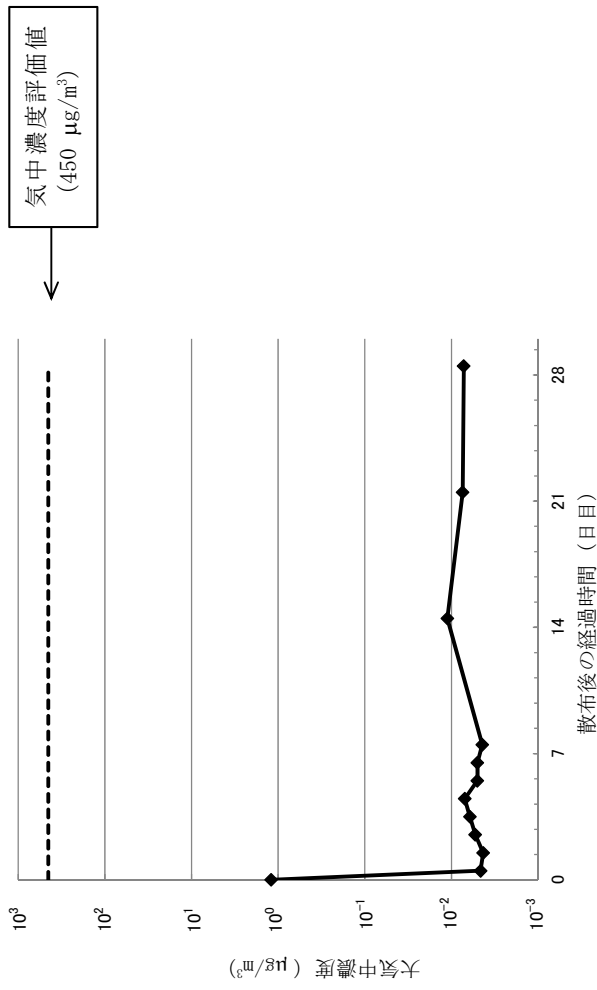


図2 距離20～30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注: ただし、0日の値については散布中 (4～5時) の濃度も表示している。

表3 距離20～30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 濃度 (μg/m³) | 4.55 × 10 ⁻³ | 4.33 × 10 ⁻³ | 5.34 × 10 ⁻³ | 6.08 × 10 ⁻³ | 7.00 × 10 ⁻³ | 4.99 × 10 ⁻³ | 4.97 × 10 ⁻³ | 4.38 × 10 ⁻³ | 1.11 × 10 ⁻³ | 7.41 × 10 ⁻³ | 7.21 × 10 ⁻³ |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたエトフエンプロックスの20～30 mの最大気中濃度は散布中の1.20 µg/m³であり（表2、3）、気中濃度評価値の450 µg/m³を全期間で下回ることを確認した。

従って、エトフエンプロックスの無人へりによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表4 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 (µg/m ³) |
|--------|-------------------------|
| 0～10 | 1.70 |
| 10～20 | 1.40 |
| 20～30 | 1.20 |
| 30～40 | 1.09 |
| 40～50 | 1.03 |
| 90～100 | 0.88 |

1) (参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 エトフエンプロックス

2 クロチアニジン

(1) 気中濃度評価値¹⁾

ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.105 mg/L (105 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を下式により算出した。

気中濃度評価値 : 188 µg/m³ (0.188 mg/m³)

[計算式]

気中濃度評価値

$$= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日あたりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ = 105 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

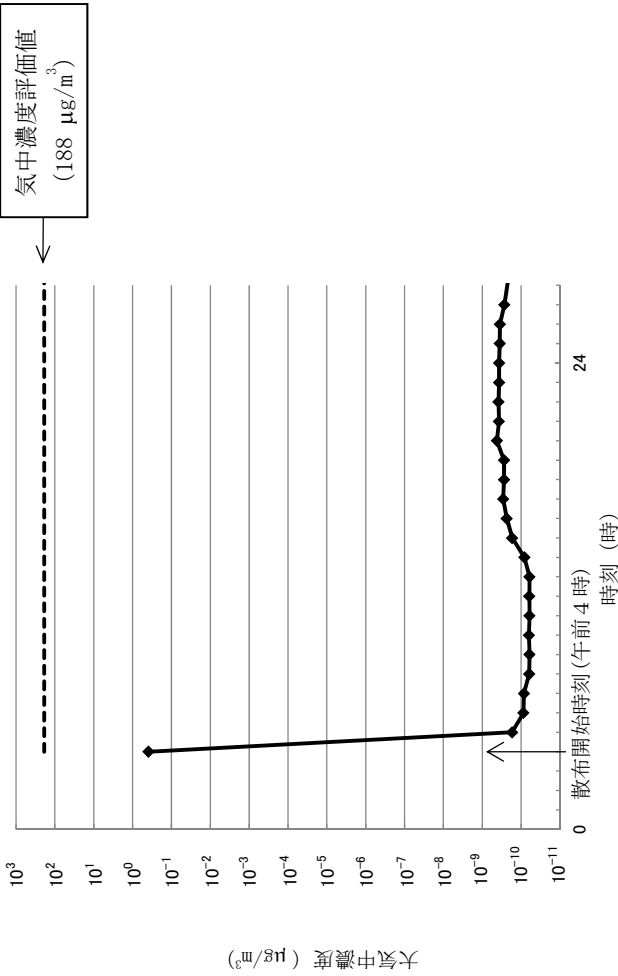


表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|--------|---|
| 剤型 | 水和剤 |
| 分子量 | 249.7 |
| logKow | 0.64 (25°C) |
| 沸点 | 363.9 (°C) |
| 融点 | 146.5 (°C) |
| 蒸気圧 | 4.82×10^{-4} Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 6.00×10^3 mg/L(25°C) |
| ヘンリー定数 | 9.33×10^{-11} Pa·m ³ /mole (25°C) |

図 1 距離 20～30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 2 距離 20～30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4～5 時 | 5～6 時 | 6～7 時 | 7～8 時 | 8～9 時 | 9～10 時 | 10～11 時 | 11～12 時 | 12～13 時 | 13～14 時 | 14～15 時 | 15～16 時 |
|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 散布開始からの経過時間 (時間) | 散布中 (0～1) | 1～2 | 2～3 | 3～4 | 4～5 | 5～6 | 6～7 | 7～8 | 8～9 | 9～10 | 10～11 | 11～12 |
| 濃度 (μg/m ³) | 0.394 | 1.71×10^{-10} | 8.71×10^{-11} | 8.44×10^{-11} | 6.19×10^{-11} | 6.09×10^{-11} | 6.26×10^{-11} | 6.09×10^{-11} | 6.17×10^{-11} | 6.09×10^{-11} | 8.19×10^{-11} | 1.70×10^{-10} |
| | 16～17 時 | 17～18 時 | 18～19 時 | 19～20 時 | 20～21 時 | 21～22 時 | 22～23 時 | 23～24 時 | 24～1 時 | 1～2 時 | 2～3 時 | 3～4 時 |
| | 12～13 | 13～14 | 14～15 | 15～16 | 16～17 | 17～18 | 18～19 | 19～20 | 20～21 | 21～22 | 22～23 | 23～24 |
| | 2.34×10^{-10} | 2.90×10^{-10} | 2.75×10^{-10} | 2.75×10^{-10} | 4.21×10^{-10} | 3.71×10^{-10} | 3.82×10^{-10} | 3.68×10^{-10} | 3.68×10^{-10} | 3.55×10^{-10} | 3.51×10^{-10} | 2.70×10^{-10} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

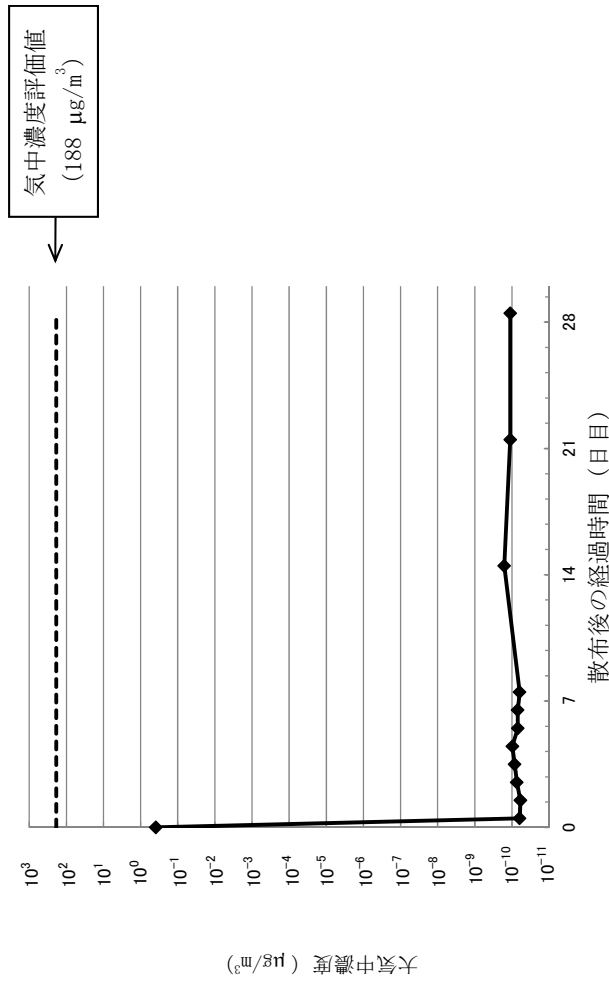


図2 距離20～30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注: ただし、0日の値については散布中 (4～5時) の濃度も表示している。

表3 距離20～30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 濃度 (μg/m³) | 6.17×10 ⁻¹¹ | 5.91×10 ⁻¹¹ | 7.34×10 ⁻¹¹ | 8.39×10 ⁻¹¹ | 9.69×10 ⁻¹¹ | 6.94×10 ⁻¹¹ | 6.95×10 ⁻¹¹ | 6.17×10 ⁻¹¹ | 1.60×10 ⁻¹⁰ | 1.11×10 ⁻¹⁰ | 1.11×10 ⁻¹⁰ |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたクロチアニジンの20～30 mの最大気中濃度は散布中の0.39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり(表2、3)、気中濃度評価値の188 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を全期間で下回ることを確認した。

従って、クロチアニジンの無人ヘリによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表4 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|--------|---------------------------------|
| 0～10 | 0.56 |
| 10～20 | 0.46 |
| 20～30 | 0.39 |
| 30～40 | 0.36 |
| 40～50 | 0.34 |
| 90～100 | 0.29 |

