

EPA 職業及び住環境による暴露の
テストガイドライン

OPPTS 875. 2000

施用後の暴露モニタリング
テストガイドラインの背景

仮訳

はじめに

本ガイドラインは、農薬及び有害物質の試験、ならびに連邦政府の規制下における米国環境保護庁（U.S. EPA）によるレビューのため同庁に提出しなければならない試験データの生成への実用化のため米国環境保護庁汚染防止農薬有害物質局（U.S. EPA OPPTS）により作成された一連のテストガイドラインの一部を構成するものである。

汚染防止農薬有害物質局（OPPTS）は、次のテストガイダンス及び諸要件を統合するハーモナイゼーションの過程を経て、本ガイドラインを作成した。そのテストガイダンス及び諸要件とは、汚染防止・毒物部（OPPT）によるもので連邦規則集（CFR）第40編1章サブチャプターRに規定されているもの、農薬プログラム部（OPP）のもので技術情報局（NTIS）の出版物等に公開されたもの、及び経済協力開発機構（OECD）により公開されたガイドラインである。

上記ガイドラインの一連の単一 OPPTS ガイドラインへの統合の目的は、有害物質規制法（15 U.S.C. 2601）及び連邦殺虫剤殺菌剤殺そ剤法（15 U.S.C. 136, *et seq*）に基づく EPA のデータ要件に適合するよう実施しなければならない試験方法のぶれを最小化することである。

本ガイドラインは、875.2000 から 875.2900 までのシリーズの他のガイドラインと同様に、1997年の公表に向けて大幅な改定が進められている。しかし、現在のガイドラインはなおも正式なガイドラインである。施用後の暴露試験を始める前に、登録者は EPA の Occupational and Residential Exposure Branch（OPP の下部組織。連絡先：703-305-6094）と連絡を取るべきである。

ガイドラインの最終開示：本ガイドラインは米国印刷局（U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402）発行の連邦掲示板（*The Federal Bulletin Board*）からの入手が可能である。ディスクまたは書面による写しは、モデムダイヤル 202-512-1387、テルネット及び <ftp://fedbbs.access.gpo.gov>（IP 162.140.64.19）、インターネット：<http://fedbbs.access.gpo.gov> または電話 202-512-0132 からの入手が可能である。本ガイドラインは EPA の公開情報検索システム（gopher.epa.gov）の“Environmental Test Methods and Guidelines”の項目から ASCII 形式及び PDF 形式（移植可能な文書のフォーマット）で電子的方法により入手できる。

OPPTS 875. 2000 施用後の暴露量モニタリングテストガイドラインの背景

(a) **範囲** (1)**適用性** 本ガイドラインは、連邦殺虫剤殺菌剤殺そ剤法 (FIFRA) (7 U.S.C. 136, *et seq.*) の試験要件に適合するよう意図されている。

(2) **背景** 統一された本 OPPTS テストガイドラインの作成に使用した原資料は、OPP ガイドライン 130 及び 131 である。

(b) **一般規定** (1)**基本ガイダンス** ()**目的** (A)本シリーズは、登録の裏付けデータに適用される連邦規則集第 40 編第 158.390 条 (40 CFR 158.390) の諸要件を扱う。これは、農薬で処理した場所に入る人の保護にどのようなラベル指示が必要か (もしあれば) 判断するため、EPA が評価を行うものである。人の残留農薬への暴露の最小化を通じた人身保護が、40 CFR 158.390 及び本ガイドラインの目的である。40 CFR 158.390 により要求される EPA のデータ要件は、下記に基づく。

(1) 処理区における残留農薬が許容可能なリエントリーレベル(ヒトに対して危険でないレベル) まで減少するのに要する時間の決定。

(2) 農薬ラベルにリエントリー間隔(処理区への入場が日常的に認められるべきでない期間) を表示する。

(3) 処理区に立入る人が利用する個人用防護装置の効用、利用可能性、及び使用頻度に関する判断。

(B) リエントリーレベルとは、個人用防護装置を利用せずに処理区に立入る人に、合理的でない健康への悪影響を生じない環境中の残留農薬レベルである。リエントリー間隔とは、残留農薬がリエントリーレベルまで消失するのに要する時間である。残留農薬がリエントリーレベルにまで消失する前に処理区に立入る必要がある場合は、個人用防護装置の利用及びその他の措置が要求されよう。

