

(2) 第2回毒性部会（平成21年3月23日、糖業会館）議事報告

平成21年3月23日委員全員の出席のもと、糖業会館において第2回毒性部会を開催した。

配布資料に基づき「トリクロロホン（DEP）の吸入毒性試験」の最終結果が報告され、討議された。また、平成21年度の進め方についても配布資料に基づき議論された。

II-71～72頁に議事概要を示し、II-73頁以降に配布資料のリスト、議事次第、出席者名簿、配布資料一覧及び配布資料を添付する。

平成20年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会（第2回）
議事概要

1 開催日時及び開催場所

日 時：平成21年3月23日（月） 15：00～16：30

場 所：糖業会館（2階ホール）

2 出席委員（敬称略）

井上達、坂部貢、佐藤洋、鈴木勝士、原田孝則、福島哲仁、森田昌敏

3 会議の概要

(1) 平成20年度吸入毒性試験の結果について

資料1に基づき、試験実施事業者の日本バイオアッセイ研究センターより、トリクロルホン（DEP）の吸入毒性試験結果のうち、前回の毒性部会以降に得られた結果について重点的に報告が行なわれた。委員による討議の結果、反映できる意見は反映することで、試験結果が承認された。また、暴露経路を全身暴露とした経緯について、環境省から説明がなされた。

委員からの主な意見・要望等は以下の通り。

- 壊死の病理所見について、何らかの理由を考察したほうがよい。
- 病理所見の用語は誤解を生じないように、最新の正確なものを用いたほうがよい。
- DEPによるコリンエステラーゼ阻害効果が脳と血漿については雌の方が大きく、雌の方が感受性が強いというものに一致した結果となった。
- DEP高濃度下における雌雄の血漿中のDEP濃度とコリンエステラーゼ阻害活性との関係が意外にも逆転している。
- 最高用量の雄に影響がみられ、試験が成立している。

(2) 平成21年度の進め方（案）について

資料2に基づき、平成21年度の進め方（案）について環境省より説明があり、討議が行なわれた。

委員からの主な意見・要望等は以下の通り。

- 来年度の試験対象農薬として、モニタリング調査の結果、使用実態、毒性及び試験の実施可能性を考えると、未試験の薬剤（エトフェンプロックス、イソキサチオン、グリホサート）のうち、エトフェンプロックス及びグリホサートは農薬飛散リスク評価手法確立調査のモニタリング調査の結果では気中濃度が低いことから、優先順位が低いと考えられる。

以上の議論より、平成21年度の進め方（案）の（案）を取り、イソキサチオンを軸として本年度と同様の試験を実施することとされた。また、全身暴露による吸入毒性試験の解釈に関する情報の入手について検討することとされた。

(3) その他

今回のトリクロロホンの吸入毒性試験結果を論文に引用したいので、英文タイトルの付いた引用できる文献として欲しいとの委員の意見に対し、環境省から、学術雑誌に投稿することは考えていないが、従来どおり英文要約を盛り込んだ報告書を国会図書館に納品するなどして公開する予定である旨の回答がなされた。

(以上)

第2回 毒性部会

配布資料

- 平成20年度 農薬吸入毒性評価手法確立調査部会（第1回） 議事次第
- 出席者名簿
- 配布資料一覧
- 資料

資料1 平成20年度農薬吸入毒性評価手法確立調査（試験実施業務）
—最終報告—

資料2 平成21年度の進め方（案）

参考資料1 平成20年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会（第1回） 議事概要

参考資料2 平成20年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会 委員名簿

参考資料3 平成20年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会 開催要領

参考資料4 平成20年度農薬吸入毒性試験実施計画

参考資料5 OECD テストガイドライン 412（改訂版）

参考資料6 「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方について（案）」（食品安全委員会農薬専門調査会第45回幹事会 資料10）

参考資料7 “Office of Pesticide Programs Science Policy on The Use of Data on Cholinesterase Inhibition for Risk Assessments of Organophosphorous and Carbamate Pesticide” Office of Programs US EPA, August 18, 2000

参考資料8 Pesticide residues
Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

参考資料9 平成20年度農薬飛散リスク評価手法確立調査 モニタリング調査業務 結果報告書（案）

参考資料10 吸入毒性試験に係る予備検討結果

※ 参考資料は、紙幅の都合により添付を省略するが、環境省ホームページの下記サイトより入手可能である。

http://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/hisan_risk/hyoka_tih/index.html

平成20年度 農薬吸入毒性評価手法確立調査部会（第2回） 議事次第

平成21年3月23日（月） 15:00～17:00
糖業会館（2階ホール）

1. 開 会
2. 挨拶
3. 議 事
 - (1) 平成20年度吸入毒性試験の結果について
 - (2) 平成21年度の進め方（案）について
 - (3) その他
4. 閉 会

出席者名簿

1. 委員

井上 達	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長
坂部 貢	北里大学薬学部教授
佐藤 洋	東北大学大学院医学系研究科教授
鈴木 勝士	日本獣医生命科学大学獣医学部教授
原田 孝則	(財) 残留農薬研究所理事
福島 哲仁	福島県立医科大学医学部教授
森田 昌敏	愛媛大学農学部教授

2. 環境省水・大気環境局土壌環境課農薬環境管理室

大友 哲也	室長
木下 光明	室長補佐
松倉 裕二	主査
吉田 礼子	環境専門員

3. 吸入毒性試験実施事業者

(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)

長野 嘉介	副所長兼病理検査部長
西沢 共司	試験管理部長兼吸入試験室長
笠井 辰也	試験管理部吸入試験室長補佐
大西 誠	試験管理部分析室長
武 信	試験管理部分析室長補佐

4. 事務局（(財) 残留農薬研究所）

森田 利夫	常務理事
海老野耕一	毒性部副部長
小坂 忠司	毒性部副部長
牧 伸一	試験事業部長
北澤 利明	試験事業部企画課長
黒滝美音子	試験事業部企画課課長補佐
皆藤 篤志	試験事業部情報資料課

配付資料一覧

- 資料 1 平成 20 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査（試験実施業務）
－最終報告－
- 資料 2 平成 21 年度の進め方（案）
-
- 参考資料 1 平成 20 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会（第 1 回）
議事概要
- 参考資料 2 平成 20 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会 委員名簿
- 参考資料 3 平成 20 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査部会 開催要領
- 参考資料 4 平成 20 年度農薬吸入毒性試験実施計画
- 参考資料 5 OECD テストガイドライン 412（改訂版）
- 参考資料 6 「コリンエステラーゼ阻害作用を有する農薬の評価のあり方について（案）」（食品安全委員会農薬専門調査会第 45 回幹事会 資料 10）
- 参考資料 7 “Office of Pesticide Programs Science Policy on The Use of Data on Cholinesterase Inhibition for Risk Assessments of Organophosphorous and Carbamate Pesticide” Office of Programs US EPA, August 18, 2000
- 参考資料 8 Pesticide residues
Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneve, December 2000
- 参考資料 9 平成 20 年度農薬飛散リスク評価手法確立調査 モニタリング調査業務 結果報告書（案）
- 参考資料 10 吸入毒性試験に係る予備検討結果

