

## 農薬の毒性に係る最近の知見

平成19年6月5日

### (1) 農薬の毒性について

1. FQPA(食品品質保護法)が1996年に制定され、それに基づいて10年にわたり米国EPAによって実施された農薬再登録適格決定(Reregistration Eligibility Decision: RED)作業の中で、有機リン系農薬は最も優先順位の高い農薬であった。REDには個別農薬に関するリスク評価の結論と米国内で登録を継続するために必要なリスク削減措置が記載されている。
2. 研究論文の文献調査においても有機リン系農薬に関する報告が多数認められ、従来のアセチルコリンエステラーゼ活性阻害による急性神経毒性および神経障害標的エステラーゼ(NTE)活性抑制による遅発性神経毒性に加えて、慢性神経毒性の影響が疑われるようになってきている。
3. 有機リン系農薬の子供に対する神経発達毒性も懸念されている。
4. 化学物質過敏症(Multiple Chemical Sensitivity: MCS)多くは臭いによって発症し不定愁訴を呈すると言われているが、農薬も原因の一つとして疑われている。
5. 農薬の子供への曝露は喘息発症要因および喘息修飾要因となる可能性があるとの報告がある。

### (2) 諸外国における農薬吸入毒性のリスク評価・管理手法について

フェニトロチオンを例にとれば RED での吸入毒性評価手法は以下のようである。(米国での使用対象は鑑賞植物、住宅アリ、ゴキブリ)

#### ハザード評価

- ①急性吸入毒性試験：[Endpoint:LC50] データ不備により毒性カテゴリーはIVからIIに変更。再提出資料審査での最終カテゴリーは記載なし。
- ②90日間反復吸入毒性試験：[Endpoint:コリンエステラーゼ活性抑制] 0, 0.2, 1.0 および  $10\mu\text{g/L}$  にて実施。 $10\mu\text{g/L}$  では雄ラットの血漿中コリンエステラーゼ、雌雄の赤血球中コリンエステラーゼの活性抑制。1.0 および  $10\mu\text{g/L}$  の雌で脳コリンエステラーゼ活性抑制。0.2  $\mu\text{g/L}$  の雌で脳コリンエステラーゼ活性抑制がないことから NOEL は 0.2  $\mu\text{g/L}$ 。LOEL は 1.0  $\mu\text{g/L}$ 。

### 曝露評価

- ①登録申請者から提出された本剤の使用時モニタリング報告書および Pesticide Handlers Exposure Database (PHED), Version 1.1(1998)により職業上および家庭内取扱者（混合，装填，散布中，散布後）について幾つかの曝露シナリオにおける吸入曝露量(mg/kg/day)を計算。
- ②取り扱い作業者は防護服等の着衣を前提とするが、曝露時の気道吸収率は 100%としている。家庭内使用の場合では防護服未着用を前提としている。

### リスク評価

- ①職業上および家庭内曝露：90 日間反復吸入毒性試験の結果(NOEL：0.049 mg/kg/day)に基づいて評価。
- ②NOEL (0.049 mg/kg/day) を各曝露シナリオの吸入曝露量想定値で除して曝露マージン(Margin of Exposure：MOE)を計算（本資料 P.4 の表）。

### リスク管理

- ①MOE100 を基準値（種差 10×個人差 10）として、それを下回る曝露シナリオに基づき、製造用途製品および最終用途製品別にラベル表示を改訂。（使用制限農薬であることの明記，取り扱い・使用法・使用頻度・再入植までの時間の改訂，防護服着衣の喚起等）
- ②使用に際しての一般的注意喚起および環境保全に配慮して鳥類・水生無脊椎生物に対する有毒性表示と環境汚染防止のため水環境への施用禁止のラベル表示。  
(使用実態に照らしてスプレードリフト対策としてのバッファゾーン設定あるいはドリフト低減ノズルの使用・散布高さ制限・散布時風速条件等についての記載は認められない。)