(C) リエントリーレベル及びリエントリー間隔の決定に必要なデータには、次のものがある。

(1) 農薬の毒性データ

(2) 農薬を処理した場所で通常行われる人の活動を通じた、人の残留農薬への予測暴露量に関するデータ

(3) 処理区の残留農薬の種類及び量に関するデータ（茎葉の表面、土壌、またはその他表面、及び空気中）

()**リエントリー間隔の利用** 申請者は、見込み商品のラベルを提出し、これにリエントリー間隔の案を盛り込むべきである。リエントリー間隔の案は、40 CFR 158.390 のデータ要件、及び本ガイドラインのパラグラフ(b)(2)記載のデータ要件によって裏付けを行うべきである。EPA はデータのレビューを行い、リエントリー間隔の案の承認または不許可を決定する。

()**適用状況とコンプライアンス** 40 CFR 158.390 の要件は、登録の申請がなされている製品はもちろんのこと、既に登録を有する製品にも適用される。EPA は、データ呼出しプログラムを通じて（随時）、もしくは登録標準の作成時（定期的に）に、本ガイドラインのデータ要件を満たさなければならない時期について既に登録を有する製品の登録者に通知する。提出時期に従った適用状況に関する詳細は、40 CFR パート 158 を参照されたい。

()**一般参照** リエントリー問題の経緯、最新の状況、最近の実験的活動、及びリエントリー評価に推奨されるアプローチに関する情報は、本ガイドラインのパラグラフ() (3) , () (10) , 及び() (12) から得られよう。

(2)**リエントリー間隔及び裏付けデータの要件**() 本シリーズで述べるリエントリー間隔及びその裏付けデータは、1 つまたは複数の毒性基準を満たし、かつ次のことを特定した使用分類に含めることができる使用タイプを有する各最終製品の登録を裏付けるため、40 CFR 158.390 によって要求される。

(A) **毒性基準。** 農薬の毒性データが、40 CFR 158.135 が要求する毒性試験に基づく次の基準のうちの 1 つまたは複数を満たす場合、リエントリー間隔及び裏付けデータが必要である。

(1) 最終製品中の原体の LD50 が、急性経皮毒性試験（OPPTS 870.1200）の測定値に従い、200mg/kg（体重）未満である場合。

(2) 最終製品中の原体の LC50 が、急性吸入毒性試験（OPPTS 870.1300）の測定値に従い、200mg/m³（1 時間暴露）未満である場合。

(3) 最終製品中の原体の LD50 が、急性経口毒性試験（OPPTS 880.1100）の測定値に従い、50mg/kg（体重）未満である場合。

(4) 農薬使用のパターン及び頻度、ならびに安全幅に基づき、またはパラグラフ(f)(3)に従って数学モデルから導いたリスク分析の結果を考慮した結果、OPPTS 870.6100, 870.4200, 870.3200 に従って実施された試験から実証された神経毒性、催奇形性、またはがん原性の影響、もしくは OPPTS 870.3100, 870.3150, 870.3200, 870.3250, 870.3465, 870.3800, 870.3800, 870.4100 に従って実施された亜慢性試験、慢性試験、及び繁殖試験によって実証されたその他の有害性が処理区への入場から予測される場合。

(5) 農薬または残留農薬が処理区に入る人に有害な影響を与えうるという科学的なバリデーションが行われた、その他の毒性学的または疫学的証拠を EPA が受領した場合。この場合、ケースによってはリエントリー間隔及び裏付けデータが要求されることがある。

(B)使用タイプ。以下の農薬の使用タイプには、リエントリー間隔案及びそれに対応するデータの提出要件が適用される。

(1) 栽培作物への施用。圃場または果樹園で栽培される園芸用作物、及び農業用作物またはその周辺に対して行う殺虫剤、殺菌剤、及び除草剤の一般的な施用がその例。

(2) 全ての屋外の養樹園及び林業運営での農薬の使用。

(3) 芝への施用、及び業者による芝への施用

(4) 公園及び樹木園への施用

() 免責 (A) 一般的免責。登録申請者は、40 CFR 158.390 が要求するデータ要件の一部または全部の提出義務からの免責を求めることができる。ただし、かかるデータが特定の農薬または製品にとって不相当だという書面による証拠の提出を要す。(40 CFR 158.45 参照)