平成20年度

農薬吸入毒性評価手法確立調査（試験実施業務）

〔 トリクロルホンのラットを用いた
吸入による28日間毒性試験 〕

2009年3月23日

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

1. 試験方法

平成20年度農薬吸入毒性評価手法確立調査（試験実施業務）、トリクロロホンのラットを用いた吸入による28日間毒性試験計画書（資料1-1）参照。

2. 試験結果（資料1-2参照）及びまとめ

トリクロロホンの暴露の結果、動物の死亡はみられず、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、リンパ球サブセットの測定、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査では、トリクロロホンの毒性影響と思われる変化はみられなかった。

赤血球、血漿中及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の測定では、統計学的に有意な活性の低下が、雄では血漿で全投与群、脳と赤血球で 30 mg/m^3 以上の群に、雌では脳と血漿で 30 mg/m^3 以上の群にみられた。これらのうち、雄の 100 mg/m^3 群の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性では、統計学的に有意で、かつ20%以上の阻害（25%の活性低下）がみられた。この変化を毒性影響と考え、本試験におけるトリクロロホンのラットに対する4週間吸入暴露による無毒性量（NOAEL）は、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性への影響をエンドポイントとして 30 mg/m^3 であると考えられた。

平成 20 年度

農薬吸入毒性評価手法確立調査（試験実施業務）計画書

〔トリクロルホンのラットを用いた
吸入による 28 日間毒性試験〕

試験番号 0726

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

標題：平成 20 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査（試験実施業務）
（トリクロロホンのラットを用いた吸入による 28 日間毒性試験）

1. 試験目的

街路樹や公園等の市街地における使用実績が多いトリクロロホン（被験物質番号 1229）をラットに 28 日間全身暴露（経気道投与）して、その生体影響を検索する。

2. 試験法

本試験は OECD 化学品テストガイドライン 412 改定案（OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS, DRAFT PROPOSAL FOR A REVISED GUIDELINE: 412, Repeated Dose Inhalation Toxicity: 28-day or 14-day Study. 2005 年 12 月 22 日）を参考にして実施する。

3. GLP 対応

本試験は、平成 11 年 10 月 1 日付け、農林水産省農産園芸局長通知 11 農産第 6283 号「農薬の毒性及び残留性に関する試験の適正実施について(農薬 GLP)」（最終改正平成 20 年 3 月 31 日付け、19 消安第 14968 号）に準拠し実施する。

4. 試験委託者

環境省水・大気環境局土壌環境課農薬環境管理室
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2

5. 試験施設

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
神奈川県秦野市平沢 2445

6. 運営管理者

副所長 長野 嘉介

7. 試験責任者

試験管理部 西沢 共司

8. 試験日程

試験開始日	2008 年 10 月 14 日
動物導入予定日	2008 年 10 月 21 日
群構成予定日	2008 年 11 月 4 日
被験物質投与開始予定日	2008 年 11 月 5 日
被験物質投与終了予定日	2008 年 12 月 2 日
定期解剖予定日	2008 年 12 月 3、4 日
試験終了予定日	2009 年 3 月 31 日

9. 試験計画書作成者

試験責任者

署名 西沢共司
日付 2008年 10月 14日

10. 試験計画書の承認

環境省水・大気環境局土壌環境課
農薬環境管理室

署名 松倉裕二
日付 2008年 10月 14日

運営管理者

署名 長野嘉介
日付 2008年 10月 14日

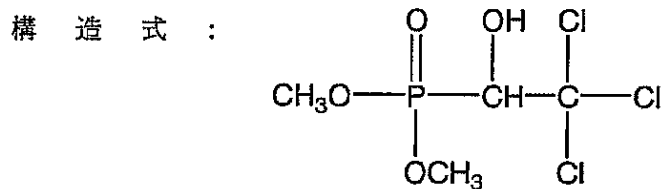
11. 試験材料

11-1 被験物質の性状等

11-1-1 名称等 (文献 1)

名 称 : トリクロルホン
別 名 : トリクロルヒドロキシエチルジメチルホスホネイト、DEP
C A S N o. : 52-68-6

11-1-2 構造式及び分子量 (文献 1、2)



11-1-3 物理化学的性状等 (文献 1、2)

性 状 : 白色結晶
比 重 : 1.73 g/cm³ (20°C)
融 点 : 83~84°C
蒸 気 圧 : 7.8×10⁻⁶ mmHg (20°C)
溶 解 性 : エタノール、クロロホルムに良く溶解、水に溶解 (120g/L、20°C)
保 管 条 件 : 室温、暗所に保管

11-2 使用被験物質 (文献 3)

販 売 元 : 保土谷 UPL(株).
純 度 : 98.9% (Hubei Sanonda Co.,Ltd.検査成績書)
ロット番号 : K080515

11-3 被験物質の安定性 (SOP No. TES-0006)

被験物質の安定性は、使用開始前及び使用終了後に被験物質の赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計 ((株)島津製作所 FTIR-8200PC) にて測定し、それぞれのデータを比較することにより確認する。

11-4 試験動物

11-4-1 種、系統及び清浄度

種 : ラット

系統 : Cr1:CD(SD)

清浄度 : SPF

11-4-2 性及び導入予定匹数

雄 : 48 匹

雌 : 48 匹

11-4-3 週齢

導入時週齢 : 生後 6 週齢

投与開始時週齢 : 生後 8 週齢

11-4-4 導入時予定体重幅

雄 : 160g~200g

雌 : 130g~170g

11-4-5 供給業者

日本チャールス・リバー (株) 厚木飼育センター
神奈川県厚木市下古沢 795

11-4-6 検疫及び馴化 (SOP No. ANI-0201, 0202, 0203, 0211)

動物導入時、一般状態の観察及び体重測定から健康であると判断した動物について、1 週間の検疫を行う。

検疫期間後、動物を吸入チャンバーに移動し、1 週間の馴化を行う。

検疫期間 : 7 日間 (2008 年 10 月 21 日~2008 年 10 月 28 日)

馴化期間 : 7 日間 (2008 年 10 月 28 日~2008 年 11 月 4 日)

11-4-7 動物選択理由

一般毒性試験をはじめとした各種毒性試験に多く使用されており、毒物反応及び自然発生病変等のバックグラウンドデータが豊富である。

12. 試験方法

12-1 投与

12-1-1 投与経路

投与経路は全身暴露による経気道投与とする。

12-1-2 被験物質の投与方法 (SOP No. INH-0001)

投与は、試験動物を収容した吸入チャンバー内に、被験物質の水溶液のミストを送り込み、動物に全身暴露することにより行う。

12-1-3 投与期間

投与期間は1日6時間、1週5日の暴露で、2008年11月5日～2008年12月2日までの28日間とする。

12-1-4 投与濃度

投与濃度は、10、30、100 mg/m³の3段階に設定する。なお、対照群は清浄空気による換気のみとする。

12-1-5 投与濃度の設定理由

投与濃度は、当センターで実施した投与期間7日間の予備試験(試験番号0725)の結果及びKimmerleにより行われた試験の結果(文献4)をもとに決定した。

予備試験では、0、10、30、100 mg/m³の濃度のトリクロロホンを1日6時間で7日間に5回、ラット(1群雌雄各5匹)に暴露した。その結果、動物の死亡はみられず、一般状態、体重、血液学的検査、剖検、臓器重量には暴露の影響はみられなかった。しかし、アセチルコリンエステラーゼ活性の統計的に有意な低下が、100 mg/m³群の雄で血漿、赤血球、脳に、雌で血漿にみられ、対照群に対する活性の低下率は、雄は血漿25%、赤血球22%、脳16%、雌は血漿52%であった。