1) (参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 クロチアニジン

3 クロマフェノジド

(1) 気中濃度評価値¹⁾

ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.109 mg/L (109 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 195 µg/m³ (0.195 mg/m³)

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 109 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

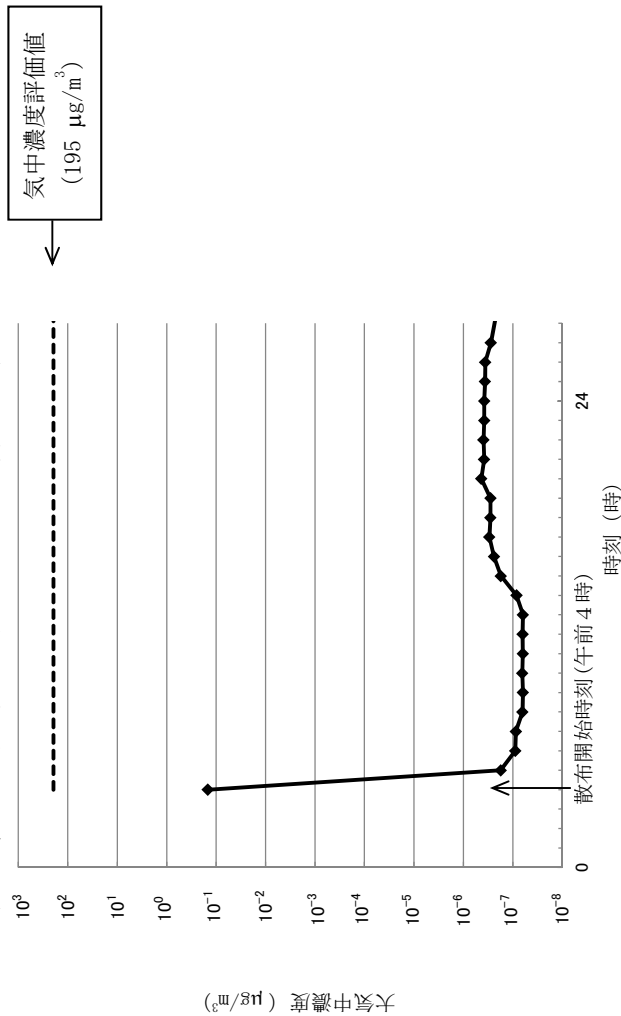


表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|--------|--|
| 剤型 | 水和剤 |
| 分子量 | 394.5 |
| logKow | 4.40 (25°C) |
| 沸点 | 571.4 (°C) |
| 融点 | 245.9 (°C) |
| 蒸気圧 | 2.19×10^{-10} Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 0.576 mg/L (25°C) |
| ヘンリー定数 | 2.51×10^{-7} Pa·m ³ /mole (25°C) |

図 1 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 2 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間(時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (μg/m ³) | 0.15 | 1.75×10^{-7} | 8.95×10^{-8} | 8.68×10^{-8} | 6.36×10^{-8} | 6.25×10^{-8} | 6.43×10^{-8} | 6.26×10^{-8} | 6.34×10^{-8} | 6.25×10^{-8} | 8.41×10^{-8} | 1.74×10^{-7} |
| | 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
| | 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| | 2.40×10^{-7} | 2.98×10^{-7} | 2.83×10^{-7} | 2.83×10^{-7} | 4.32×10^{-7} | 3.81×10^{-7} | 3.92×10^{-7} | 3.79×10^{-7} | 3.79×10^{-7} | 3.66×10^{-7} | 3.62×10^{-7} | 2.78×10^{-7} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

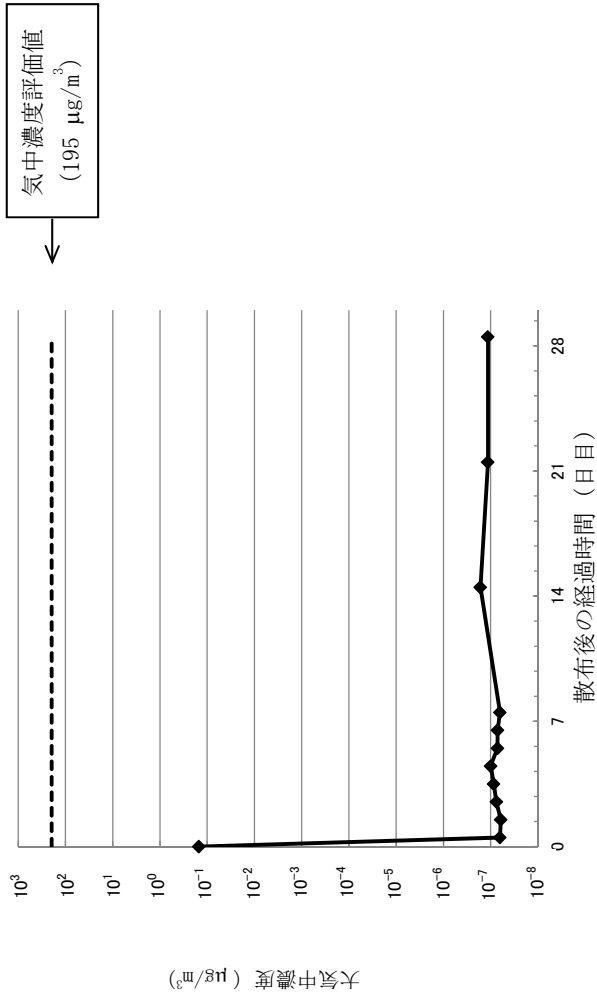


図2 距離20～30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注：ただし、0日の値については散布中 (4～5時) の濃度も表示している。

表3 距離20～30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 濃度 (µg/m³) | 6.34×10^{-8} | 6.09×10^{-8} | 7.55×10^{-8} | 8.62×10^{-8} | 9.96×10^{-8} | 7.15×10^{-8} | 7.13×10^{-8} | 6.34×10^{-8} | 1.65×10^{-7} | 1.14×10^{-7} | 1.14×10^{-7} |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたクロマフェノジドの 20~30 m の最大気中濃度は散布中の 0.15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり (表 2、3)、気中濃度評価値の 195 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を全期間で下回ることを確認した。

従って、クロマフェノジドの無人ヘリによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表 4 各距離における散布中の 1 時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|--------|---------------------------------|
| 0~10 | 0.21 |
| 10~20 | 0.17 |
| 20~30 | 0.15 |
| 30~40 | 0.13 |
| 40~50 | 0.13 |
| 90~100 | 0.11 |

1) (参考資料 5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 クロマフェノジド

4 ジノテフラン

(1) 気中濃度評価値¹⁾

ラットの28日間亜急性吸入毒性試験のNOAEL 2.08 mg/L (2080 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 5,200 µg/m³ (5,200 mg/m³)

[計算式]

気中濃度評価値

$$= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ = 2080 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 7 \text{ 日}/7 \text{ 日}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

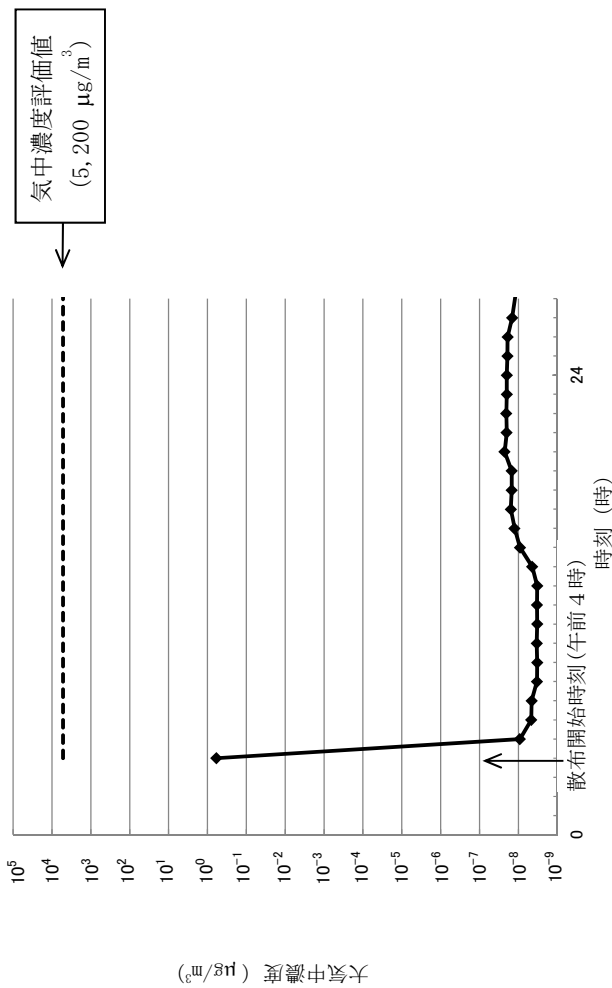


表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| 剤型 | 液剤 |
|--------|---|
| 分子量 | 202.2 |
| logKow | -0.19 (25°C) |
| 沸点 | 312.1 (°C) |
| 融点 | 92.8 (°C) |
| 蒸気圧 | 3.03×10^{-2} Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 1.50×10^5 mg/L (25°C) |
| ヘンリー定数 | 3.34×10^{-9} Pa·m³/mole (25°C) |

図 1 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 2 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
|-----------------|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間(時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (µg/m³) | 0.591 | 9.16×10^{-9} | 4.67×10^{-9} | 4.53×10^{-9} | 3.32×10^{-9} | 3.27×10^{-9} | 3.36×10^{-9} | 3.27×10^{-9} | 3.31×10^{-9} | 3.27×10^{-9} | 4.39×10^{-9} | 9.10×10^{-9} |

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
| 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| 1.25×10^{-8} | 1.56×10^{-8} | 1.48×10^{-8} | 1.48×10^{-8} | 2.26×10^{-8} | 1.99×10^{-8} | 2.05×10^{-8} | 1.98×10^{-8} | 1.98×10^{-8} | 1.91×10^{-8} | 1.89×10^{-8} | 1.45×10^{-8} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