(B) 暴露量が十分でないことによる免責。申請者は、人の残留農薬への十分な暴露が合理的に予見できないことを示す、場所及び人間のリエントリー活動 (OPPTS 875.2800 参照) に関する説明を提出することができる。特定の製品ラベルのリエントリー間隔の提供義務からの免責をも申請者が求める場合は、EPA は、当該要求、及び提出された説明をレビューする。提出された根拠に EPA が同意する場合は、免責が与えら

れる。

(C) その他の特定の理由による免責。申請者は、農薬または製品の特定の特性または性質によって、40 CFR 158.390、及び本ガイドラインが要求する一定のデータの必要性が排除される証拠を提出した場合は、かかるデータの提出義務からの免責を求めることができる。かかる特性または性質には次のものが含まれるが、それらに限定されないものとする。すなわち、特定の農薬または製品の組成、分解率、毒性、及びこうしたその他の物理化学特性であり、40 CFR 158.390 のデータ要件の設定において EPA が考慮した要素と基本的に異なるもの。

()別の規制の対象である、空中残留物のみへの暴露。米国連邦労働安全衛生局が作成した許容暴露限界値 (Permissible Exposure Limits) (29 CFR 1910.1000)、または米国産業衛生学界 (ACGIH) が作成した許容気中濃度 (TLV) の規制対象である、空气中残留物への暴露のみが関係すると予測される場所への再入場の場合は、これらの基準を空气中残留物のリエントリーレベルとして用いることができる。また、登録者は、これをリエントリー間隔案の決定に用いることができる。

(c) **定義** 本ガイドラインで使用する用語は、40 CFR 152.3 及び 40 CFR パート 158 に定められる意義を有する。本ガイドラインでは、さらに次の定義を追加する。

空气中残留物 空气中残留物とは、蒸気、エアゾル、及び空气中浮遊微粒子を含む農薬の残留物であり、通常の間活動の間処理区において空气中に浮遊した状態を維持しているものをいう。

許容暴露レベル (AEL) AEL とは、処理区に入場する人に合理的でない有害性を及ぼすと考えられる、経皮暴露量と吸入暴露量の合計の最大総量をいう。AEL は通常、動物の毒性試験に基づき、適切な安全係数を用いて修正をされる。

経皮暴露 経皮暴露とは、処理区に入った人の皮膚に農薬残留物が付着するプロセスをいう。この用語は、かかる暴露によって付着した残留量をも意味する。この用語は外部経皮暴露と同義であり、必ずしも皮膚を通じて体内に吸収される残留量に当たらない。

直接暴露法 直接暴露法とは、人の皮膚または気道に移転した農薬残留物の量を測定する手順を指す。この方法には、皮膚パッチまたは呼吸マスクのフィルターの残留量の測定が不可欠であるが、これらに限定されるものでない。この方法には、血液、尿、または組織中の農薬残留量の定量といった間接的な暴露法は含まれず、また、血液酵素の作

用といった生理学的変化の計測も含まれない。

除去可能な残留物 除去可能な残留物とは、必ず表面に接触する人の活動によって、表面から除去されうる表面残留物の一部をいう。この用語は、水分（露、雨、汗）に溶解することによって除去され、処理区に入る人の皮膚、呼吸組織、頭髪、衣類等を汚染する残留物をも含む。ここで対象とされる表面には、茎葉、農産物、及び土壌があるが、これらに限定されない。

消失曲線 消失曲線とは、サンプリング時間に対する農薬残留レベルの対数のプロット、もしくはこのプロットの数学的表現をいう。

早期リエントリー 早期リエントリーとは、確立された妥当なリエントリー間隔の終了に先立って農薬処理区に人が入場することを指す。

吸入暴露 吸入暴露とは、処理区で人が農薬残留物を吸入するプロセスを指す。この用語は、そのプロセスで呼吸組織が吸収した残留物の量をも意味する。この用語は、肺の暴露または呼吸器暴露と同義であり、必ずしも肺系統から体内へ吸収される残留量と同義でない。