Kimmerleは、0、12.7、35.4、103.5 mg/m³の濃度のトリクロロホンを1日6時間で3週間に15回、ラット(1群雌雄各10匹)に暴露した。その結果、103.5 mg/m³群の動物の一般状態に軽度の変化がみられた。また、コリンエステラーゼ活性が、103.5 mg/m³群の雄の血漿、赤血球、脳でそれぞれ、42%、31%、22%低下した。雌では35.4 mg/m³以上の群でコリンエステラーゼ活性に変化がみられ、血漿、赤血球、脳でそれぞれ、35.4 mg/m³群は39%、26%、26%、103.5 mg/m³群は48%、44%、47%低下した。さらに、35.4 mg/m³群と103.5 mg/m³群の雄で脾臓の体重比がそれぞれ、20%及び25%増加した。体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査には変化がみられなかった。

以上の予備試験結果及びKimmerleの試験結果から、本試験の投与濃度は予備試験と同様に、雌雄ラットとも最高濃度を100 mg/m³とし、以下30、10 mg/m³と決定した。

12-1-6 被験物質の発生方法と濃度調整

恒温槽（いすず(株)、SNS-112S）内に密閉式ミスト発生器（柴田科学(株)特注）を収納し、圧縮空気をミスト発生器内のノズル部に供給しトリクロロホン水溶液のミストを発生する。この発生ミストを一定量の希釈空気と混合し、吸入チャンパーに導入する。

吸入チャンパー内ミスト濃度はデジタル粉塵計（柴田科学(株) AP638）で計測し、同機器の上下限設定信号によりミスト発生空気量を制御することで、吸入チャンパー内被験物質濃度を一定に保つこととする。

12-1-7 被験物質濃度の測定

投与日は1日3回（暴露開始1、3、5時間後）、各投与群について、吸入チャンパー内のミストをダストサンプラーを用いてテフロンバインダーフィルター（55 mmφ）に捕集する。捕集したフィルターを電子天秤で秤量し、捕集前後のフィルター重量の差（捕集量）を捕集空気量で除し、チャンパー内濃度を算出する（以下、秤量法とする）。

また、週1回、1日分のミストを捕集したフィルターをLC-MS/MSの移動相溶液で超音波抽出し、LC-MS/MS（サーモフィッシャーサイエンティフィック、TSQ-7000）を用いて、トリクロロホン量を測定する。定量結果と捕集空気量からトリクロロホン濃度を算出する（以下、機器分析法とする）。

秤量法と機器分析法で、吸入チャンパー内トリクロロホン濃度を確認する。また、対照群についても同様な操作を行う。

12-1-8 チャンパー内ミストの粒子径の測定

投与期間中、週1回、アンダーセンサンプラー（柴田科学(株) AN-200）を用いて、吸入チャンパー内のミストをテフロンバインダーフィルター（80 mmφ）に捕集し、ミストの空気力学的質量中位径（MMAD）及び幾何標準偏差 σ_g を求める。

12-2 動物管理

12-2-1 各群の使用動物数

投与群3群及び対照群1群の計4群を設け、各群雌雄各10匹の動物を用いる。

各群の使用動物数と動物番号

群番号	群名称	雄 使用動物数(動物番号)	雌 使用動物数(動物番号)
0	対照群	10匹 (1001~1010)	10匹 (2001~2010)
1	10 mg/m ³ 群	10匹 (1101~1110)	10匹 (2101~2110)
2	30 mg/m ³ 群	10匹 (1201~1210)	10匹 (2201~2210)
3	100 mg/m ³ 群	10匹 (1301~1310)	10匹 (2301~2310)

12-2-2 群分け及び個体識別方法 (SOP No. ANI-0204, 0205, 0211)

供試動物の各群への割り当ては、一般状態及び体重の推移に異常を認めない動物から体重の中央値に近い雌雄各 40 匹を選別し、体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して、小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより、群間の体重の偏りを小さくする群分け方法 (適正層別方式) により実施する (文献 5)。群分けは、被験物質投与開始日の前日 (2008 年 11 月 4 日) に行う。

動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間では尾に油性マーカーによる色素塗布、投与期間では耳パンチにより行う。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付す。

なお、動物はバリア区域内の独立した室 (516 室) に収容し、室の扉に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別する。

12-2-3 飼育条件 (SOP No. ANI-0001, 0101, 0104, 0206, 0210, 0302, 0303, 0304, 0401)

(1) 飼育環境

検疫期間中は検疫室 (518 室)、馴化期間及び投与期間中は、吸入試験室 (516 室) の吸入チャンバー内で動物を飼育する。

検疫室、吸入試験室及び吸入チャンバー内の環境条件及び使用するケージを以下に示す。

温度 : 検疫室; $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$

吸入試験室; $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$

吸入チャンバー内; $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$

湿度 : 検疫室; $55 \pm 15\%$

吸入チャンバー内; $50 \pm 20\%$

明暗サイクル : 12 時間点灯 (8:00~20:00) / 12 時間消灯 (20:00~8:00)

換気回数 : 検疫室; 15~17 回/時

吸入試験室; 7~9 回/時

吸入チャンバー内; 12 ± 1 回/時

圧力 : 吸入チャンバー内; $0 \sim -15 \times 10\text{Pa}$

ケージへの動物の収容方法 : 単飼

ケージの材質・形状・寸法等 :

検疫期間; ステンレス製 2 連網ケージ (170(W)×294(D)×176(H) mm/匹)

馴化期間; ステンレス製 6 連網ケージ (125(W)×216(D)×176(H) mm/匹)

投与期間; ステンレス製 5 連網ケージ (150(W)×216(D)×176(H) mm/匹)

(2) 飼料

飼料は、全飼育期間を通して、オリエンタル酵母工業(株) (千葉工場: 千葉県千葉市美浜区新港 8-2) の CRF-1 固型飼料 (30KGy- γ 線照射滅菌飼料) を固型飼料給餌器により自由摂取させる。ただし、被験物質暴露中及び定期解剖前日の夕方からは飼料を摂取させない。

なお、試験に使用した飼料中の栄養成分と夾雑物についてはオリエンタル酵母工業(株) から分析データを使用ロットごとに入手し、保管する。また、飼料中の夾雑物は本試験計画書に規定した許容基準 (別紙-1) と照合して異常のないことを確認する。

(3) 飲水

飲水は、全飼育期間を通して、市水（神奈川県秦野市水道局供給）をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水装置により自由摂取させる。ただし、被験物質暴露中は給水しない。

なお、飲水は、試験施設として実施している定期サンプリングによる飲水を(財)食品薬品安全センター秦野研究所（神奈川県秦野市落合 729-5）に依頼して、水道法を参考にして規定した項目について分析し、結果を試験計画書に規定した許容基準（別紙-2）と照合して異常のないことを確認し、保管する。