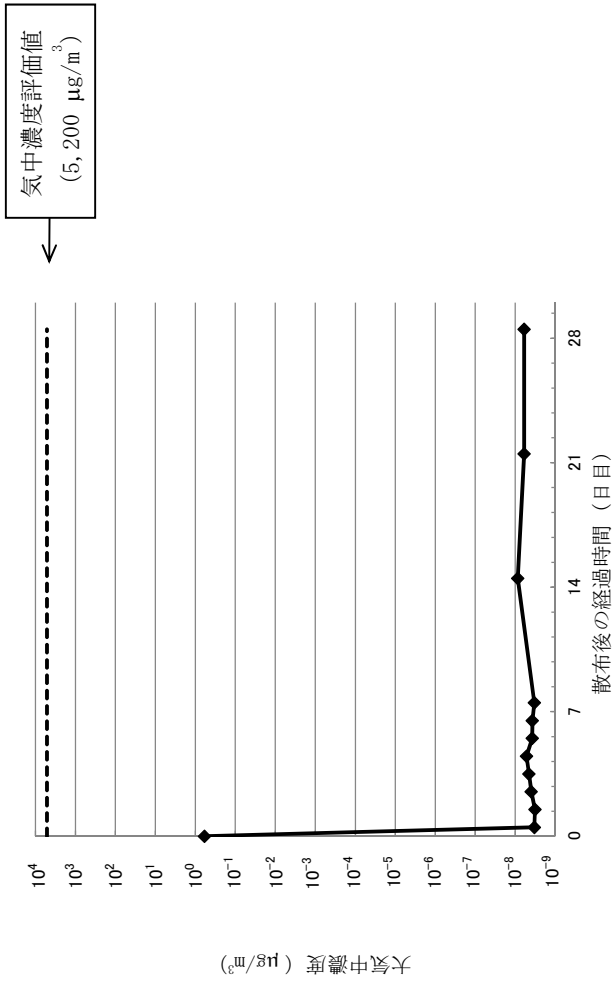


図2 距離20~30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注: ただし、0日の値については散布中 (4~5時) の濃度も表示している。

表3 距離20~30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の 経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|-------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 濃度 (μg/m³) | 3.31×10^{-9} | 3.18×10^{-9} | 3.94×10^{-9} | 4.51×10^{-9} | 5.20×10^{-9} | 3.73×10^{-9} | 3.72×10^{-9} | 3.31×10^{-9} | 8.60×10^{-9} | 5.93×10^{-9} | 5.94×10^{-9} |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたジノテフランの 20～30 m の最大気中濃度は散布中の 0.59 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり（表 2、3）、気中濃度評価値の 5,200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を全期間で下回ることを確認した。

従って、ジノテフランの無人へりによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表 4 各距離における散布中の 1 時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|--------|---------------------------------|
| 0～10 | 0.84 |
| 10～20 | 0.69 |
| 20～30 | 0.59 |
| 30～40 | 0.54 |
| 40～50 | 0.51 |
| 90～100 | 0.43 |

1) (参考資料 5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 ジノテフラン

5 シラフルオフェン

(1) 気中濃度評価値¹⁾
ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.590 mg/L (590 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 1,054 µg/m³ (1.054 mg/m³)

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日あたりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 590 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

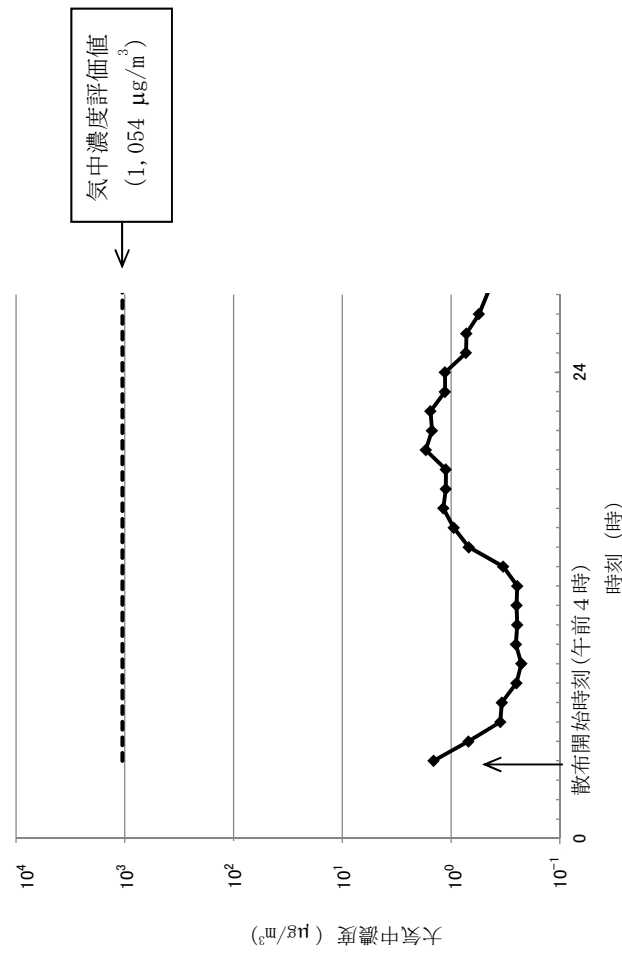


表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|--------|--|
| 剤型 | 乳剤 |
| 分子量 | 408.6 |
| logKow | 8.99 (25°C) |
| 沸点 | 457.2 (°C) |
| 融点 | 176.3 (°C) |
| 蒸気圧 | 4.34×10^{-5} Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 2.69×10^{-4} mg/L (25°C) |
| ヘンリー定数 | $0.394 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mole}$ (25°C) |

図 1 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 2 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間(時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (μg/m³) | 1.45 | 6.92×10^{-1} | 3.53×10^{-1} | 3.42×10^{-1} | 2.51×10^{-1} | 2.26×10^{-1} | 2.54×10^{-1} | 2.47×10^{-1} | 2.50×10^{-1} | 2.47×10^{-1} | 3.32×10^{-1} | 6.88×10^{-1} |
| | 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
| | 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| | 9.47×10^{-1} | 1.18 | 1.12 | 1.12 | 1.71 | 1.50 | 1.55 | 1.14 | 1.14 | 7.31×10^{-1} | 7.23×10^{-1} | 5.55×10^{-1} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

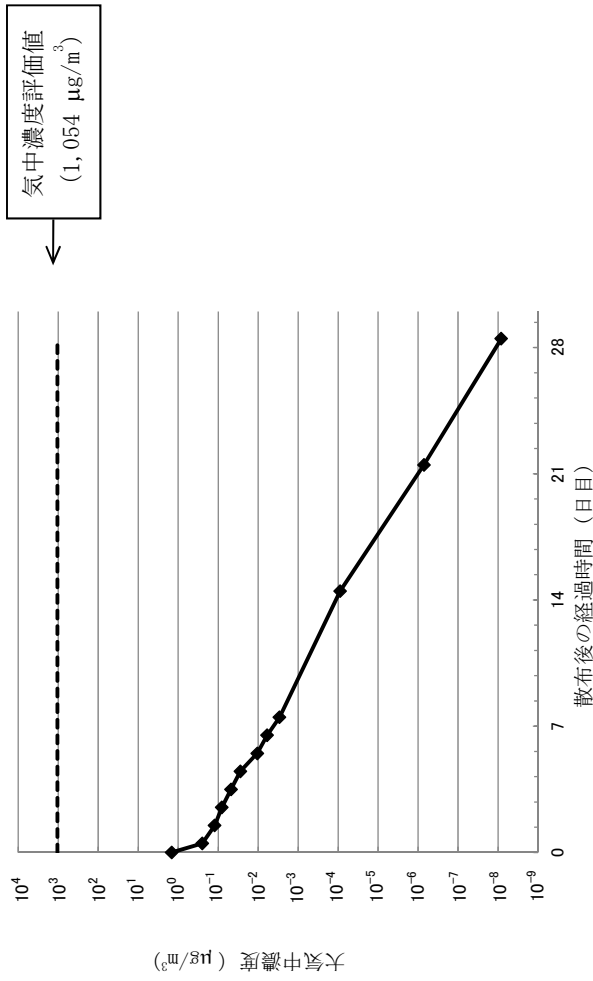


図2 距離20~30 mにおけるばく露濃度の推移 (28日間)

表3 距離20~30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 濃度 (µg/m³) | 2.50×10 ⁻¹ | 1.22×10 ⁻¹ | 8.06×10 ⁻² | 4.74×10 ⁻² | 2.77×10 ⁻² | 1.05×10 ⁻² | 5.94×10 ⁻³ | 2.92×10 ⁻³ | 8.83×10 ⁻⁵ | 7.09×10 ⁻⁷ | 8.30×10 ⁻⁹ |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたシラフルオフェンの20～30 mの最大気中濃度は散布中の1.45 µg/m³であり(表2、3)、気中濃度評価値の1,054 µg/m³を全期間で下回ることを確認した。従って、シラフルオフェンの無人ヘリによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

表4 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 (µg/m ³) |
|--------|-------------------------|
| 0～10 | 1.74 |
| 10～20 | 1.58 |
| 20～30 | 1.45 |
| 30～40 | 1.37 |
| 40～50 | 1.31 |
| 90～100 | 1.05 |

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

- 1) (参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 シラフルオフェン

6 フェニトロチオン

(1) 気中濃度評価値¹⁾

ラットの28日間重急性吸入毒性試験のNOAEL 0.0038 mg/L (3.8 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 6.79 µg/m³ (0.00679 mg/m³)

[計算式]

気中濃度評価値

$$= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間当たりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ = 3.8 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

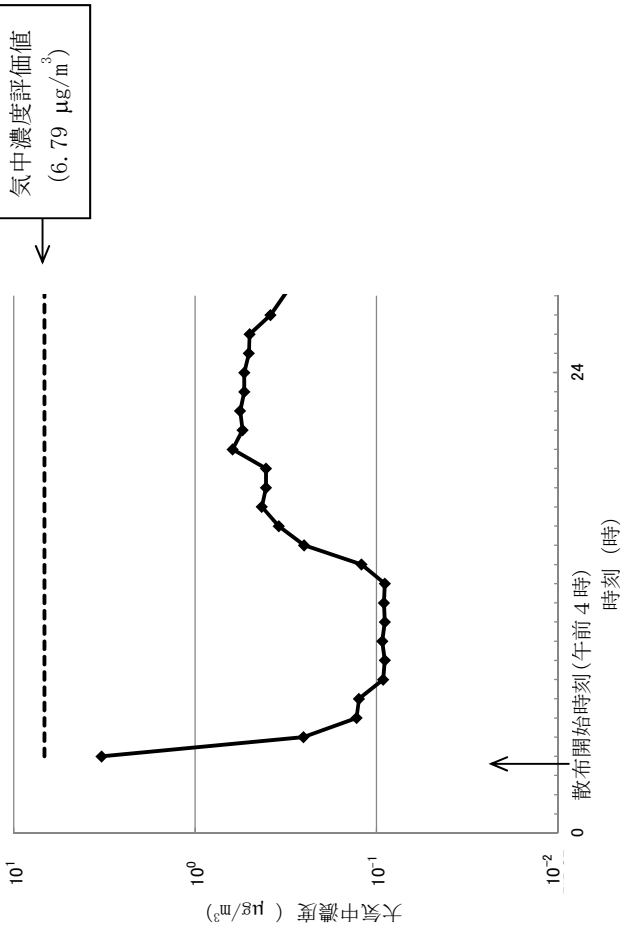


表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|---------|---------------------------------------|
| 剤型 | 乳剤 |
| 分子量 | 277.2 |
| logKow | 3.30 (25°C) |
| 沸点 | 360.0 (°C) |
| 融点 | 85.8 (°C) |
| 蒸気圧 | 1.02 × 10 ⁻² Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 10.3 mg/L (25°C) |
| ヘンリー一定数 | 0.0188 Pa·m ³ /mole (25°C) |