個人用防護装置 個人用防護装置とは、人が装着する特殊な衣類、帽子、靴、グローブ、保護マスク、またはその他の器具で、農薬残留物への人の暴露を減少させることが意図されているものをいう。この用語は、農薬のハザードが存在しないならば通常使用しないであろうアイテムであって、通常の衣類よりも優れた保護機能を提供するものを指す。

リエントリー間隔案 リエントリー間隔案とは、申請者が人身の保護に適切であるとして提案するリエントリー間隔を指す。

リエントリー リエントリーとは、農薬施用後の施用区への 1 人または複数人の入場をいう。

リエントリー間隔 リエントリー間隔とは、農薬残留物への暴露によって、合理的でない有害性のリスクを負うことなく、個人用防護装置を利用していないスタッフが処理区に入れるようになるまでに経過しなくてはならない、農薬施用後の期間をいう。

リエントリーレベル リエントリーレベルとは、個人用防護装置を利用せずに処理区に入るスタッフに対して、合理的でない有害性を負荷する可能性が低い、処理区における

農薬残留物の最大レベルをいう。

残留物、農薬残留物、残留農薬 これらは、施用場所に残る、または後に施用場所から除去するアイテムに残る有効成分、毒性を有する農薬不純物、及び有効成分の分解生成物であって毒性を有するものを指す。

区 区とは、圃場、かんきつ類果樹園、ブドウ園、または果樹園といった、特定化された農業区域を指す。

サロゲート、または農薬サロゲート サロゲート、または農薬サロゲートとは、調査対象である農薬を除く、化合物または化合物の混合物であって、人の暴露量の定量に用いることができるものをいう。サロゲートには、上記目的のため既に登録を有する農薬の有効成分を用いてもよい。

作業 作業とは、区において農薬残留物への暴露を生じうる、現在一般に承認されている方法に従って行われる人の活動、またはその他のあらゆる人の活動を指す。

一般的な最終製品 一般的な最終製品とは、主要な製剤カテゴリー（例えば、乳剤、粒剤製品、水和剤）を代表する農薬製品であって、登録申請者の製品の有効成分を含むものを指す。

(d)報告の一般要件 (1)概論 本ガイドラインの他の特定のセクションによって別途指定される場合を除き、40 CFR 158.390 の諸要件を満たすため提出する各試験報告書には、パラグラフ(b)及び(f)に記載する次の情報を含めるべきである。登録申請者は、データ報告及び完全な報告書の提出の標準化は、レビュープロセスを促進する点を忘れるべきでない。複数の目的に使用するデータは、別の版の特定のページを参照に付すか、もしくは適切な各版に複製頁を入れて提出すべきである。

(2) 試験報告書 試験報告書には、試験手順、物質、結果、及びデータの分析、分析から導かれた結論についての記述、ならびに結果の表形式のサマリー及びアブストラクトの完全かつ正確な記述の提供に必要な、全ての情報を含めるべきである。測定単位はメートル法を用いるべきであるが、追加的にヤード・フィート法を用いてもよい。この 2 つの体系を混同してはならない（例えば、 g/ft^2 ）。採用した試験方法の記述では、実験の設計、試験地及び場所、期間、ならびに試験の実際の日程について十分説明すべきである。

(3) 逸脱事項 本ガイドライン記載の許容される試験に適用される標準を満たせなかつ

た試験手順の全ての点を、報告書に示すべきであり、かかる逸脱が生じた理由を述べるべきである。

(4) **被験物質** ()被験物質は、化学名、分子構造、ならびにその化学的成分の定量的及び定性的測定を含む方法において、識別/同定すべきである(技術的に可能である限り、既知の汚染物質及び不純物の名称及び量を含める)。試験に供した試料成分の100%を明らかにできるように、未知の物質が存在する場合には、その量も測定すべきである。通常このデータは、OPPTS 830 シリーズで議論されている 40 CFR 158.150 の要件を満たすために生成される。