12-3 観察・検査項目及び方法

12-3-1 動物の生死及び一般状態の観察（SOP No. ANI-0207, 0208）

<検査及び馴化期間>

生死及び瀕死の確認を毎日 1 回行う。一般状態の詳細な観察は、検査開始日（導入時）、検査終了・馴化開始日及び馴化最終日（群構成時）に行う。

<投与期間>

生死及び瀕死の確認を毎日 1 回行う。一般状態の詳細な観察は週 1 回行い、必要と認められた場合は随時観察を行う。

12-3-2 体重測定（SOP No. ANI-0207, 0208, 0209）

<検査及び馴化期間>

測定時に生存する全動物について、検査開始日（導入時）、検査終了・馴化開始日及び馴化最終日（群構成時）に体重を測定する。

<投与期間>

測定時に生存する全動物について、週 1 回、体重測定を行う。また、動物の死亡発見時、切迫屠殺時及び定期解剖動物の搬出時にも体重（搬出時体重）を測定する。

12-3-3 摂餌量測定（SOP No. ANI-207, 0303, 0304）

測定時に生存する全動物について、週 1 回、給餌量及び残餌量を測定し、その値から 1 匹 1 日当たりの摂餌量を算出する。

12-3-4 血液学的検査（SOP No. PAT-0006, CLI-0002, 0006, 0010, 0024）

定期解剖時に生存している採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より EDTA-2 カリウム入り採血管に採血し、下記の項目について検査を行う。検査方法は別紙-3 に示す。

検査項目：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、網赤血球比、白血球数、白血球分類

12-3-5 血液生化学的検査 (SOP No. PAT-0006, CLI-0002, 0007, 0013)

定期解剖時に生存している採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られる血漿を用いて、下記の項目について検査を行う。検査方法は別紙-3に示す。

検査項目：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

12-3-6 赤血球、血漿中及び脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の測定

(1) 赤血球、血漿中のアセチルコリンエステラーゼ活性の測定 (SOP No. PAT-0006, CLI-0002, 0007, 0008, 0013, 0014)

定期解剖時に生存している採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られる赤血球及び血漿を用いて、赤血球、血漿中のアセチルコリンエステラーゼ活性の測定を行う。

(2) 脳のアセチルコリンエステラーゼ活性の測定 (SOP No. PAT-0004, CLI-0009, 0013, 0014)

定期解剖時に生存している動物について、脳を摘出し重量測定後、正中線で 2 分割し、一方の重量測定後、脳組織液を作製し、アセチルコリンエステラーゼ活性の測定を行う。なお、もう一方は病理組織学的検査を行う。

アセチルコリンエステラーゼ活性の測定は自動分析装置 ((株)日立製作所、日立 7080) を用いて、アセチルチオコリン・DTNB 法により測定する。

12-3-7 血液、胸腺及び脾臓のリンパ球サブセットの測定

(1) 血液のリンパ球サブセットの測定 (SOP No. PAT-0006, CLI-0002)

定期解剖時に生存している採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より EDTA-2 カリウム入り採血管に採血し、全血を用いてリンパ球サブセットの測定を行う。

検査項目 全血 T細胞：CD4+、CD8+、CD4/CD8 比

(2) 胸腺及び脾臓のリンパ球サブセットの測定 (SOP No. PAT-0004)

定期解剖時に生存している動物のうち、各群雌雄各 5 匹について、胸腺及び脾臓を摘出し重量測定後、その一部を用いてリンパ球サブセットの測定を行う。

検査項目 胸腺 T細胞：CD4+、CD8+、CD4+/CD8+(double positive)
CD4-/CD8-(double negative)

脾臓 T細胞：CD4+、CD8+

なお、リンパ球サブセットの測定は、(財)残留農薬研究所 (茨城県常総市内守谷町 4321

番地)に依頼する。

12-3-8 病理学的検査 (SOP No. PAT-0001)

(1) 剖検 (SOP No. PAT-0005)

全動物について肉眼的に観察を行う。

(2) 臓器重量 (SOP No. PAT-0008)

定期解剖時まで生存している動物について、下記に示す臓器の湿重量(臓器実重量)を測定する。また、各臓器の湿重量の搬出時体重に対する百分率(臓器重量体重比)を算出する。

測定臓器：胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳

(3) 臓器の採取保存 (SOP No. PAT-0004)

全動物について、下記の器官、組織を摘出し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液で固定する。

皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺(左肺に固定液を注入する)、骨髄(大腿骨)、リンパ節(縦隔、顎下等)、胸腺、脾臓、心臓、舌、唾液腺、食道、胃、小腸(十二指腸を含む)、大腸、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、脳(嗅球を含む)、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨(大腿骨)、肉眼的に変化のみられた器官及び組織

(4) 病理組織学的検査 (SOP No. PAT-0010, 0011, 0012, 0013, 0014, 0015, 0018)

全動物について、下記の器官、組織を切り出し、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、*を付した器官、組織を光学顕微鏡により検査する。

皮膚、鼻腔(4箇所を横断)*、鼻咽頭*、喉頭*、気管*、肺*、骨髄(大腿骨)*、リンパ節(縦隔、顎下等)*、胸腺*、脾臓*、心臓*、舌、唾液腺*、食道*、胃*、小腸(十二指腸を含む)、大腸、肝臓*、脾臓*、腎臓*、膀胱*、下垂体、甲状腺*、上皮小体、副腎*、精巣*、精巣上体、精囊*、前立腺、卵巣*、子宮*、膣、乳腺、脳(嗅球を含む)*、脊髄(頸部、胸部、腰部)*、末梢神経(坐骨神経)、眼球*、ハーダー腺、筋肉、骨(大腿骨)、肉眼的に変化のみられた器官及び組織*

12-3-9 血液中の被験物質濃度(主要代謝物を含む)の測定 (SOP No. PAT-0006, CLI-0002, 0007)

定期解剖日初日(2008年12月3日)に解剖予定(各群雌雄各5匹)の採血可能な動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られる血漿中の被験物質濃度(主要代謝物を含む)の測定を行う。

なお、被験物質濃度(主要代謝物を含む)の測定は、(株)島津テクノリサーチ(京都市中京区西ノ京三条坊町2番地の13)に依頼する。

12-4 数値処理と統計方法

12-4-1 数値の取扱いと表示

各数値データは、測定機器の精度に合わせて表示する。

吸入チャンバー内の被験物質濃度は、 mg/m^3 を単位とし、小数点以下第1位までを表示する。ミスト粒子径は単位を μm とし、平均粒径等は小数点以下第1位まで表示する。

体重は g を単位とし、整数値の1の位まで測定し、表示する。

摂餌量は g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第1位まで測定し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とする。この値を測定期間の日数で除し、1日当たりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示する。

臓器実重量は、 g を単位とし、小数点以下第3位まで測定し、表示する。臓器重量体重比は、臓器実重量値を搬出時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第4位を四捨五入し、小数点以下第3位までを表示する。

血液学的検査、血液生化学的検査は、別紙-3に示す単位と精度により表示する。

なお、各数値データの平均値及び標準偏差は、上記に示す桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示する。

12-4-2 統計処理

各群の有効動物数は、供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数とする。

病理組織学的検査は、臓器ごとに検査不能臓器を除いた臓器数、その他の検査及び測定は、実施できた動物数を検査(測定)数とする。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は、Dunnnett の多重比較により平均値の検定を行う。また、分散の等しくない場合には、各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には、Dunnnett 型の多重比較を行う。

病理組織学的検査の非腫瘍性病変については、所見のみられなかった動物をグレード 0、所見のみられた動物は、その所見の程度及び範囲などを基準にしてグレード 1~4 に分け、 χ^2 検定を行う。

