

## 平成 20 年度吸入毒性試験実施計画（案）

平成 20 年 3 月 11 日

### 1．目的

街路樹や公園等の市街地における使用実績が多い農薬等をモデルとして吸入毒性試験を実施し、当該農薬の毒性評価を行うことにより、飛散リスク管理の目安となる農薬の気中濃度指針値の設定に資する。

### 2．基本的な考え方

本事業で想定する曝露シナリオ（参考資料 2）を踏まえ、亜急性吸入毒性を想定して動物試験を実施する。ただし、試験を予定している剤（トリクロルホン及びエトフェンプロックス）では試験温度における飽和状態で毒性発現が見込めないため、十分粒径を小さくする前提で、ミスト又はダストによる試験とすることとする。

なお、毒性評価の結果の信頼性及び汎用性を確保するため、試験の実施にあたっては既存の確立されたテストガイドラインを最大限活用することとする。

### 3．試験実施機関

試験を実施する請負業者の選定にあたっては、以下の要件を課すこととする。

本実施計画で定める吸入毒性試験を実施できる試験設備を有すること。

毒性試験分野に係る農薬 G L P（Good Laboratory Practice の略）（平成 11 年 10 月 1 日農林水産省農産園芸局長通達 11 農産第 6283 号）への適合確認を受けた機関であること。

その他、吸入毒性試験に係る十分な知見、技術を有していること。

### 4．モデル農薬の選定

モデル農薬の選定にあたっては、「自治体における街路樹、公園緑地等での防除実態調査」（参考資料 3）に基づき、街路樹、公園等の市街地における使用実態の多い 5 農薬（別紙 1）を優先して選定することとし、平成 19 年度はトリクロルホン及びエトフェンプロックスを選定し、予備試験を行った。

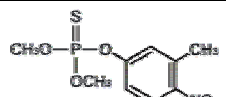
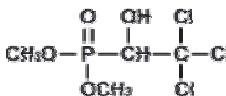
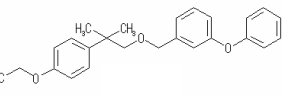
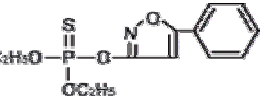
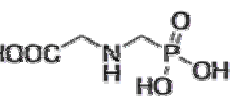
平成 20 年度はこれらに対する予備試験の結果を利用して、動物試験を行う

こととする。

#### 5．試験計画

別紙2の試験計画に基づき、請負業者から詳細な試験計画を提出させ、最終的な試験計画を定めるものとする。

(別紙1) 街路樹、公園等の市街地における使用実態の多い5農薬

順位 (回答率)	農薬名	用途	構造式 / 物性 <sup>*1</sup>	気中濃度評価値 <sup>*4</sup> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	散布後最高気中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) <sup>*5</sup>		吸入毒性	
					散布区域内	散布区域外	急性(LC <sub>50</sub> ) <sup>*1</sup>	亜急性(NOEL)
1 (64%)	フェニトロチオン (MEP)	殺虫剤 (有機リン系)	 <p>分子量: 277.2 融点: 0.3<sup>*2</sup> 沸点: 140-145 で分解<sup>*2</sup> 蒸気圧: <math>1.57 \times 10^{-3}</math> Pa (25 )</p>	10	22 (散布後0~1h)	8.66 (散布後1日、50m)	>2210mg/m <sup>3</sup>	7mg/m <sup>3</sup> *6
2 (60%)	トリクロルホン (DEP)	殺虫剤 (有機リン系)	 <p>分子量: 257.4 融点: 83-84<sup>*2</sup> 沸点: 100<sup>*2</sup> 蒸気圧: <math>2.1 \times 10^{-4}</math> Pa (20 )</p>	-	2.23 (散布後当日)	1.30 (散布後当日)	533mg/m <sup>3</sup>	12.7mg/m <sup>3</sup> *2
3 (24%)	エトフェンプロックス	殺虫剤 (ピレスロイド系)	 <p>分子量: 376.5 融点: <math>37.4 \pm 0.1</math> 沸点: 200 で分解 蒸気圧: <math>8.13 \times 10^{-7}</math> Pa (25 )</p>	-	0.20 (散布後当日)	0.54 (散布後、100m)	>5900mg/m <sup>3</sup>	-
4 (24%)	イソキサチオン	殺虫剤 (有機リン系)	 <p>分子量: 313.3 融点: &lt;25<sup>*3</sup> 沸点: 160<sup>*3</sup> 蒸気圧: <math>1.60 \times 10^{-4}</math> Pa (25 )</p>	-	1.8 (散布後1~3h)	0.07 (散布後1~3h)	2040mg/m <sup>3</sup>	-
5 (24%)	グリホサート	除草剤 (アミノ酸系)	 <p>分子量: 169.1 融点: 184.5<sup>*2</sup> 沸点: 187 で分解<sup>*2</sup> 蒸気圧: <math>1.31 \times 10^{-5}</math> Pa (25 )</p>	-	-	-	>2470mg/m <sup>3</sup>	-

[引用元]

\*1(\*2、\*3を除く) 農薬ハンドブック 2005年版 (社団法人日本植物防疫協会)

\*2 国際化学物質安全性計画 環境保健クライテリア (<http://www.inchem.org/pages/ehc.html>)

\*3 独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質総合情報提供システム

\*4 航空防除用農薬環境影響評価検討会報告書(平成9年12月環境庁水質保全局)