以上のように EPA では吸入曝露について代表的データベース（Pesticides Handlers Exposure Database：PHED）を用いて使用実態に即した曝露シナリオごとに定量的曝露評価を行い、その上でリスク評価およびリスク管理を行っている。また、EPA は農薬散布域住民へのスプレードリフトによる曝露評価を進めるにあたっては農務省と協同してドリフト予測モデル（AgDRIFT）を開発している。ただし、スプレードリフト発生の予防責任は農薬散布者自身にあり、EPA は適切な取り扱いのためのラベル表示、農務省および州当局との協同での散布者の教育・訓練・認可遂行によってリスク管理責任を果たす立場をとって

おり、州当局はこのシステムの中核的責任を負っている。一方、少数の例外農薬（燻蒸用および微量散布用）を除き EPA ではベーパードリフトによる散布地周辺居住者に対する吸入によるリスク評価は行っていない。ベーパードリフトによる散布地周辺居住者に対する健康影響評価は今後に残された課題といえる。

オーストラリアにおけるフェニトロチオンの吸入毒性評価手法も米国同様、曝露シナリオごとに MOE を算出。NOEL : 0.2 mg/kg/day はイヌ 1 年間混餌投与毒性試験のメスにおける血漿コリンエステラーゼ活性抑制に基づく。MOE100 を基準値に設定。取り扱い時の曝露シナリオには UK POEM, UEEPA:PHED, ドイツモデルを使用。農地施用剤につきスプレードリフト対策 (AgDRIFT およびその改良型の AGDISP モデルを使用) として風下 1500m 方向へのバッファージーンの設定、散布高さ制限・散布時風速条件等をラベル表示。

90-day inhalation study. An inhalation absorption of 100% is assumed.

The calculations indicate that MOEs are less than 100 for: (1) applicators when low-pressure handwands are used; and (2) for mixer/loader/applicators when low-pressure or knapsack/backpack equipment is used.

MOE estimates are listed in the following table for use scenarios considered eligible for reregistration. These calculations include proposed risk mitigation labeling.

Exposure Scenario	Short term and Intermediate MOE	
	Dermal	Inhalation
<b>Mixer/Loader Exposures</b>		
Open Mixing Wettable Powders	140	1303
Open Mixing Liquids	448	13,720
<b>Applicator Exposures</b>		
Low Pressure Handwand Application	42	26
High Pressure Handwand Application	129	60,978
<b>Mixer/Loader/Applicator Exposures</b>		
Mixing and Application with Low Pressure Handwands	5	521
Knapsack/ Backpack Application	65	340
Mixing/Application High Pressure Handwand	305	279

It should be assumed that these MOEs represent a conservative estimate. Because the unit exposure data were of poor quality and the number of replicates were insufficient, the MOE estimates provided may either understate or overstate risk to handlers from

有機リン系農薬の吸入毒性評価(EPA)