各群雌雄ごとに検査数が2以下の項目については検定より除外する。また、各検定は5%の有意水準で両側検定を行い、検定結果を表示する場合には5%及び1%の有意水準の表示を行う。

なお、状況に応じて適宜、適切な検定法を用いて統計処理を行う。

13. 試資料の保管 (SOP No. STR-0001)

試験計画書、標本、生データ、被験物質、記録文書、最終報告書、信頼性保証証明書、その他本試験に係る試資料は、試資料保管施設に保管する。なお、被験物質は50gを保管する。

保管期間は、最終報告書提出後、原則として15年間とする。なお、この期間にあっても被験物質及び標本については品質が評価に耐え得る期間保管する。

14. 試験計画書の変更 (SOP No. STU-0003)

試験計画書を変更する場合は、変更事項、その理由及び日付を明記し、本試験計画書に添付する。

15. 文献

- 1) 製品安全データシート. 2008. ディプテレックス原体 (トリクロルホン). 保土谷 UPL(株).
- 2) Tomlin CDS. 2006. Trichlorfon. In: The Pesticide Manual 14th ed. Hampshire, UK: British Crop Production Council, 1066-1067.
- 3) 被験物質送り状添付資料. Hubei Sanonda Co., Ltd.
- 4) Kimmerle G. 1975. Subacute inhalation toxicity study on rats. (Unpublished report No. 5582 from Bayer AG, Germany).
(International programme on Chemical Safety (IPCS). 1992. Trichlorfon, Environmental Health Criteria 132. Geneva: World Health Organization. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc132.htm> [accessed 27 March 2008])
より引用
- 5) 阿部正信. 1986. 長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立. 薬理と治療 14 : 7285-7302.

飼料中の夾雑物の分析項目及び許容基準

分析項目	許容基準
水銀	100 ppb
カドミウム	160 ppb
鉛	1.5 ppm
ヒ素	1.0 ppm
DDT	100 ppb
デルドリン	20 ppb
マラチオン	2.5 ppm
総アフラトキシン(B ₁ ,B ₂ ,G ₁ ,G ₂)	5 ppb
PCB	50 ppb
セレン	0.6 ppm
エストロゲン活性物	10 ppb
ニトロソアミン類	10 ppb
ヘプタクロール	20 ppb
BHC	20 ppb

飲水の分析項目及び許容基準

分析項目	許容基準
一般細菌	1mLの検水で形成される集落数が100以下であること
大腸菌	検出されないこと
鉛及びその化合物	鉛の量に関して、0.01 mg/L 以下
シアン化物イオン及び塩化シアン	シアンの量に関して、0.01 mg/L 以下
硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素	10 mg/L 以下
クロロ酢酸	0.02 mg/L 以下
クロロホルム	0.06 mg/L 以下
ジクロロ酢酸	0.04 mg/L 以下
ジブロモクロロメタン	0.1 mg/L 以下
臭素酸	0.01 mg/L 以下
総トリハロメタン	0.1 mg/L 以下
トリクロロ酢酸	0.2 mg/L 以下
ブロモジクロロメタン	0.03 mg/L 以下
ブロモホルム	0.09 mg/L 以下
ホルムアルデヒド	0.08 mg/L 以下
塩素酸	0.6 mg/L 以下
亜鉛及びその化合物	亜鉛の量に関して、1.0 mg/L 以下
鉄及びその化合物	鉄の量に関して、0.3 mg/L 以下
銅及びその化合物	銅の量に関して、1.0 mg/L 以下
塩化物イオン	200 mg/L 以下
カルシウム、マグネシウム等 (硬度)	300 mg/L 以下
蒸発残留物	500 mg/L 以下
有機物 (全有機炭素(TOC)の量)	5 mg/L 以下
pH 値	5.8 以上 8.6 以下
味	異常でないこと
臭気	異常でないこと
色度	5 度以下
濁度	2 度以下

血液学的検査及び血液生化学的検査の検査方法・単位・小数点以下桁数

項目	検査方法	単位	小数点 以下桁数
血液学的検査			
赤血球数(RBC)	光学的散乱法 ¹⁾	×10 ⁶ /μL	2
ヘモグロビン濃度(Hgb)	シアンメチン法 ¹⁾	g/dL	1
ヘマトクリット値(Hct)	計算法(RBC×MCV/10) ¹⁾	%	1
平均赤血球容積(MCV)	光学的散乱法 ¹⁾	fL	1
平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	計算法(Hgb/RBC×10) ¹⁾	pg	1
平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	計算法(Hgb/Hct×100) ¹⁾	g/dL	1
血小板数	光学的散乱法 ¹⁾	×10 ³ /μL	0
網赤血球比	光学的散乱法 ¹⁾	%	1
白血球数	光学的散乱法 ¹⁾	×10 ³ /μL	2
白血球分類	光学的散乱法 ¹⁾	%	0
血液生化学的検査			
総蛋白(TP)	ビレット法 ²⁾	g/dL	1
アルブミン(Alb)	BCG法 ²⁾	g/dL	1
A/G比	計算法(Alb/(TP-Alb)) ²⁾	-	1
総ビリルビン	アビリルビン法 ²⁾	mg/dL	2
グルコース	GlcK・G-6-PDH法 ²⁾	mg/dL	0
総コレステロール	CE・COD・POD法 ²⁾	mg/dL	0
トリグリセライド	MGLP・GK・GPO・POD法 ²⁾	mg/dL	0
リン脂質	PLD・ChOD・POD法 ²⁾	mg/dL	0
AST	JSCC法 ²⁾	IU/L	0
ALT	JSCC法 ²⁾	IU/L	0
LDH	JSCC法 ²⁾	IU/L	0
ALP	JSCC法 ²⁾	IU/L	0
γ-GTP	JSCC法 ²⁾	IU/L	0
CK	JSCC法 ²⁾	IU/L	0
尿素窒素	ウリアゼ・GLDH法 ²⁾	mg/dL	1
クレアチニン	Jaffé法 ²⁾	mg/dL	1
ナトリウム	イオン選択電極法 ²⁾	mEq/L	0
カリウム	イオン選択電極法 ²⁾	mEq/L	1
クロール	イオン選択電極法 ²⁾	mEq/L	0
カルシウム	OCPC法 ²⁾	mg/dL	1
無機リン	PNP・XOD・POD法 ²⁾	mg/dL	1

1) 総合血液学検査装置 (ADVIA 120:シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社)

2) 自動分析装置 (日立 7080:(株)日立製作所)

試験結果

	頁
吸入チャンバー内トリクロロホン濃度	1
吸入チャンバー内ミストの粒子径	1
生存動物数 (雄)	2
生存動物数 (雌)	3
一般状態 (雄)	4
一般状態 (雌)	5
体重 (雄)	6
体重 (雌)	7
体重推移 (雄雌)	8
摂餌量 (雄)	9
摂餌量 (雌)	10
血液学的検査 (雄)	11~13
血液学的検査 (雌)	14~16
血液生化学的検査 (雄)	17~19
血液生化学的検査 (雌)	20~22
アセチルコリンエステラーゼ活性 (雄雌)	23
アセチルコリンエステラーゼ活性：個体表 (雄)	24~25
アセチルコリンエステラーゼ活性：個体表 (雌)	26~27
剖検所見 (雌)	28
臓器重量：実重量 (雄)	29~30
臓器重量：体重比 (雄)	31~32
臓器重量：実重量 (雌)	33~34
臓器重量：体重比 (雌)	35~36
血液のリンパ球サブセット (雄)	37
血液のリンパ球サブセット (雌)	38
胸腺のリンパ球サブセット (雄)	39
胸腺のリンパ球サブセット (雌)	40
脾臓のリンパ球サブセット (雄)	41
脾臓のリンパ球サブセット (雌)	42
病理組織学的検査 (雄)	43
病理組織学的検査 (雌)	44~45
血液(血漿)中のトリクロロホン、DDVP 濃度 (雄雌)	46