図 1 距離 20～30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 2 距離 20～30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4～5 時 | 5～6 時 | 6～7 時 | 7～8 時 | 8～9 時 | 9～10 時 | 10～11 時 | 11～12 時 | 12～13 時 | 13～14 時 | 14～15 時 | 15～16 時 |
|-------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 散布開始からの経過時間(時間) | 散布中 (0～1) | 1～2 | 2～3 | 3～4 | 4～5 | 5～6 | 6～7 | 7～8 | 8～9 | 9～10 | 10～11 | 11～12 |
| 濃度 (μg/m ³) | 3.28 | 2.53 × 10 ⁻¹ | 1.29 × 10 ⁻¹ | 1.25 × 10 ⁻¹ | 9.15 × 10 ⁻² | 9.01 × 10 ⁻² | 9.27 × 10 ⁻² | 9.01 × 10 ⁻² | 9.14 × 10 ⁻² | 9.01 × 10 ⁻² | 1.21 × 10 ⁻¹ | 2.51 × 10 ⁻¹ |

| | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 16～17 時 | 17～18 時 | 18～19 時 | 19～20 時 | 20～21 時 | 21～22 時 | 22～23 時 | 23～24 時 | 24～1 時 | 1～2 時 | 2～3 時 | 3～4 時 |
| 12～13 | 13～14 | 14～15 | 15～16 | 16～17 | 17～18 | 18～19 | 19～20 | 20～21 | 21～22 | 22～23 | 23～24 |
| 3.46 × 10 ⁻¹ | 4.29 × 10 ⁻¹ | 4.07 × 10 ⁻¹ | 4.07 × 10 ⁻¹ | 6.22 × 10 ⁻¹ | 5.48 × 10 ⁻¹ | 5.65 × 10 ⁻¹ | 5.36 × 10 ⁻¹ | 5.36 × 10 ⁻¹ | 5.06 × 10 ⁻¹ | 5.01 × 10 ⁻¹ | 3.84 × 10 ⁻¹ |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

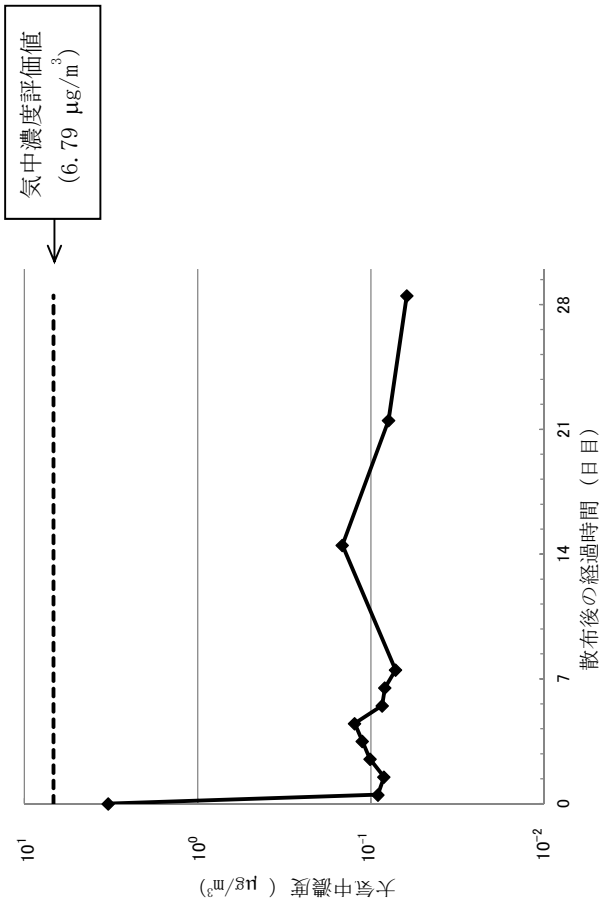


図2 距離20～30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注: ただし、0日の値については散布中 (4～5時) の濃度も表示している。

表3 距離20～30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 濃度 (μg/m³) | 9.14×10^{-2} | 8.44×10^{-2} | 1.01×10^{-1} | 1.12×10^{-1} | 1.24×10^{-1} | 8.60×10^{-2} | 8.32×10^{-2} | 7.18×10^{-2} | 1.46×10^{-1} | 7.91×10^{-2} | 6.21×10^{-2} |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたフェニトロチオンの20～30 mの最大ばく露濃度は散布中の3.28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり（表2、3）、気中濃度評価値の6.79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を全期間で下回ることを確認した。

従って、フェニトロチオンの無人ヘリによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表4 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|-----------|---------------------------------|
| 0～10 | 4.55 |
| 10～20 | 3.79 |
| 20～30 | 3.28 |
| 30～40 | 3.01 |
| 40～50 | 2.85 |
| 90～100 | 2.40 |

1) (参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 フェニトロチオン

7 フェノキサニル

(1) 気中濃度評価値¹⁾
ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.160 mg/L (160 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 286 µg/m³ (0.286 mg/m³)

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 160 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

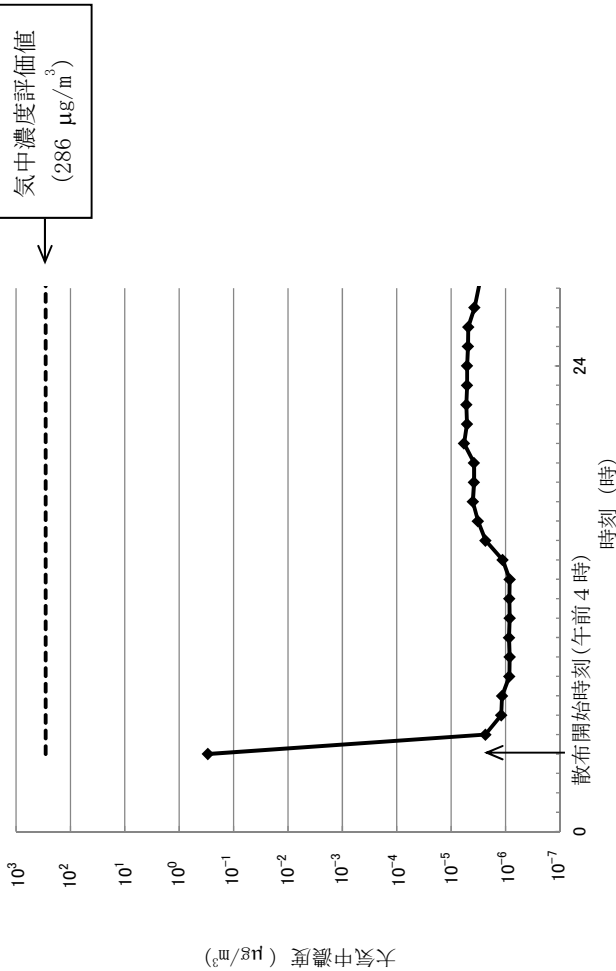


表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|--------|--|
| 剤型 | マイクロカプセル剤 |
| 分子量 | 329.2 |
| logKow | 4.25 (25°C) |
| 沸点 | 457.6 (°C) |
| 融点 | 192.8 (°C) |
| 蒸気圧 | 7.35×10^{-7} Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 46.5 mg/L (25°C) |
| ヘンリー定数 | 7.16×10^{-8} Pa·m ³ /mole (25°C) |

図 1 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 2 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
|-------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間 (時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (μg/m ³) | 0.30 | 2.35×10^{-6} | 1.20×10^{-6} | 1.16×10^{-6} | 8.53×10^{-7} | 8.39×10^{-7} | 8.64×10^{-7} | 8.40×10^{-7} | 8.51×10^{-7} | 8.39×10^{-7} | 1.13×10^{-6} | 2.34×10^{-6} |

| | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
| 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| 3.22×10^{-6} | 4.00×10^{-6} | 3.80×10^{-6} | 3.79×10^{-6} | 5.80×10^{-6} | 5.11×10^{-6} | 5.26×10^{-6} | 5.09×10^{-6} | 5.09×10^{-6} | 4.91×10^{-6} | 4.85×10^{-6} | 3.73×10^{-6} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

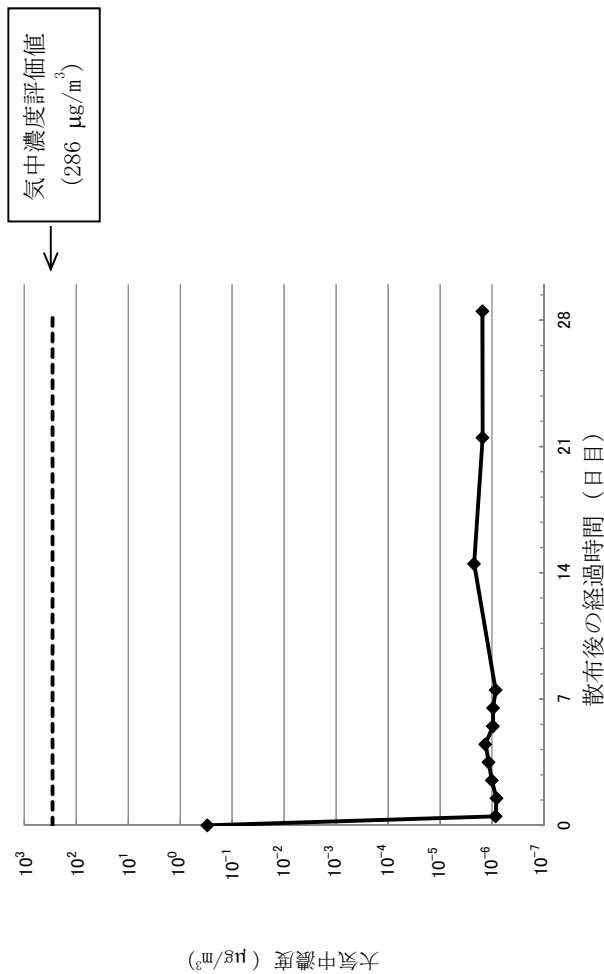


図2 距離20~30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注: ただし、0日の値については散布中 (4~5時) の濃度も表示している。

