

平成 19 ~ 21 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査における 農薬の無毒性量の設定について（案）

1 . フェニトロチオン（平成 19 年度）

調査の結果見出された住友化学株式会社による SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた 28 日間反復吸入毒性試験（試験条件：1 日 6 時間、1 週 5 日間の鼻部暴露。暴露濃度：0、2、4 及び 8 mg/m³。観察・検査項目：一般状態、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、赤血球・血漿及び脳のコリンエステラーゼ活性、病理学的検査。2003 年。）において、8 mg/m³ 群の雌で脳コリンエステラーゼ活性に統計学的に有意で、かつ 20%以上の阻害及び 8 mg/m³ 群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性に統計学的有意で、かつ 20%以上の阻害が認められたことから、無毒性量を雌雄ともに 4 mg/m³ とする。

2 . トリクロルホン（平成 20 年度）

本毒性部会において計画され、結果が検討された中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センターによる SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた 28 日間反復吸入毒性試験（試験条件：1 日 6 時間、1 週 5 日間の全身暴露。暴露濃度：0、10、30 及び 100 mg/m³。観察・検査項目：生死及び一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、赤血球・血漿及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性、血液・胸腺及び脾臓のリンパ球サブセット、病理学的検査、血液中の被験物質濃度。2009 年。）において、100 mg/m³ 群の雄で赤血球コリンエステラーゼ活性に統計学的に有意で、かつ 20%以上の阻害が認められたことから、無毒性量を雄で 30 mg/m³、雌で 100 mg/m³ とする。

3 . イソキサチオン（平成 21 年度）

本毒性部会において計画され、結果が検討された中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センターによる SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた 28 日間反復吸入毒性試験（試験条件：1 日 6 時間、1 週 5 日間の全身暴露。暴露濃度：0、1、3 及び 10 mg/m³。観察・検査項目：生死及び一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、赤血球・血漿及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性、血液・胸腺及び脾臓のリンパ球サブセット、病理学的検査、血液中の被験物質濃度。2010 年。）において、10 mg/m³ 群の雌雄において赤血球コリンエステラーゼ活性に統計学的に有意で、かつ 20%以上の阻害が認められたことから、無毒性量を雌雄ともに 3 mg/m³ とする。

以上の結果を表 1 にまとめる。

表 1. 平成 19 ~ 21 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査における農薬の無毒性量のまとめ

薬剤名	試験条件*					エンドポイント	無毒性量 〔案〕 (mg/m ³)
	試験系	使用 動物数	暴露濃度群 (mg/m ³)	暴露経路	暴露 期間		
フェニトロチオン (MEP)	ラット雌雄 (Crj:CD(SD))	雌雄各 5 匹/群	0, 2, 4, 8	鼻部暴露による 吸入	6 時間/日, 5 日間/週, 28 日間	脳及び赤血球コリン エステラーゼ活性阻 害	雌雄 : 4
トリクロルホン (DEP)	ラット雌雄 (Crj:CD(SD))	雌雄各 10 匹/群	0, 10, 30, 100	全身暴露による 経気道投与	6 時間/日, 5 日間/週, 28 日間	赤血球アセチルコリ ンエステラーゼ活性 阻害	雄 : 30 雌 : 100
イソキサチオン	ラット雌雄 (Crj:CD(SD))	雌雄各 10 匹/群	0, 1, 3, 10	全身暴露による 経気道投与	6 時間/日, 5 日間/週, 28 日間	赤血球アセチルコリ ンエステラーゼ活性 阻害	雌雄 : 3

* OECD テストガイドライン 412 及びその改定案に準ずる

また、経口と吸入の暴露経路の異なる試験における毒性の比較対照のため、28日間の経口毒性試験の情報入手を試みたが、見出せなかった。従って、公表されている上記3剤の経口毒性試験結果(3ヶ月、6ヶ月、2年間反復投与試験および繁殖毒性試験)と今回得られた吸入毒性試験結果をまとめた(別表)。その結果を以下に要約する。

1. 28日間吸入毒性が3ヶ月及び2年間経口毒性よりもやや強い場合(イソキサチオン)と3ヶ月経口毒性では強く、6ヶ月あるいは2年間試験ではやや弱い場合(フェニトロチオン、トリクロルホン)とが認められた。
2. ADI設定の根拠となる各剤の経口毒性試験の中で最も感受性の高いデータ(最も低いNOAEL値)と比較して28日間吸入試験でのNOAECは大きく乖離していなかった(フェニトロチオン; 0.5 mg/kg/day(po) : 0.74 mg/kg/day(inh)、トリクロルホン; 2.5 mg/kg/day(po) : 4.24 mg/kg/day(inh)、イソキサチオン; 0.625 mg/kg/day(po) : 0.405 mg/kg/day(inh))。
3. 一方、最も感受性の低いデータ(最も高いNOAEL値)との比較では28日間吸入試験でのNOAECは、フェニトロチオンで約8.5倍(6.3 mg/kg/day(po) : 0.74 mg/kg/day(inh))、トリクロルホンで約6.6倍(27.8 mg/kg/day(po) : 4.24 mg/kg/day(inh))、イソキサチオンでは約3.1倍(1.25 mg/kg/day(po) : 0.405 mg/kg/day(inh))であった。
4. 繁殖毒性試験ではNOAELは親動物と児動物とで同じであり、繁殖毒性は認められなかった(資料3参照)。また、繁殖毒性試験におけるNOAELも吸入毒性のNOAEC(特に雌動物)と同等であった。