吸入チャンバー内トリクロロホン濃度

濃度測定結果 (mg/m³)

群名称	秤量法	機器分析法
対照群	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
10 mg/m ³ 群	10.0 ± 0.3	10.5 ± 0.6
30 mg/m ³ 群	30.2 ± 0.9	32.0 ± 1.8
100 mg/m ³ 群	101.0 ± 3.1	107.4 ± 6.0

平均値±標準偏差

吸入チャンバー内ミストの粒子径

粒子径測定結果

群名称	10 mg/m ³ 群		30 mg/m ³ 群		100 mg/m ³ 群	
	MMAD (μm)	σ _g	MMAD (μm)	σ _g	MMAD (μm)	σ _g
測定週						
1週目	2.2	2.0	2.8	2.0	1.8	2.0
2週目	2.5	2.1	2.6	2.0	1.9	1.9
3週目	2.4	2.0	2.6	2.0	2.1	2.1
4週目	2.3	2.1	2.5	2.1	1.9	2.1

各測定データは OECD 化学品テストガイドライン 412 改定案 (2005 年 12 月 22 日) の基準値 (MMAD: 1~4μm、σ_g: 1.5~3.0) 内であった。

生存動物数表

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [CrI:CD(SD)IGS]
 報告書種別 : A1 4
 性別 : 雄性

頁 : 1

群名称	動物数	投与(週)				
		0	1	2	3	4
Control	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
10mg/m3	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
30mg/m3	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
100mg/m3	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

生存動物数/有効動物数
 生存率 (%)

(HAN360)

BAIS4

生存動物數表

試驗番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
 報告書種別 : A1 4
 性別 : 雌性

頁 : 2

群名	動物數	投与(週)				
		0	1	2	3	4
Control	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
10mg/m3	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
30mg/m3	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
100mg/m3	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

生存動物數/有効動物數
 生存率 (%)

(HAN360)

BA1S4

一般状態総括表
全動物 (1)

試験番号 : 0726
動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
報告書種別 : A1 4

性別 : 雄性

頁 : 1

状態所見	群名称	投与週一日			
		1-7	2-7	3-7	4-7
		1	1	1	1
所見なし	Control	10	10	10	10
	10mg/m ³	10	10	10	10
	30mg/m ³	10	10	10	10
	100mg/m ³	10	10	10	10

(HAN190)

BAS 4

一般状態総括表
全動物 (1)

試験番号 : 0726
動物種・系統 : RAT Cr:1:CD(SD) [Cr:J:CD(SD) IGS]
報告書種別 : AI 4

性別 : 雌性

頁 : 2

状態所見	群名称	投与週日			
		1-7	2-7	3-7	4-7
		1	1	1	1
所見なし	Control	10	10	10	10
	10mg/m ³	10	10	10	10
	30mg/m ³	10	10	10	10
	100mg/m ³	10	10	10	10

(HAN190)

BALS 4

體重報告書 (總括表)
全動物 (1)

試驗番号 : 0726
動物種・系統 : RAT Cr1:CD(SD) [Cr1:CD(SD) IGS]
單位 : g
報告書種別 : A1 4
性別 : 雄性

頁: 1

群名稱	投与週一日				
	0-0	1-7	2-7	3-7	4-7
Control	298± 14	335± 20	372± 24	406± 28	436± 29
10mg/m ³	298± 14	329± 22	362± 29	396± 36	426± 37
30mg/m ³	298± 13	330± 18	365± 23	399± 26	426± 30
100mg/m ³	298± 15	331± 18	363± 20	398± 23	428± 28

平均±標準偏差 有意差 : * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett検定

(HAN260)

BAIS 4

體重報告書 (總括表)
全動物 (1)

試驗番号 : 0726
動物種・系統 : RAT Cr1:CD (SD) [Cr:j:CD (SD) IGS]
單位 : g
報告書種別 : A1 4
性別 : 雌性

頁 : 2

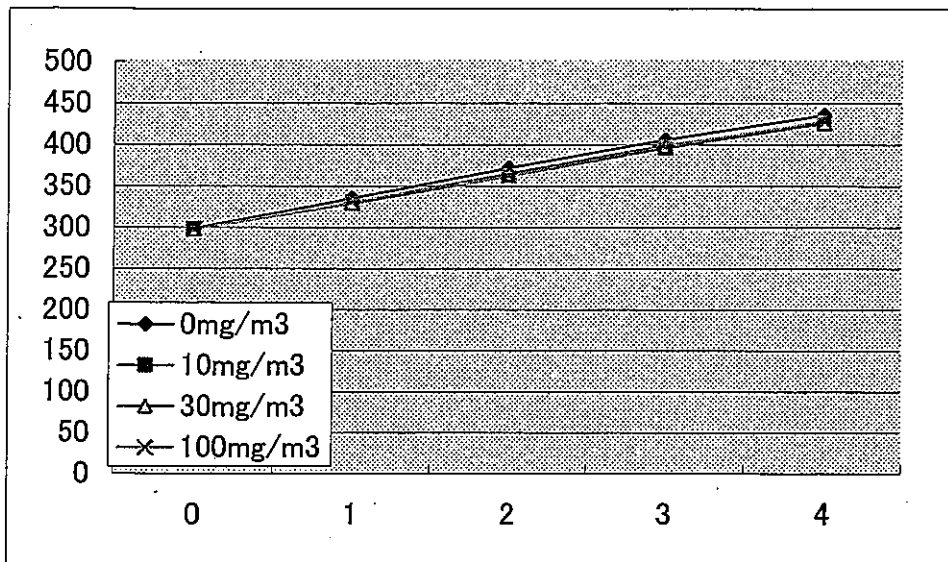
群名稱	投与週一日				
	0-0	1-7	2-7	3-7	4-7
Control	216± 12	238± 14	254± 20	269± 22	282± 24
10mg/m ³	217± 11	233± 14	245± 12	262± 18	274± 22
30mg/m ³	217± 11	237± 13	253± 19	265± 21	278± 18
100mg/m ³	217± 11	236± 16	250± 20	263± 24	280± 28