\*5 以下の資料より散布後の最高気中濃度を抜粋

・航空防除用農薬環境影響評価検討会報告書(平成9年13月環境庁水質保全局)

・環境省農薬残留対策総合調査における気中濃度測定結果について(平成18年度第2回農薬飛散リスク評価手法等確率調査検討会 参考資料5)

・その他の研究機関における気中濃度測定結果について(暫定版)(平成18年度第2回農薬飛散リスク評価手法等確率調査検討会 参考資料6)

\*6 フェニトロチオンの毒性試験の概要(日本農薬学会誌 13, 401-405 (1988))

## (別紙2) 試験計画(案)

(注1) 第2回部会での検討結果等を踏まえ修正した。

(注2) 曝露方法について、試験機関の設備上の制限からガスでの試験ができない場合があることを考慮した。

### 試験計画(案)

#### 1. 目的

(本試験計画の技術的要件等は、OECD テストガイドライン 412 またはその改訂案を基本とすること等を記述。)

#### 2. 供試動物

(1) ラットの若齢成獣を用いる。なお、雌は未経産で非妊娠のものを用いる。

(2) ラットの系統については、ウイスター系など、広く使われている系統とし、試験実施機関が飼育・管理及び試験の実施に十分な経験を有し、かつ遺伝的情報を含め背景情報を十分に把握している動物を用いるものとする。

#### 3. 曝露方法

(1) 平成19年度に実施した予備試験の結果を踏まえ、原則として全身曝露型吸入装置を用いることとする。

(2) 被検物質は原則としてミスト又はダスト状態で曝露させることとし、可能な場合ガス状態でも曝露させることとする。曝露中の吸入装置内温湿度は原則として飼育環境と同様とし、その条件は OECD 改定案(22±3、30-70%)に従う。

(3) 曝露中は、流量、被検物質の実際濃度、温度、湿度、粒子径等をモニタリングし、一定条件に保つ。なお、被検物質をガス状態で曝露させる場合は、粒子径分布のモニタリングは実施しない。

#### 4. 曝露期間

(1) 亜急性の吸入毒性を評価する観点から、今回の試験では曝露期間は28日

間とする。

(2) 1日の暴露時間は原則6時間とし、毎週5日間以上、曝露させる。

## 5. 動物数及び試験群の設定

### (1) 動物数の設定

1群当たり雌雄各10匹以上とし、試験結果の評価を行う上で十分な動物数を確保する。

### (2) 試験群の設定

原則として、ミストまたはダストで3段階以上の被検物質投与群並びに対照群を設けることとし、可能であればさらにガスで1段階以上の被検物質投与群を設ける。なお、ガスの場合、飼育温度における飽和濃度が無毒性量に満たないと推定される場合には、飽和濃度の1段階とする。

ミストまたはダストによる被検物質投与群の用量段階は、予備試験の結果や文献情報等をもとに、被検物質の毒性の徴候を明らかにし無毒性量を推定できるように設定する。最高用量は多数例の死亡を起こすことなく毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ、用量反応関係がみられるように各用量段階を設定する。

ガスによる被検物質投与群の用量段階もミストまたはダストによるものに準じて設定する。しかしながら、飼育温度における飽和濃度が無毒性量に満たないと推定される場合には、飽和濃度の1段階とする。

対照群は空気を曝露させることとし、被検物質の投与を行わないこと以外、すべての点で被検物質投与群と同一の条件とする。

#### 【参考】

・資料3別紙1から計算したDEPのガスの飽和濃度及びミストでのNOEL:

	飽和濃度	NOEL
DEP	0.022mg/m <sup>3</sup>	12.7mg/m <sup>3</sup>

このため、ガスのみでは何ら影響を示さない可能性があると予想されるため、可能であればガスの飽和状態で1濃度区を設定するとともに、ミストまたはダストでの試験で用量反応関係を見ることを想定。

## 6. 観察及び検査

観察及び検査項目は、OECD 改定案に記述された項目に、以下の項目を追加する。

- ・試験終了後、脳、赤血球及び血漿中におけるアセチルコリンエステラーゼ活性を測定し、対照群に対する低下率を測定する
- ・器官及び組織の保存期間について、ホルマリン標本は試験終了後3年間、ブロック及びガラススライドは10年間とする。
- ・アレルギー性の影響が判断できる検査項目を追加（試験終了時に血漿中サイトカイン、胸腺、脾臓のリンパ球のサブセットを測定）する。

(注2:第2回部会での審議結果)

- ・急性神経毒性試験ガイドライン(2-1-7)で定めている「観察と検査」のうち、還流固定による組織の固定は行わない。
- ・急性遅発性神経毒性試験ガイドライン(2-1-8)による検査は実施しない。
- ・血中の被検物質濃度測定は実施しない。
- ・尿中の代謝物測定は行わない。

**【論点】**

- ・有機リン系農薬以外の成分について試験を行う場合に、上記「観察及び検査」に記述された検査項目を実施することについて。
- ・血漿中サイトカイン、脾臓並びに胸腺のリンパ球のサブセットの測定範囲について。

7. 被検物質

(1) 被検物質は純品とし、純度は原則として98%以上とする。ただし、98%以上の純度の純品が入手困難な場合には、入手可能な純品のうち最も濃度の高いものを用いることとする。また、純品の入手が困難な場合は、農薬として製造された原体を用いることとする。

(2) 被検物質の組成については、分析の上、報告をすることとする。

以上