()被験物質の製造者ナンバー、ロットナンバー、及び試料ナンバーを報告すべきである。

(e) **40 CFR パート 158 の他の要件との調和** 申請者は、40 CFR 158.390 の要件を満たすべく実施される試験を、同パートの他の各条が要求する試験と調整させることが可能か判断すべきである(例えば、OPPTS 830.1600); § 158.540 の OPPTS 850 シリーズ(Hazard Evaluation: Nontarget Target Plants); § 158.290 の OPPTS 835 シリーズ(Chemistry Requirements: Environmental Fate) 及び § 158.240 の OPPTS 860 シリーズ(Chemistry Requirements: Residue Chemistry) がある。40 CFR 158.340 の OPPTS870 シリーズ(Hazard Evaluation: Humans and Domestic Animals) の要件を満たすべく収集されたデータと各試験を調和させるべきである。さらにいくつかの試験は、連邦食品医薬品化粧品法(21 U.S.C. 408,409)に基づくトレランスまたは暫定トレランスの申請の裏付けに必要な試験との有益な調和が可能であろう。

(f)**要求される毒性データ** 40 CFR 158.340 により要求される、人及び家畜に対する農薬の毒性評価のため登録申請者が提出する毒性データを、リエントリー間隔の提案に使用する AEL を決定するために用いるべきである。これらデータに関する説明は、OPPTS870 シリーズのグループ A~F にある。

(g)**暴露量換算と浸透仮定** (1)一般的な手順 ()申請者は、次のいずれかの方法によって AEL を決定すべきである。

(A) 40 CFR 158.340 の要件を満たすため OPPTS ガイドライン 870.1200、870.1300、870.3200、870.3250、870.2400 に従って実施された急性試験及び亜慢性試験から得られた動物の経皮及び/または吸入毒性データ。

(B) 亜慢性経皮試験及び/または亜慢性吸入試験から得られた無作用量 (NOEL)。

() AEL の決定に用いる毒性データは、AEL の最低値を与えるものにすべきである。

(2) **その他の試験から得たデータの利用** 亜慢性神経毒性試験、催奇形性試験、及び生殖毒性試験から得た NOEL が、亜慢性経皮試験及び亜慢性吸入試験から得た NOEL よりも低い場合、低い方の NOEL を生じた試験のデータを用いて AEL を決定すべきである。

(3) **経口ルートから経皮ルートへの毒性データの変換** 経口投与を行った動物から得られた毒性データを概算の経皮吸収薬量に換算する必要がある場合、以下の諸点の検討が有益であろう。

() 急性経口 LD50 と急性経皮 LD50 の比較 (OPPTS 870.1100 及び 870.1200 参照)。

() 暴露が予測されるときに農薬の物理的状態 (例えば、液体、ダスト、粒剤、またはカプセル状の残留)。

() 実験動物を用いた、同一または類似の化学物質の試験から得た実際の経皮吸収データ。

(4) **吸収** 皮膚を通じた農薬の浸透を推定するには、申請者は 100% の浸透率を推定するか、もしくはパラグラフ (b) に示すデータが含まれ、しかしそれらに限定されないデータを提出して吸収率が 100% 未満であると示すことができる。肺表面を経由した農薬の浸透については、100% でない浸透率を示す適切なデータが申請者によって提出される場合を除き、浸透率 100% を EPA は推定する。

(h) **AEL の決定** (1) **適宜行う** 40 CFR 158.390 により要求され、パラグラフ (b) (1) に述べられているリエントリー間隔が要求される各最終製品の登録に裏付けを与えるため、最終製品中の各有効成分の AEL が必要である。

(2) **AEL を決定** AEL の決定手続きは、有効成分により引き起こされる毒性の影響の種類及び吸収される程度によって決定される。有効成分が発がん影響を引き起こさない場合、パラグラフ (h) (2) () のガイダンスと検討事項に従って AEL を決定すべきである。申請者はその他の方法によって AEL を決定し、そのアプローチに関するデータを提出することができる。

() **非発がん性物質** パラグラフ (b) (2) で述べた無作用量 (NOEL) を適切な安全係数で割って AEL を決定すべきである。この安全係数は、動物の実験データを人に対する影響に外