表3 距離20~30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 濃度 (µg/m³) | 8.51 × 10 ⁻⁷ | 8.18 × 10 ⁻⁷ | 1.01 × 10 ⁻⁶ | 1.16 × 10 ⁻⁶ | 1.34 × 10 ⁻⁶ | 9.58 × 10 ⁻⁷ | 9.57 × 10 ⁻⁷ | 8.51 × 10 ⁻⁷ | 2.21 × 10 ⁻⁶ | 1.52 × 10 ⁻⁶ | 1.53 × 10 ⁻⁶ |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたフェノキサニルの 20～30 m の最大気中濃度は散布中の 0.30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり (表 2、3)、気中濃度評価値の 286 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を全期間で下回ることを確認した。

従って、フェノキサニルの無人ヘリによる散布については、航空法に規定する散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表 4 各距離における散布中の 1 時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|--------|---------------------------------|
| 0～10 | 0.42 |
| 10～20 | 0.35 |
| 20～30 | 0.30 |
| 30～40 | 0.27 |
| 40～50 | 0.25 |
| 90～100 | 0.22 |

1) (参考資料 5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 フェノキサニル

8 フェノブカルブ

(1) 気中濃度評価値¹⁾

ラットの28日間反復吸入毒性試験において最低濃度 0.005 mg/L (5 mg/m³) においてもグルコース並びに脳及び赤血球のコーリンエステラーゼ活性値が低下し、検体ばく露の影響がみられた。よって、さらに不確か係数 10 を追加して、気中濃度評価値を算出することとした。

気中濃度評価値 : 1.25 µg/m³ (0.00125 mg/m³)

[計算式]

気中濃度評価値

$$= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 \text{ (種差} \times \text{個体差)} \times \text{(1日当たりのばく露時間/24時間)} \times \text{(1週間あたりのばく露日/7日)} \\ \times \text{追加の不確か係数} 1/10$$

$$= 5 \text{ (mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間/24 時間} \times 7 \text{ 日/7 日} \times 1/10$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで) < 第 1 段階評価 >

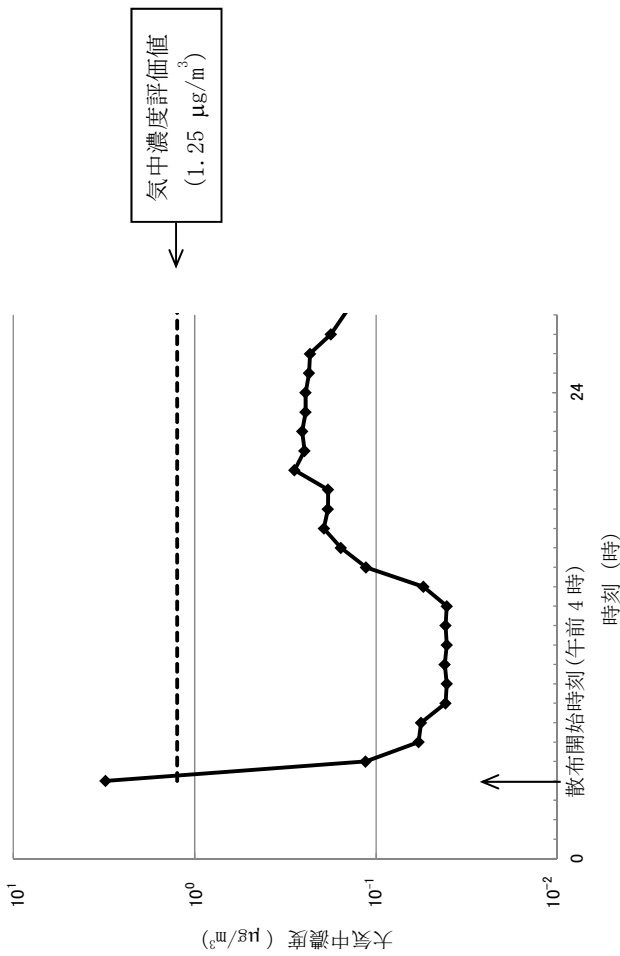


図 1 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|---------|--|
| 剤型 | 乳剤 |
| 分子量 | 207.3 |
| logKow | 2.86 (25°C) |
| 沸点 | 289.2 (°C) |
| 融点 | 63.0 (°C) |
| 蒸気圧 | 0.403 Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 169.6 mg/L (25°C) |
| ヘンリー一定数 | $8.40 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3 / \text{mole}$ (25°C) |

表 2 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間(時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (μg/m³) | 3.10 | 1.14×10^{-1} | 5.82×10^{-2} | 5.64×10^{-2} | 4.13×10^{-2} | 4.07×10^{-2} | 4.18×10^{-2} | 4.07×10^{-2} | 4.13×10^{-2} | 4.07×10^{-2} | 5.47×10^{-2} | 1.13×10^{-1} |
| | 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
| | 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| | 1.56×10^{-1} | 1.94×10^{-1} | 1.84×10^{-1} | 1.84×10^{-1} | 2.81×10^{-1} | 2.48×10^{-1} | 2.55×10^{-1} | 2.44×10^{-1} | 2.44×10^{-1} | 2.34×10^{-1} | 2.31×10^{-1} | 1.78×10^{-1} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

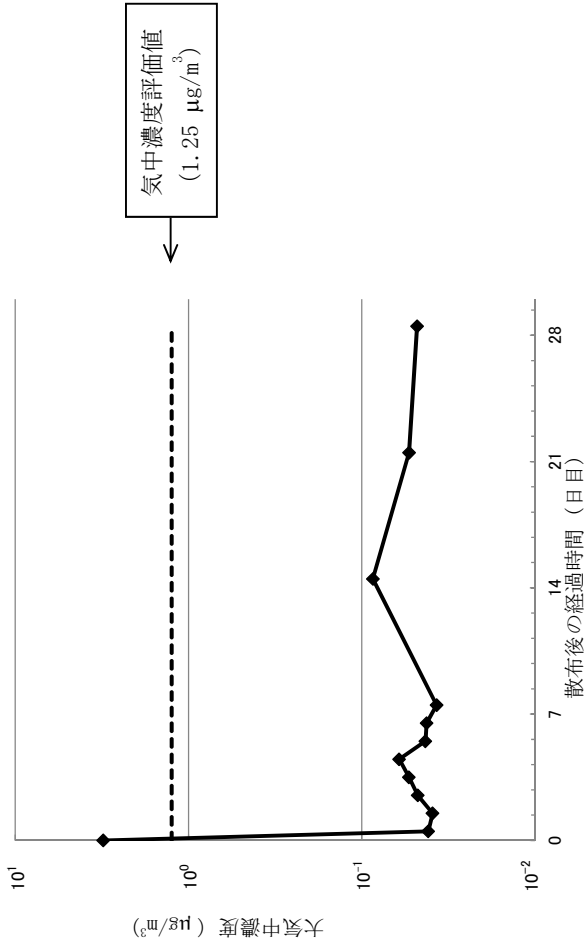


図2 距離20～30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注：ただし、0日の値については散布中 (4～5時) の濃度も表示している。

表3 距離20～30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 濃度 (µg/m³) | 4.13×10^{-2} | 3.90×10^{-2} | 4.75×10^{-2} | 5.34×10^{-2} | 6.08×10^{-2} | 4.29×10^{-2} | 4.22×10^{-2} | 3.70×10^{-2} | 8.62×10^{-2} | 5.33×10^{-2} | 4.79×10^{-2} |

3) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで) < 第 2 段階評価 >

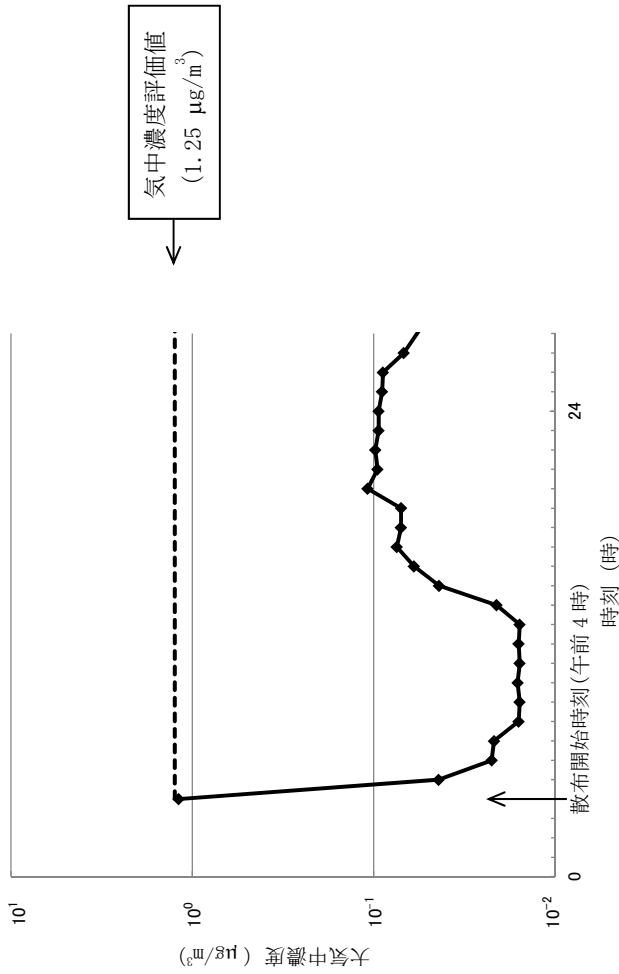


図 3 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間) (稲体への付着を考慮した場合)

表 4 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間) (稲体への付着を考慮した場合)

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
| 散布開始からの経過時間(時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (µg/m³) | 1.19 | 4.38×10^{-2} | 2.23×10^{-2} | 2.17×10^{-2} | 1.59×10^{-2} | 1.56×10^{-2} | 1.61×10^{-2} | 1.56×10^{-2} | 1.59×10^{-2} | 1.56×10^{-2} | 2.10×10^{-2} | 4.35×10^{-2} |
| | 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
| | 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| | 5.99×10^{-2} | 7.44×10^{-2} | 7.07×10^{-2} | 7.05×10^{-2} | 1.08×10^{-1} | 9.51×10^{-2} | 9.80×10^{-2} | 9.39×10^{-2} | 9.39×10^{-2} | 8.98×10^{-2} | 8.88×10^{-2} | 6.82×10^{-2} |

(3) リスク評価

<第1段階評価>

シミュレーションから得られたフェノブカルブの20～30 mの気中濃度は散布中の3.10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり（表2、3）、散布中のばく露濃度で気中濃度評価値1.25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の超過がみられたため、第2段階評価を実施した。