平均±標準偏差 有意差 : * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett檢定

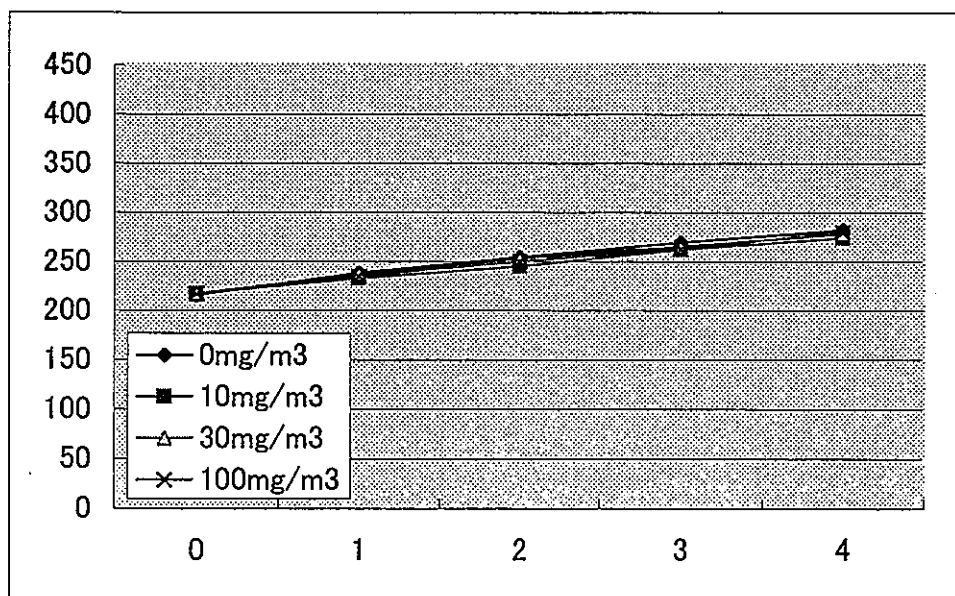
(HAN260)

BAIS-4

体重推移:雄



体重推移:雌



披師量 報告書 (縮括表)
全動物 (1)

試驗番号 : 0726
動物種・系統 : RAT Cr1:CD(SD) [Crj:CD(SD) IGS]
單位 : g
報告書種別 : A1 4
性別 : 雄性

頁: 1

群名稱	投与週一日 (有効日数)			
	1-7(7)	2-7(7)	3-7(7)	4-7(7)
Control	25.1 ± 2.6	25.0 ± 2.2	25.5 ± 2.1	26.5 ± 3.1
10mg/m3	25.1 ± 2.6	24.1 ± 2.4	26.3 ± 2.8	26.7 ± 2.6
30mg/m3	25.7 ± 2.5	24.9 ± 2.4	26.1 ± 2.1	27.3 ± 2.1
100mg/m3	26.1 ± 1.7	25.1 ± 2.1	26.2 ± 2.1	27.3 ± 2.5

平均±標準偏差 有意差: *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

(HAN260)

BAS4

投餌量 報告書 (総括表)
全動物 (1)

試験番号 : 0726
動物種・系統 : RAT Cr1:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
単位 : g
報告書種別 : A1 4
性別 : 雌性

頁: 2

群名称	投与週一日 (有効日数)			
	1-7(7)	2-7(7)	3-7(7)	4-7(7)
Control	19.0 ± 1.9	18.8 ± 2.6	19.0 ± 3.2	18.9 ± 3.3
10mg/m3	18.8 ± 1.9	19.1 ± 1.8	19.0 ± 2.3	18.8 ± 2.0
30mg/m3	20.4 ± 1.7	20.5 ± 2.0	19.1 ± 2.6	18.6 ± 3.1
100mg/m3	19.8 ± 1.6	19.3 ± 2.2	19.0 ± 2.2	19.4 ± 3.0

平均±標準偏差 有意差: *P ≤ 0.05 **P ≤ 0.01 Dunnett検定

(H260)

BATS 4

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr1:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
 測定回数 : 1
 性別 : 雌性

報告書種別 : AI

血液学的検査 (総括表)
全動物 (5週)

頁 : 1

群名称	群内動物数	赤血球数 10 ⁶ /μl	ヘモグロビン濃度 g/dl	ヘマトクリット値 %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	血小板数 10 ³ /μl
Control	10	8.00 ± 0.50	15.4 ± 1.1	41.7 ± 3.1	52.0 ± 1.6	19.2 ± 0.7	37.0 ± 0.7	1220 ± 77
10mg/m3	10	8.25 ± 0.28	15.7 ± 0.6	42.3 ± 1.8	51.2 ± 2.2	19.0 ± 0.8	37.1 ± 0.3	1235 ± 175
30mg/m3	10	8.21 ± 0.31	15.4 ± 0.7	41.4 ± 1.5	50.4 ± 0.8	18.8 ± 0.3	37.3 ± 0.5	1256 ± 114
100mg/m3	10	8.10 ± 0.38	15.5 ± 0.5	41.0 ± 1.4	50.7 ± 1.4	19.1 ± 0.7	37.7 ± 0.5**	1262 ± 135

平均±標準偏差 有意差: *P≤0.05 **P≤0.01 Dunnett検定

(HCL070)

BALS4

血液学的検査 (総括表)
全動物 (5週)

試験番号 : 0726
動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [CrJ:CD(SD) IGS]
測定回数 : 1
性別 : 雄性
報告書種別 : A1

群名称	群内 動物数	網赤血球比 %
Control	10	2.1± 0.6
10mg/m3	10	2.2± 0.3
30mg/m3	10	2.3± 0.4
100mg/m3	10	2.3± 0.5

平均±標準偏差 有意差: *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

(HCL070) BAIS 4

血液学的検査 (総括表)
全動物 (5週)

試験番号 : 0726
動物種・系統 : RAI Cr:1:CD(SD) [Cr:1:CD(SD) IGS]
測定回数 : 1
性別 : 雌性
報告書種別 : A1

頁 : 3

群名称	群内動物数	白血球数 10 ³ /μl	白血球分類 (%)	リンパ球	単球	好酸球	好塩基球	その他
Control	10	13.88± 3.72	14± 4	80± 4	3± 1	1± 1	0± 0	1± 0
10mg/m3	10	13.38± 3.01	17± 5	77± 4	3± 1	1± 1	0± 0	1± 1
30mg/m3	10	13.77± 3.58	18± 4	75± 4**	4± 1	2± 1	0± 0	1± 0
100mg/m3	10	13.36± 4.33	17± 3	78± 3	3± 2	1± 1	0± 0	1± 0

平均±標準偏差 有意差: *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

(HCL070)

BAS 4

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [Crj:CD(SD) IGS]
 測定回数 : 1
 性別 : 雌性

血液学的検査 (総括表)
 全動物 (5週)

報告書種別 : AI

頁 : 4

群名称	群内動物数	赤血球数 10 ⁵ /μl	ヘモグロビン濃度 g/dl	ヘマトクリット値 %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	血小板数 10 ³ /μl
Control	10	7.84 ± 0.18	15.4 ± 0.4	40.6 ± 0.9	51.9 ± 0.8	19.7 ± 0.4	38.0 ± 0.4	1266 ± 117
10mg/m3	10	7.74 ± 0.41	15.0 ± 0.7	39.6 ± 2.0	51.2 ± 1.5	19.4 ± 0.5	37.9 ± 0.5	1269 ± 122
30mg/m3	10	7.80 ± 0.20	15.2 ± 0.4	39.2 ± 1.1	50.3 ± 1.0*	19.4 ± 0.4	38.6 ± 0.6*	1344 ± 109
100mg/m3	10	7.79 ± 0.31	15.3 ± 0.6	39.5 ± 1.5	50.7 ± 1.3	19.6 ± 0.6	38.7 ± 0.7*	1235 ± 110

平均±標準偏差 有意差: *P ≤ 0.05 **P ≤ 0.01 Dunnett検定

(HCL070)