名称	設定根拠試験	ハザード評価 a	曝露評価対象	リスク評価(MOE)	リスク管理(ラベル表示)
フェニトロチオン	Rat 90日吸入	0.049 mg/kg/day	使用者、住居者	100	使用制限、使用者、指示書
アセフエート	Rat 4週吸入	0.28 mg/kg/day	使用者、周辺住民、住居者	100	使用者、周辺住民、住居者
クロルピリホス	Rat 90日吸入	0.1 mg/kg/day	使用者、住居者	100	使用制限、使用場所・基準
クロルピリホスメチル	[Rat 長期併合]	[0.1 mg/kg/day]	使用者	100	防除装備
ジクロルホス	Rat 2年吸入	0.00015 mg/L(BMD10)	使用者、周辺住民	100	
ジメエート	Rat 28日吸入	0.00038 mg/L(BMCL10)	使用者	100	防除装備、使用場所
ダイアジノン	Rat 21日吸入	0.026 mg/kg/day	使用者、住居者	100	防除装備、使用指示書
ピリミホスメチル	[Rat 亜慢性]	[0.2 mg/kg/day (LOAEL)]	使用者	3000	防除装備、使用指示書
フェンチオン	[サル 2年間慢性]	[0.02 mg/kg/day]	使用者	100	
プロフェノホス	[イヌ 6ヶ月]	[0.005 mg/kg/day]	使用者	100	防除装備、立入り制限、
馬拉チオン	Rat 90日吸入	25.8 mg/kg/day(LOAEL)	使用者、周辺住民	100	
メチダチオン	[イヌ 慢性]	[0.15 mg/kg/day]	使用者	100	防除装備、使用指示書
アジンホスメチル	吸入	0.0012 mg/L	使用者、周辺住民	100	使用基準、防除装備
エチオン	[イヌ 慢性]	[0.05 mg/kg/day]	使用者	100	
エトプロップ	[イヌ 慢性]	[0.01 mg/kg/day]	使用者	100	
オキシジメトンメチル	[イヌ 慢性]	[0.013 mg/kg/day]	使用者	100	
クマホス	[イヌ 慢性]	[0.025 mg/kg/day]	使用者、周辺住民	100	
クロルエトキシホス	吸入	0.13 mg/kg/day	使用者	100	使用場所
ジクロトホス	[Rat 慢性]	[0.02 mg/kg/day(LOAEL)]	使用者、周辺住民	300	
スルホテップ	[イヌ 亜急性]	[0.014 mg/kg/day]	使用者	100	使用制限、使用場所・基準
テトラクロルピンホス	Rat 90日吸入	6.7 mg/kg/day	使用者、周辺住民	100	
チメホス(蚊幼虫駆除)	[Rat 90日強餌]	[0.9 mg/kg/day]	使用者	100	
テルブホス	Rat 90日吸入	0.0035 mg/kg/day	使用者、周辺住民	100	
トリブホス	Rat 90日吸入	0.9 mg/kg/day	使用者	1000	
ナレド	Rat 90日吸入	0.053 mg/kg/day	使用者	100	防除装備
フェナミホス	吸入	0.061 mg/kg/day	使用者	100	
プロベタムホス	Rat 14日吸入	4.7 mg/kg/day(LOAEL)	使用者	100	
ペンスリド	反復吸入	0.5 mg/kg/day	使用者、周辺住民	100	
ホステパピリム	Rat 28日吸入	0.043 mg/kg/day	使用者	100	
ホスメット	[Rat 長期併合]	[1.1 mg/kg/day]	使用者、居住者	100	
ホレート	反復吸入	0.05 mg/kg/day	使用者、居住者	100	
メタミドホス	Rat 90日吸入	0.001 mg/kg/day	使用者、居住者	300	
メチルパラチオン	[Rat 1年]	[0.02 mg/kg/day]	使用者	1000	
メピンホス	[Rat 長期併合]	[0.025 mg/kg/day]	使用者	1000	

MOE:曝露マージン

「J」吸入試験以外のデータに基づく評価

a : ( ) LOAEL以外はNOEL or NOAEL.

BMD10:無処置対照に対して10%の反応を示すベンチマークドース

BMCL10:無処置対照に対して10%の反応を示すベンチマーク濃度

参考資料・文献一覧(抜粋)