<第2段階評価>

より現実的な状態（稲体への農薬の付着を考慮した場合）のシナリオを想定し、推定されるばく露濃度を計算したところ、散布中（0～1時間）のばく露濃度は1.19 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、気中濃度評価値（1.25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）を下回っていた（表4）。一方、0～20 mの地点においては、気中濃度評価値の超過が見られた。

フェノブカルブの0～100 mの各地点におけるシミュレーション値は下表のとおりである。

表5 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|--------|---------------------------------|
| 0～10 | 4.36 |
| 10～20 | 3.61 |
| 20～30 | 3.10 |
| 30～40 | 2.84 |
| 40～50 | 2.68 |
| 90～100 | 2.28 |

表5 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度（稲体への付着を考慮した場合）

| 距離 (m) | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) |
|--------|---------------------------------|
| 0～10 | 1.68 |
| 10～20 | 1.39 |
| 20～30 | 1.19 |
| 30～40 | 1.09 |
| 40～50 | 1.03 |
| 90～100 | 0.87 |

(4) リスク管理措置

気中濃度評価値は28日間の長期ばく露を想定して設定しており、一般的に反復毒性試験は急性毒性試験よりも少ない被験物質のばく露濃度で影響が発現する（毒性影響は強くなる）と考えられることから、当該評価値を用いた短期ばく露評価結果は十分な安全を見ているといえるが、リスク評価の結果、フェノブカルブについては、ほ場の縁から0～20 mでのシミュレーションでは、散布中（散布開始から1時間）の気中濃度が気中濃度評価値を超えることが予測されていることから、以下のリスク管理措置をとることが望ましいと判断された。

- ◆ 学校、住宅、公園、公道等に近接するほ場で当該農薬を使用する必要がある場合には、これらの施設に近い側から散布を開始し、住民の活動開始までに十分な余裕をもって終了する。
 - ◆ 周辺に学校、住宅、公園、公道等が近接している場合には、他の農薬での代替ができないかどうかを検討する。
 - ◆ これらの措置がとれない場合には、農薬散布後1時間を目安に、散布ほ場周辺（散布箇所から20 m以内を目安）においてばく露防止措置を講じる。
- 適切ならばばく露防止措置の例としては以下のものが考えられる。

- ▶ 人の立入制限（屋外）
- ▶ 立入制限が困難である場合には、当該区域内において屋外に長く留まらないよう住民に対する事前周知及び立て看板や旗による区域の提示等

1) (参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 フェノブカルブ

9 フェリムゾン

(1) 気中濃度評価値¹⁾
ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.218 mg/L (218 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 389 µg/m³ (0.389 mg/m³)

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 218 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

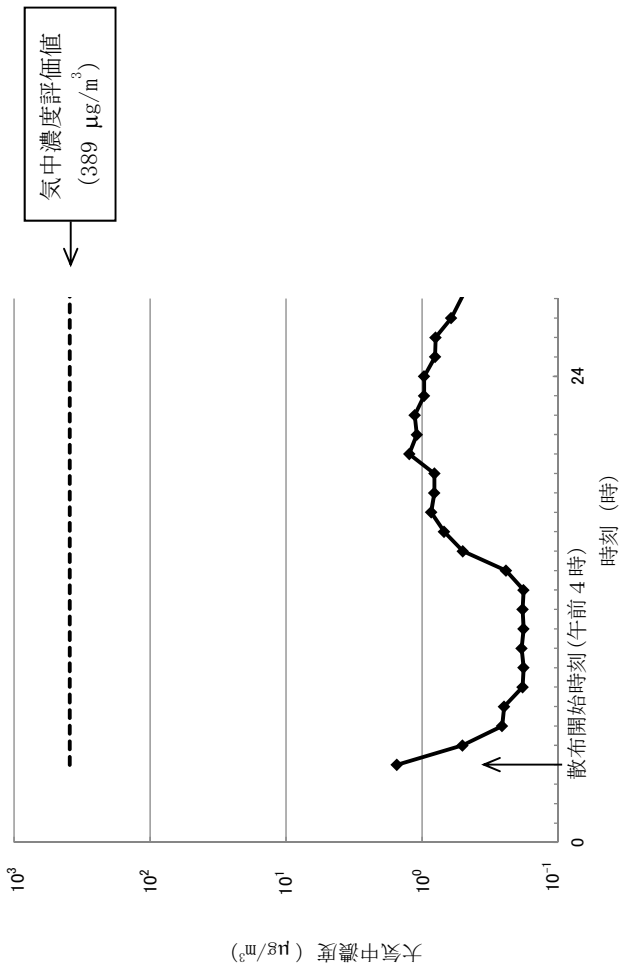


表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|--------|--|
| 剤型 | 水和剤 |
| 分子量 | 254.3 |
| logKow | 3.95 (25°C) |
| 沸点 | 374.9 (°C) |
| 融点 | 135.2 (°C) |
| 蒸気圧 | 1.23×10^{-4} Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 137.8 mg/L (25°C) |
| ヘンリー定数 | $0.143 \text{ Pa}\cdot\text{m}^3/\text{mole}$ (25°C) |

図 1 距離 20～30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 2 距離 20～30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4～5 時 | 5～6 時 | 6～7 時 | 7～8 時 | 8～9 時 | 9～10 時 | 10～11 時 | 11～12 時 | 12～13 時 | 13～14 時 | 14～15 時 | 15～16 時 |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間 (時間) | 散布中 (0～1) | 1～2 | 2～3 | 3～4 | 4～5 | 5～6 | 6～7 | 7～8 | 8～9 | 9～10 | 10～11 | 11～12 |
| 濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 1.53 | 5.03×10^{-1} | 2.57×10^{-1} | 2.49×10^{-1} | 1.82×10^{-1} | 1.79×10^{-1} | 1.85×10^{-1} | 1.79×10^{-1} | 1.82×10^{-1} | 1.79×10^{-1} | 2.41×10^{-1} | 5.00×10^{-1} |
| | 16～17 時 | 17～18 時 | 18～19 時 | 19～20 時 | 20～21 時 | 21～22 時 | 22～23 時 | 23～24 時 | 24～1 時 | 1～2 時 | 2～3 時 | 3～4 時 |
| | 12～13 | 13～14 | 14～15 | 15～16 | 16～17 | 17～18 | 18～19 | 19～20 | 20～21 | 21～22 | 22～23 | 23～24 |
| | 6.88×10^{-1} | 8.55×10^{-1} | 8.11×10^{-1} | 8.10×10^{-1} | 1.24 | 1.09 | 1.13 | 9.63×10^{-1} | 9.63×10^{-1} | 8.01×10^{-1} | 7.93×10^{-1} | 6.09×10^{-1} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

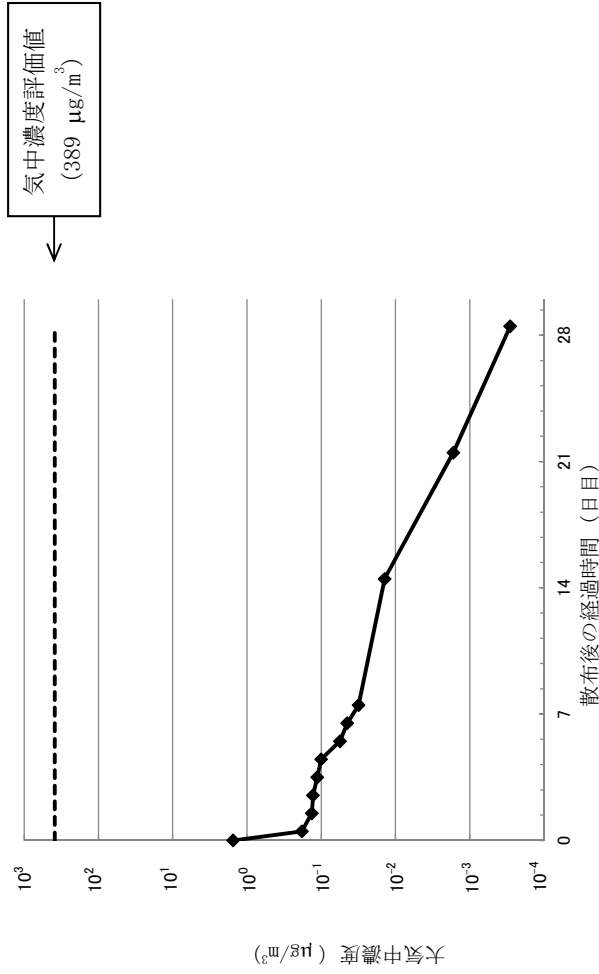


図2 距離20～30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注: ただし、0日の値については散布中 (4～5時) の濃度も表示している。

表3 距離20～30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 濃度 (µg/m³) | 1.82 × 10 ⁻¹ | 1.34 × 10 ⁻¹ | 1.29 × 10 ⁻¹ | 1.13 × 10 ⁻¹ | 1.00 × 10 ⁻¹ | 5.59 × 10 ⁻² | 4.46 × 10 ⁻² | 3.13 × 10 ⁻² | 1.40 × 10 ⁻² | 1.66 × 10 ⁻³ | 2.85 × 10 ⁻⁴ |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたフェリムゾンの20～30 mの最大気中濃度は散布中の1.53 µg/m³であり(表2、3)、気中濃度評価値の389 µg/m³を全期間で下回ることを確認した。

従って、フェリムゾンの無人へりによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表4 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 (µg/m ³) |
|--------|-------------------------|
| 0～10 | 1.94 |
| 10～20 | 1.70 |
| 20～30 | 1.53 |
| 30～40 | 1.43 |
| 40～50 | 1.36 |
| 90～100 | 1.11 |

1) (参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 フェリムゾン

10 フサライド

(1) 気中濃度評価値¹⁾

ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.21 mg/L (210 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 350 µg/m³ (0.350 mg/m³)

[計算式]

気中濃度評価値

$$= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ = 210 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 4 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 7 \text{ 日}/7 \text{ 日}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