以上のことから、次のような推察が可能と思われた。

一般論として、急性毒性のLD50の比較に基づくと吸入経路は経口経路に比べて毒性が強く発現しやすいとの認識があるが、今回の3農薬におけるNOAELとNOAECの比較検討結果からは急性毒性とは異なり、必ずしもそのような結論は得られなかった。また、繁殖毒性試験におけるNOAELも吸入毒性のNOAECと同等であったことから、子供の感受性が吸入経路による暴露において特に高まるという懸念はないと思われた。

(別表)

各種毒性試験結果一覧

農薬名	ラット 28日間吸入毒性試験 NOAEC〔案〕 (mg/kg/day 換算)	気中濃度 評価値 〔案〕	ラット 亜急性経口毒性試験 用量及び NOAEL (LOAEL)	ラット 慢性経口毒性試験 用量及び NOAEL (LOAEL)	ラット 繁殖毒性試験 用量及び NOAEL (LOAEL)
フェニトロチオン (MEP)	雄：4 mg/m ³ (0.740 mg/kg/day) 雌：4 mg/m ³ (1.10 mg/kg/day)	0.01 mg/m ³	・3ヶ月間試験 ¹⁾ <u>0, 32, 63, 125, 250, 500 ppm</u> 63 ppm→6.3 mg/kg/day (125 ppm→12.5 mg/kg/day ²⁾) ・6ヶ月間試験 ¹⁾ <u>0, 10, 30, 150 ppm</u> 10 ppm→0.6 mg/kg/day (30 ppm→1.5 mg/kg/day ²⁾)	・2年間試験 ¹⁾ <u>0, 10, 30, 100 ppm</u> 10 ppm→0.5 mg/kg/day (30 ppm→1.5 mg/kg/day ²⁾)	<u>0, 10, 40, 120 ppm¹⁾</u> 10 ppm 0.65 mg/kg/day (40 ppm 3.1 mg/kg/day)
トリクロルホン (DEP)	雄：30 mg/m ³ (4.24 mg/kg/day) 雌：100 mg/m ³ (20.7 mg/kg/day)	0.07 mg/m ³	・3ヶ月間試験 ³⁾ <u>0, 62, 185, 555, 1666, 5000 ppm</u> 555 ppm→27.8 mg/kg/day ²⁾) *EP: 運動性低下、肝・腎・脾臓の 重量増加 (1666 ppm→83.3 mg/kg/day ²⁾)	・2年間試験 ^{A3)} <u>0, 50, 250, 500, 1000 ppm</u> 50 ppm→2.5 mg/kg/day (250 ppm→12.5 mg/kg/day ²⁾) ・2年間試験 ^{B3)} <u>0, 100, 300, 1000 1750 ppm</u> 100 ppm→4.4 mg/kg/day *EP: T.Chol 増加 (300 ppm→15.0 mg/kg/day ²⁾)	<u>0, 100, 300, 1000, 3000 ppm³⁾</u> 300 ppm 15 mg/kg/day ²⁾) (1000 ppm 50 mg/kg/day ²⁾)
イソキサチオン	雄：3 mg/m ³ (0.405 mg/kg/day) 雌：3 mg/m ³ (0.617 mg/kg/day)	0.007 mg/m ³	・3ヶ月間試験 ^{A4)} <u>0, 3.2, 6.3, 12.5, 25, 50, 100 ppm</u> 25 ppm→1.25 mg/kg/day ²⁾) (50 ppm→2.5 mg/kg/day ²⁾) ・3ヶ月間試験 ^{B4)} <u>0, 12.5, 25, 50, 100, 200 ppm</u> 12.5 ppm→0.625 mg/kg/day ²⁾) (25 ppm→1.25 mg/kg/day ²⁾)	2年間試験 ⁴⁾ <u>0, 0.6, 1.2 2.4, 35 mg/kg/day</u> 1.2 mg/kg/day (2.4 mg/kg/day)	<u>0, 2.5, 12.5 ppm⁴⁾</u> 12.5 ppm 0.625 mg/kg/day ²⁾)

¹⁾ Pesticide residues in food 2000: FENITROTHION (<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr06.htm>)

²⁾ PRINCIPLES FOR THE TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF PESTICIDE RESIDUES IN FOOD,WHO(1990)
(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc104.htm>) の換算係数を用いて体重あたり重量に換算

³⁾ 厚生労働省 平成 15 (2003) 年 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・残留農薬合同部会報告

⁴⁾ 三共研究所年報 vol.29, 51-54(1977)

* エンドポイント (EP): 繁殖毒性試験以外のすべての試験のエンドポイントは、当該試験を除きコリンエステラーゼ活性阻害である