挿する場合に考慮すべき不確実性の程度、または大きさを反映すべきものである。安全係数は 10 から 2,000 までの幅があり、毒性の種類（重大性及び回復性）、暴露の長さ、ならびに農薬の吸収、分布、排泄、及び代謝変換についての動物と人の比較可能性（既知の場合）を反映すべきである。亜慢性経皮試験から得られた NOEL は、許容可能な人の暴露レベルである。しかし、亜慢性神経毒性試験、催奇形性試験、及び繁殖試験といった各試験から得られた NOEL の方が低い場合は、これら試験から得られた NOEL を使用すべきである。動物試験から NOEL が与えられない場合は、適切なレベルのリスクに従って AEL を決定すべきである。

()**発がん性物質** 発がん性物質の AEL は、適切な数学モデルを用い、それを動物の一生の期間の動物試験から導かれたデータに適用したリスク評価に基づいているべきである。申請者は他の方法により AEL を決定してもよいが、そのアプローチの裏付けデータを提出すべきである。EPA は、リスク評価及び AEL 計算の指示を提供している。

(3)**AEL の報告** ()最終製品に複数の有効成分が含まれる場合は、AEL の最低値を報告すべきである。

()AEL は 1 日当たりの経皮投与量(1 日当たりのキログラム当たりミリグラム数として表す、というように。)として表すべきであり、もしくは空气中残留物の場合であれば、空气中濃度として表すべきである(1 立方メートル当たりのミリグラム数として、というように。)

()AEL 計算に関する報告書には、使用したデータ、安全係数、数学モデル(適宜)、及びそれぞれを選んだ理由を示すべきである。

(i) **参考文献** 本テストガイドラインに関する追加的な背景資料として以下の参考文献を参照されたい。

- (1) Abrams, H.K. and A.R. Leonard, Toxicology of organic phosphate insecticides. *California Medicine* 73:183 (1950).
- (2) Gunther, F.A., and J.D. Gunther (eds.). Minimizing occupational exposure to pesticides. *Residue Reviews* Volume 75 (1980). (この巻は、その全体がリエントリーに関する会議議事録を構成しており、圃場作業者の中毒防止に関わる多数の多様なトピックを扱っている。)
- (3) Gunther, F.A. et al., The citrus reentry problem: Research on its causes and effects, and approaches to its minimization. *Residue Reviews* 67:1-139 (1977). (このレビュー

ーは、リエントリー問題に関する情報及び1977年までの同問題について調査するレファレンスの出発点として推奨される。文献レビューが徹底されており、インデックスが有益である。)

- (4) Ingram, F.R., Health hazards associated with use of airplanes for dusting crops with parathion. *American Industrial Hygiene Association Quarterly* 12:165 (1951).
- (5) Iwata, Yutaka et al., Fruit residue data and worker reentry research for chlorthiophos applied to California citrus trees. *Journal of Agricultural Food Chemistry* 30:215-222 (1982).
- (6) Kahn, E., Outline guide for performance of field studies to establish safe reentry intervals for organophosphate pesticides. *Residue Reviews* 70:27-43 (1980).
- (7) Kilgore, W.W. et al., Human physiological effects of organophosphorus pesticides in a normal agricultural field labor population. A preliminary report. II. Scientific aspects. Food Protection and Toxicology Center, University of California, Davis, CA (1977).
- (8) Milby, T.H., Prevention and management of organophosphate poisoning. *Journal of the American Medical Association* 216:2131 (1971).
- (9) Popendorf, W., Exploring citrus harvesters' exposure to pesticide contaminated foliar dust. *American Industrial Hygiene Association Journal* 41:652-659 (1980).
- (10) Popendorf, W.J. and J.T. Leffingwell, Regulating OP pesticide residues for farmworker protection. *Residue Reviews* 82:125-201 (1982). (この研究論文は、論者が提案するリエントリー間隔の計算モデルの裏付けとして、文献レビューを行っている。)
- (11) Quinby, G.E. and A.B. Lemon, Parathion residues as a cause of poisoning in crop workers. *Journal of the American Medical Association* 166:740 (1958).
- (12) Task Group on Occupational Exposure to Pesticides, Federal Working Group on Pest Management. 1974. Occupational Exposure to Pesticides. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. 20460. (このレビューは、1974年までの有機リン系農薬の作物残留物への圃場作業者の中毒問題に関する歴史を扱い、議論を行っている。)