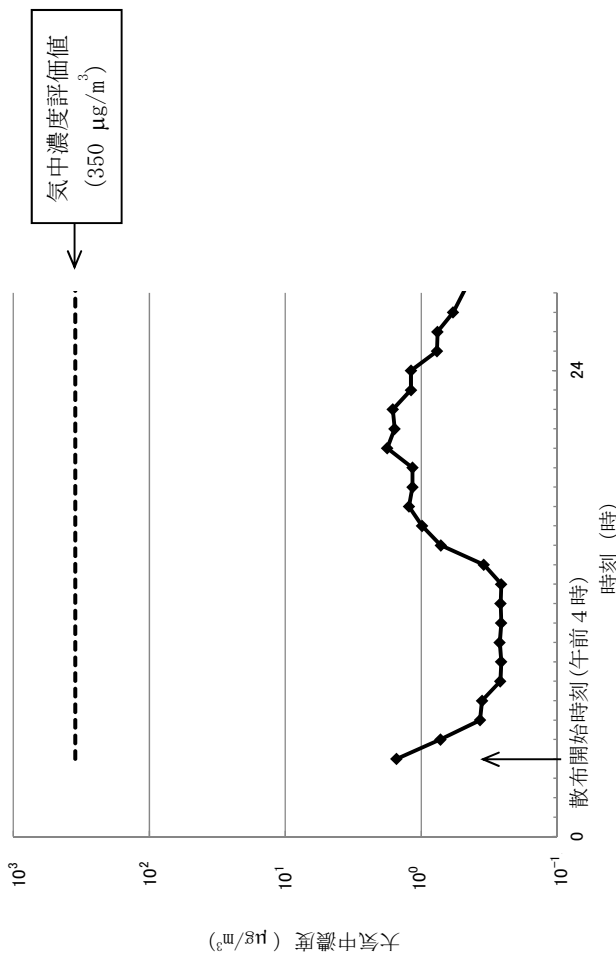


図1 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|--------|--------------------------------------|
| 剤型 | 水和剤 |
| 分子量 | 271.9 |
| logKow | 3.29 (25°C) |
| 沸点 | 358.7 (°C) |
| 融点 | 118.6 (°C) |
| 蒸気圧 | 1.20×10 ⁻⁴ Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 7.29 mg/L(25°C) |
| ヘンリー定数 | 0.389 Pa·m ³ /mole (25°C) |

表2 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
|-------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間(時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (μg/m ³) | 1.52 | 7.22×10 ⁻¹ | 3.69×10 ⁻¹ | 3.57×10 ⁻¹ | 2.62×10 ⁻¹ | 2.58×10 ⁻¹ | 2.65×10 ⁻¹ | 2.58×10 ⁻¹ | 2.61×10 ⁻¹ | 2.58×10 ⁻¹ | 3.46×10 ⁻¹ | 7.18×10 ⁻¹ |

| 時刻 | 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
|-------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間(時間) | 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| 濃度 (μg/m ³) | 9.88×10 ⁻¹ | 1.23 | 1.16 | 1.16 | 1.78 | 1.57 | 1.62 | 1.19 | 1.19 | 7.67×10 ⁻¹ | 7.59×10 ⁻¹ | 5.83×10 ⁻¹ |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

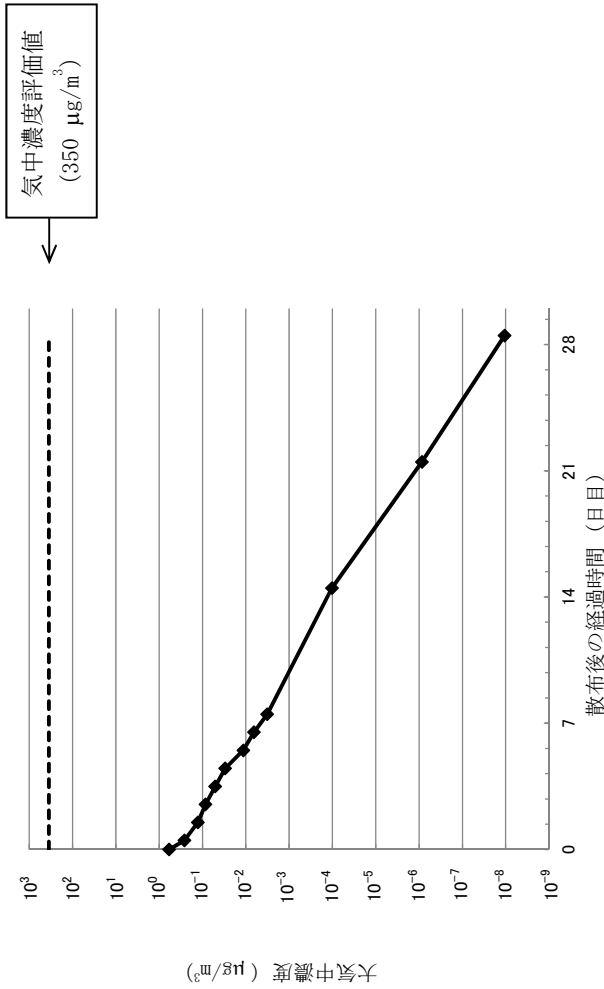


図2 距離20～30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注: ただし、0日の値については散布中 (4～5時) の濃度も表示している。

表3 距離20～30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 濃度 (μg/m³) | 2.61×10 ⁻¹ | 1.28×10 ⁻¹ | 8.52×10 ⁻² | 5.06×10 ⁻² | 2.98×10 ⁻² | 1.14×10 ⁻² | 6.47×10 ⁻³ | 3.20×10 ⁻³ | 1.02×10 ⁻⁴ | 8.58×10 ⁻⁷ | 1.06×10 ⁻⁸ |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたフサライドの20～30mの最大気中濃度は散布中の1.52 µg/m³であり（表2、3）、気中濃度評価値の350 µg/m³を全期間で下回ることを確認した。

従って、フサライドの無人へりによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表4 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 (µg/m ³) |
|--------|-------------------------|
| 0～10 | 1.82 |
| 10～20 | 1.65 |
| 20～30 | 1.52 |
| 30～40 | 1.43 |
| 40～50 | 1.37 |
| 90～100 | 1.10 |

1) (参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 フサライド

11 ブロプロフェジン

(1) 気中濃度評価値¹⁾
ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.112 mg/L (112 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 200 µg/m³ (0.200 mg/m³)

[計算式]

$$\begin{aligned} \text{気中濃度評価値} &= \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ &= 112 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

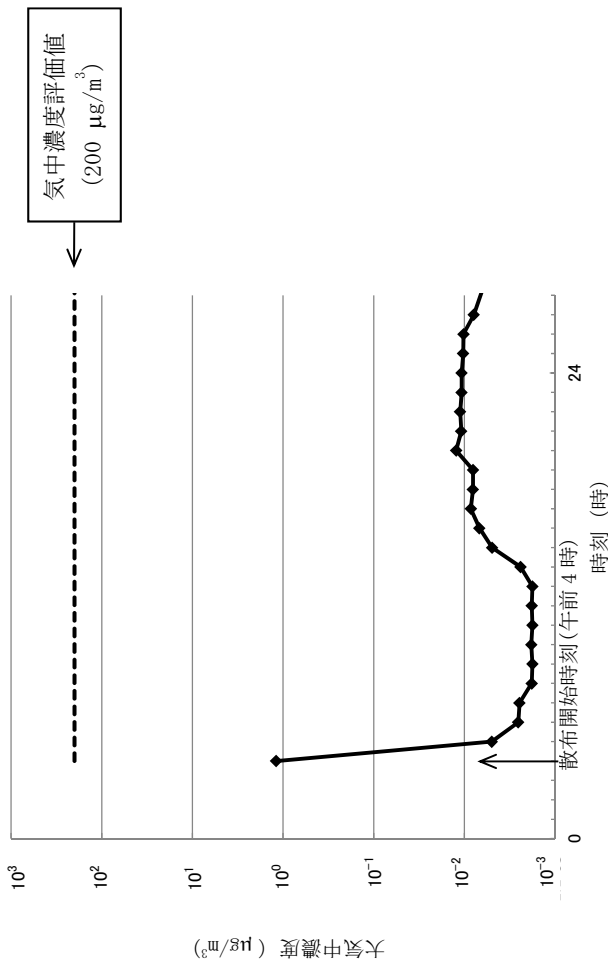


図 1 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|--------|--|
| 剤型 | 水和剤 |
| 分子量 | 305.4 |
| logKow | 4.30 (25°C) |
| 沸点 | 408.6 (°C) |
| 融点 | 151.8 (°C) |
| 蒸気圧 | 1.13×10^{-4} Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 2.43 mg/L (25°C) |
| ヘンリー定数 | 9.07×10^{-4} Pa·m ³ /mole (25°C) |

表 2 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間 (時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (µg/m ³) | 1.19 | 4.97×10^{-3} | 2.54×10^{-3} | 2.46×10^{-3} | 1.80×10^{-3} | 1.77×10^{-3} | 1.82×10^{-3} | 1.77×10^{-3} | 1.80×10^{-3} | 1.77×10^{-3} | 2.39×10^{-3} | 4.94×10^{-3} |
| | 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
| | 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| | 6.80×10^{-3} | 8.45×10^{-3} | 8.02×10^{-3} | 8.01×10^{-3} | 1.23×10^{-2} | 1.08×10^{-2} | 1.11×10^{-2} | 1.07×10^{-2} | 1.07×10^{-2} | 1.03×10^{-2} | 1.02×10^{-2} | 7.85×10^{-3} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

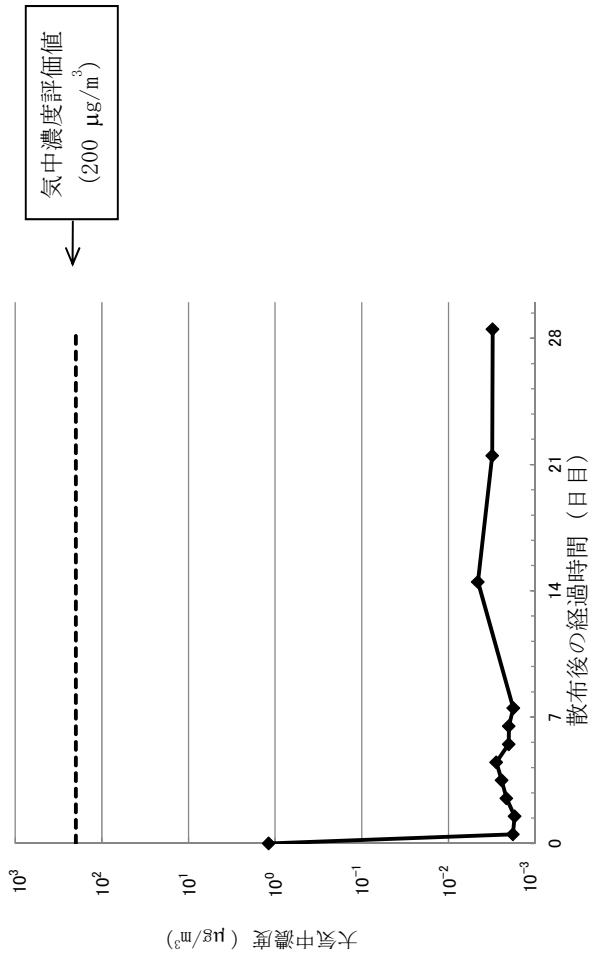


図2 距離20～30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注: ただし、0日の値については散布中 (4～5時) の濃度も表示している。