-資料-

1. Reregistration Eligibility Decision (RED) Fenitrothion. 1995. EPA
2. Reregistration Eligibility Decision (RED) Acephate. 2001. EPA
3. The reconsideration of approvals of the active constituent fenitrothion, registration of products containing fenitrothion and their associated labels. Draft Review Report. 2004. APVMA
4. Status of Cumulative Risk Assessment for Organophosphate Pesticides, Revised Draft. 2002. EPA
5. Framework for Assessing Non-occupational, Non-dietary (Residential) Exposure to Pesticides. Draft. 1998. EPA
6. Spray Drift Workgroup Final Report to PPDC Executive Summary. 2007. EPA
7. Pesticides: Topical & Chemical Fact Sheets Spray Drift of Pesticides. 1999. EPA
8. Pesticide Environmental Stewardship Program Drift Minimization through Education: An Interactive Multimedia CD and Internet Delivered Course of Study. 2007. EPA
9. Pesticides: Regulating Pesticides Pesticide Registration (PR) Notice 2001-X Draft: Spray and Dust Drift Label Statements for Pesticide Products. 2007. EPA
10. R&D Plans for Przm/Exams (AgDraft/Bass) Task Plan 6519b: Conduct Probabilistic Exposure and Ecological Risk Assessment of Pesticides via Simulation Modeling. 2000. EPA
11. Operating Principles and Proposed Registration Requirements in Relation to Spray Drift Risk. 2006. APVMA
12. Pesticides and Human Health Risk Assessment Policies, Processes, and Procedures Purdue University Cooperative Extension Service
13. Pesticide Exposure and Children. 2000. Agrichemical & Environmental News.
14. 化学物質の大気中への飛散・揮散問題とその対策 第6回有機化学物質研究会資料。2006. 独立行政法人 農業環境技術研究所編

-文献-

1. Costa, L. 2006. Current Issues in organophosphate toxicology. *Clinica Chimica Acta*. 366: 1-13.
2. Phillips, M. 2006. Does the EPA's pesticide review protect children? *Environ Health Perspect*. 113:A593-595.
3. Harnly, M. et al. 2005. Correlating agricultural use of organophosphates with outdoor

- air concentrations: A particular concern for children. *Environ Health Perspect.* 113:1185-1189.
4. Slotkin, T. et al. 2006. Organophosphate insecticides target the serotonergic system in developing rat brain regions: Disparate effects of diazinon and parathion at doses spanning the threshold for cholinesterase inhibition. *Environ Health Perspect.* 114:1542-1546.
  5. Nielsen, S. et al. 2005. Risk of brain tumors in children and susceptibility to organophosphorus insecticides: The potential role of paraoxonase(PON1). *Environ Health Perspect.* 113:909-913.
  6. Bouvier, G. et al. 2005. Insecticide urinary metabolites in nonoccupationallyexposed populations. *J Toxicol Environ Health.* 8:485-512.
  7. Kofman, O. et al. 2006. Motor inhibition and learning impairments in school-aged children following exposure to organophosphate pesticides in infancy. *Ped Res.* 60:88-92.
  8. Jacobson, S and Jacobson, J. 2006. New evidence of effects of organophosphate pesticides on neurodevelopment in children. *Ped Res.* 60:22-23.
  9. Ruckart, P. et al. 2004. Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environ Health Perspect.* 112:46-51.
  10. Young, J. et al. 2005. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *NeuroToxicol.* 26:199-209.
  11. Rohlman, D. et al. 2005. Neurobehavioral performance in preschool children from agricultural and non-agricultural communities in Oregon and North Carolina. *NeuroToxicol.* 26:589-598.
  12. Colborn, T. 2006. A case for revisiting the safety of pesticides: A closer look at neurodevelopment. *Environ Health Perspect.* 114:10-17.
  13. Hillert, L. 2007. Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Hum Brain Mapp.* 28:172-182.
  14. Overstreet, D. et al. 1996. Potential animal model of multiple chemical sensitivity with cholinergic supersensitivity. *Toxicology.* 111:119-134.
  15. Duramad, P. et al. 2006. Early environmental exposure and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ Health Perspect.* 114:1917-1923.
  16. Salam, M. et al. 2004. Early-life environmental risk factors for asthma: Findings from the children's health study. *Environ Health Perspect.* 112:760-765.
  17. Eskenazi, B. et al. 1999. Exposure of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect.* 107:409-419.