表3 距離20～30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (長期)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 濃度 (μg/m³) | 1.80×10^{-3} | 1.72×10^{-3} | 2.13×10^{-3} | 2.43×10^{-3} | 2.80×10^{-3} | 2.01×10^{-3} | 2.00×10^{-3} | 1.78×10^{-3} | 4.56×10^{-3} | 3.11×10^{-3} | 3.08×10^{-3} |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたブプロフェジンの20～30 mの最大気中濃度は散布中の1.19 µg/m³であり(表2、3)、気中濃度評価値の200 µg/m³を全期間で下回ることを確認した。

従って、ブプロフェジンの無人ヘリによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表4 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 (µg/m ³) |
|--------|-------------------------|
| 0～10 | 1.69 |
| 10～20 | 1.39 |
| 20～30 | 1.19 |
| 30～40 | 1.09 |
| 40～50 | 1.02 |
| 90～100 | 0.87 |

1) (参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 ブプロフェジン

12 メプロニル

(1) 気中濃度評価値¹⁾
ラットの28日間反復吸入毒性試験のNOAEL 0.617 mg/L (617 mg/m³) を用いて気中濃度評価値を算出した。

気中濃度評価値 : 1,102 µg/m³ (1.102 mg/m³)

[計算式]

$$\begin{aligned} & \text{気中濃度評価値} \\ & = \text{反復吸入毒性の無毒性量} [\text{mg}/\text{m}^3] \times 1/100 (\text{種差} \times \text{個体差}) \times (1 \text{ 日当たりのばく露時間}/24 \text{ 時間}) \times (1 \text{ 週間あたりのばく露日}/7 \text{ 日}) \\ & = 617 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 1/100 \times 6 \text{ 時間}/24 \text{ 時間} \times 5 \text{ 日}/7 \text{ 日} \end{aligned}$$

(2) ばく露濃度 (シミュレーション値)

1) 短期ばく露 (散布中から 24 時間後まで)

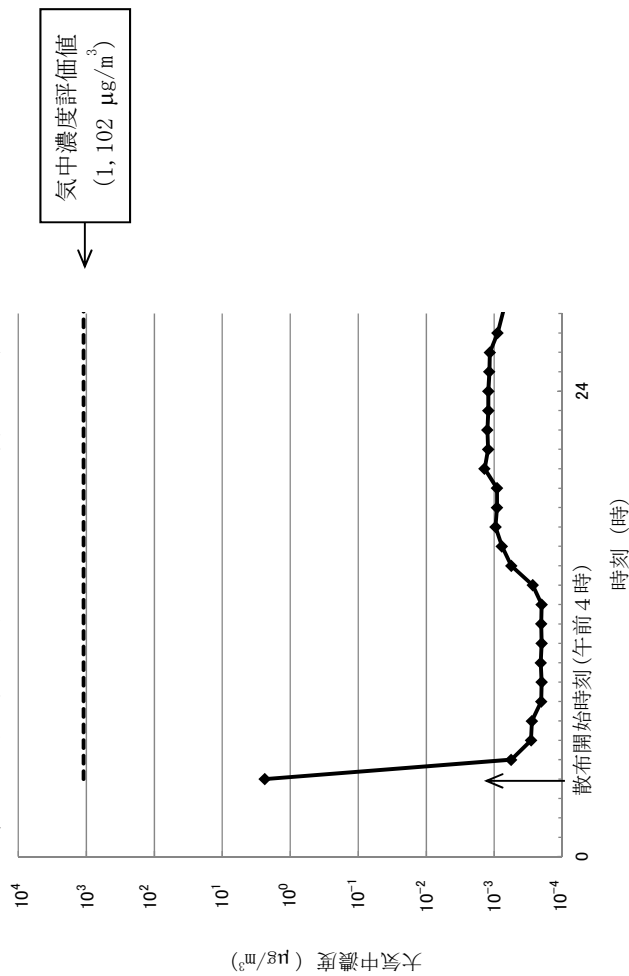


表 1 ばく露濃度に関するパラメーター

| | |
|---------|---|
| 剤型 | 水和剤 |
| 分子量 | 269.4 |
| logKow | 4.24 (25°C) |
| 沸点 | 430.0 (°C) |
| 融点 | 171.3 (°C) |
| 蒸気圧 | 4.57×10^{-5} Pa (25°C) |
| 水溶解度 | 13.8 mg/L (25°C) |
| ヘンリー一定数 | 1.42×10^{-5} Pa·m³/mole (25°C) |

図 1 距離 20~30 m におけるばく露濃度の推移 (24 時間)

表 2 距離 20~30 m における 1 時間ごとの平均ばく露濃度 (24 時間)

| 時刻 | 4~5 時 | 5~6 時 | 6~7 時 | 7~8 時 | 8~9 時 | 9~10 時 | 10~11 時 | 11~12 時 | 12~13 時 | 13~14 時 | 14~15 時 | 15~16 時 |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 散布開始からの経過時間(時間) | 散布中 (0~1) | 1~2 | 2~3 | 3~4 | 4~5 | 5~6 | 6~7 | 7~8 | 8~9 | 9~10 | 10~11 | 11~12 |
| 濃度 (µg/m³) | 2.37 | 5.64×10^{-4} | 2.88×10^{-4} | 2.79×10^{-4} | 2.04×10^{-4} | 2.01×10^{-4} | 2.07×10^{-4} | 2.01×10^{-4} | 2.04×10^{-4} | 2.01×10^{-4} | 2.71×10^{-4} | 5.61×10^{-4} |
| | 16~17 時 | 17~18 時 | 18~19 時 | 19~20 時 | 20~21 時 | 21~22 時 | 22~23 時 | 23~24 時 | 24~1 時 | 1~2 時 | 2~3 時 | 3~4 時 |
| | 12~13 | 13~14 | 14~15 | 15~16 | 16~17 | 17~18 | 18~19 | 19~20 | 20~21 | 21~22 | 22~23 | 23~24 |
| | 7.72×10^{-4} | 9.58×10^{-4} | 9.10×10^{-4} | 9.09×10^{-4} | 1.39×10^{-3} | 1.23×10^{-3} | 1.26×10^{-3} | 1.22×10^{-3} | 1.22×10^{-3} | 1.18×10^{-3} | 1.16×10^{-3} | 8.94×10^{-4} |

2) 長期ばく露 (散布日から28日間)

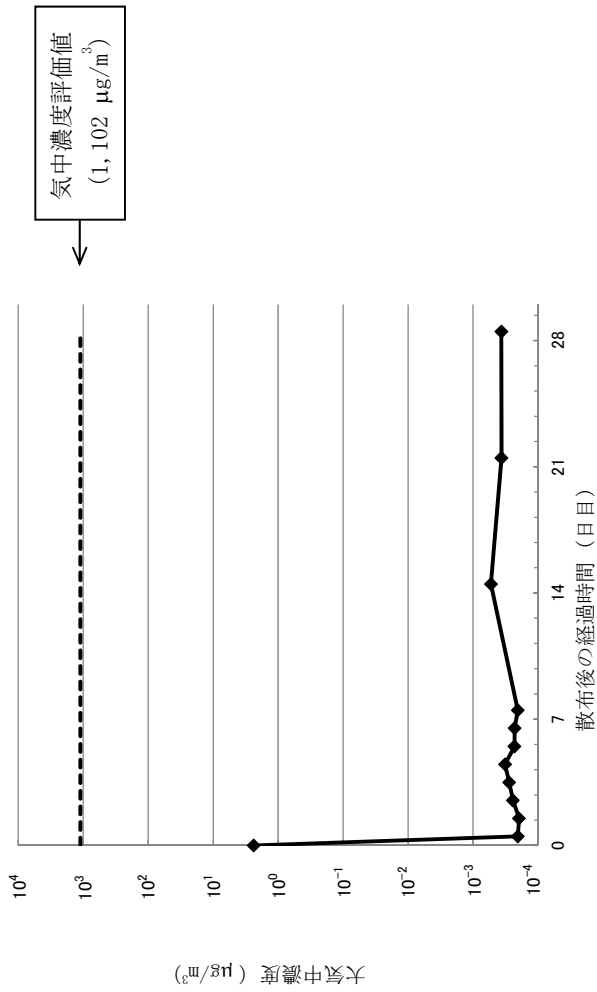


図2 距離20~30 mにおけるばく露濃度 (12時から13時) *の推移 (28日間)

*注: ただし、0日の値については散布中 (4~5時) の濃度も表示している。

表3 距離20~30 mにおける12時から13時の1時間平均ばく露濃度 (28日間)

| 散布後の経過時間 (日目) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 濃度 (µg/m³) | 2.04×10^{-4} | 1.96×10^{-4} | 2.43×10^{-4} | 2.78×10^{-4} | 3.21×10^{-4} | 2.30×10^{-4} | 2.29×10^{-4} | 2.04×10^{-4} | 5.30×10^{-4} | 3.65×10^{-4} | 3.66×10^{-4} |

(3) リスク評価

シミュレーションから得られたメプロニルの20～30mの最大気中濃度は散布中の2.37 µg/m³であり(表2、3)、気中濃度評価値の1,102 µg/m³を全期間で下回ることを確認した。

従って、メプロニルの無人へりによる散布については、航空法に規定する標準的な人や物件との距離を保ち、散布の手引き等を遵守する限り問題となることはないと判断された。

(4) リスク管理措置

シミュレーションから得られた散布中の気中濃度は気中濃度評価値と比較して十分低いため、既存のリスク管理措置を遵守することで安全性は確保されるものと判断された。

表4 各距離における散布中の1時間平均ばく露濃度

| 距離 (m) | 濃度 (µg/m ³) |
|--------|-------------------------|
| 0～10 | 3.37 |
| 10～20 | 2.77 |
| 20～30 | 2.37 |
| 30～40 | 2.16 |
| 40～50 | 2.04 |
| 90～100 | 1.74 |

1) (参考資料5) 気中濃度評価に資する毒性評価結果報告 メプロニル

リサイクル適性の表示：紙へリサイクル可

この報告書は、グリーン購入法に基づく基本方針における「印刷」に係る判断の基準にしたがい、印刷用の紙へのリサイクルに適した材料 [A ランク]のみを用いて作製しています。