BALS 4

試驗番号 : 0726

動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [Crj:CD(SD) IGS]

測定回数 : 1

性別 : 雌性

報告書種別 : A1

血液学的検査 (総括表)
全動物 (5週)

頁 : 5

群名称	群内 動物数	網赤血球比 %
Control.	10	1.8± 0.3
10mg/m ³	10	1.9± 0.5
30mg/m ³	10	2.0± 0.3
100mg/m ³	10	2.0± 0.5

平均±標準偏差 有意差 : *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

(HCL070)

BALS 4

試験番号 : 0726

動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [CrI:CD(SD)IGS]

測定回数 : 1

性別 : 雌性 報告書種別 : A1

血液学的検査 (総括表)
全動物 (5週)

頁 : 6

群名称	群内動物数	白血球数 10 ⁹ /μl	白血球分類 (%)	リンパ球	単球	好酸球	好塩基球	その他
Control	10	9.09 ± 1.75	15 ± 4	79 ± 4	3 ± 1	2 ± 1	0 ± 0	1 ± 0
10mg/m3	10	8.87 ± 5.23	16 ± 11	77 ± 14	4 ± 2	2 ± 1	0 ± 0	1 ± 1
30mg/m3	10	8.70 ± 2.07	19 ± 7	75 ± 7	4 ± 1	2 ± 1	0 ± 0	1 ± 0
100mg/m3	10	6.48 ± 4.24	16 ± 4	78 ± 5	3 ± 1	2 ± 1	0 ± 0	1 ± 0

平均±標準偏差 有意差: *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

(HCL070)

BMS 4

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr:1:CD (SD) [Crj:CD (SD) IGS]
 測定回数 : 1
 性別 : 雌性

血液生化学的検査 (総括表)
全動物 (5週)

報告書種別 : A1

頁 : 1

群名称	群内動物数	総蛋白 g/dL	アルブミン g/dL	A/G比	総ビリルビン mg/dL	グルコース mg/dL	総コレステロール mg/dL	トリグリセライド mg/dL
Control	10	6.1 ± 0.3	3.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.12 ± 0.01	169 ± 17	56 ± 12	41 ± 18
10mg/m3	10	6.0 ± 0.2	3.3 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.12 ± 0.01	176 ± 17	54 ± 8	37 ± 17
30mg/m3	10	6.0 ± 0.4	3.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.12 ± 0.01	169 ± 16	50 ± 10	39 ± 13
100mg/m3	10	6.1 ± 0.3	3.3 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.11 ± 0.01	174 ± 18	59 ± 12	38 ± 21

平均±標準偏差 有意差: *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

(HCL074)

BAIS 4

試驗番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cx1:CD(SD) [C×J:CD(SD)IGS]
 測定回数 : 1
 性別 : 雌性
 報告書種別 : A1

血液生化学的検査 (総括表)
全動物 (5週)

群名称	群内動物数	リン脂質 mg/dl	AST IU/ℓ	ALT IU/ℓ	LDH IU/ℓ	ALP IU/ℓ	γ-GTP IU/ℓ	CK IU/ℓ
Control	10	94± 17	64± 6	25± 3	83± 30	506± 109	1± 0	132± 27
10mg/m3	10	91± 13	66± 8	27± 5	101± 51	495± 74	1± 0	136± 27
30mg/m3	10	89± 15	67± 6	29± 8	81± 42	556± 151	1± 0	133± 31
100mg/m3	10	97± 16	62± 5	25± 2	86± 40	452± 56	1± 0	133± 23

平均±標準偏差 有意差: *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr1:CD(SD) [Crj:CD(SD) IGS]
 測定回数 : 1
 性別 : 雌性

血液生化学的検査 (総括表)
 全動物 (5週)

報告書種別 : A1

群名称	群内動物数	尿素窒素 mg/dl	クレアチニン mg/dl	ナトリウム mEq/l	カリウム mEq/l	クロール mEq/l	カルシウム mg/dl	無機リン mg/dl
Control	10	13.5± 1.5	0.5± 0.1	142± 1	3.7± 0.3	107± 1	10.0± 0.1	7.1± 0.8
10mg/m3	10	13.3± 1.6	0.5± 0.1	143± 1	3.7± 0.3	107± 2	9.9± 0.3	7.2± 0.8
30mg/m3	10	13.0± 1.2	0.5± 0.0	144± 1	3.6± 0.2	108± 1	10.0± 0.3	7.4± 0.9
100mg/m3	10	12.7± 1.4	0.5± 0.0	143± 1	3.7± 0.3	107± 2	10.0± 0.2	7.2± 0.8

平均±標準偏差 有意差 : * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett検定

(HCL074)

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr1:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
 測定回数 : 1
 性別 : 雌性
 報告書種別 : A1

血液生化学的検査 (総括表)
 全動物 (5週)

頁 : 5

群名称	群内動物数	総蛋白 g/dl	アルブミン g/dl	A/G比	総ビリルビン mg/dl	グルコース mg/dl	総コレステロール mg/dl	トリグリセライド mg/dl
Control	10	6.6± 0.4	3.9± 0.3	1.4± 0.2	0.14± 0.01	157± 20	75± 12	21± 12
10mg/m3	10	6.8± 0.6	3.9± 0.6	1.4± 0.3	0.15± 0.03	154± 22	77± 16	18± 23
30mg/m3	10	6.4± 0.3	3.7± 0.3	1.4± 0.1	0.13± 0.01	147± 27	68± 16	14± 11
100mg/m3	10	6.8± 0.4	4.0± 0.3	1.4± 0.1	0.15± 0.01	159± 9	77± 14	15± 8

平均±標準偏差 有意差 : *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

(HCL074)

BATS 4

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr:1:CD(SD) [Cr:J:CD(SD) IGS]
 測定回数 : 1
 性別 : 雌性
 報告書種別 : A1

血液生化学的検査 (総括表)
全動物 (5週)

頁: 6

群名称	群内 動物数	リン脂質 mg/dl	AST IU/l	ALT IU/l	LDH IU/l	ALP IU/l	γ-GTP IU/l	CK IU/l
Control	10	143 ± 22	57 ± 7	23 ± 10	76 ± 35	239 ± 65	1 ± 0	94 ± 16
10mg/m3	10	140 ± 26	58 ± 10	21 ± 4	94 ± 49	241 ± 64	1 ± 0	105 ± 28
30mg/m3	10	122 ± 29	62 ± 8	21 ± 5	76 ± 28	300 ± 89	1 ± 1	110 ± 37
100mg/m3	10	140 ± 20	58 ± 6	20 ± 3	66 ± 38	257 ± 76	1 ± 1	100 ± 47

平均 ± 標準偏差 有意差: *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

(HCL074)

BATS 4

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr1:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
 測定回数 : 1
 性別 : 雌性

報告書種別 : A1

血液生化学的検査 (総括表)
 全動物 (5週)

群名称	群内動物数	尿素窒素 mg/dl	クレアチニン mg/dl	ナトリウム mEq/l	カリウム mEq/l	クロール mEq/l	カルシウム mg/dl	無機リン mg/dl
Control	10	14.5 ± 1.6	0.6 ± 0.0	142 ± 1	3.5 ± 0.4	108 ± 2	10.1 ± 0.4	5.7 ± 0.8
10mg/m3	10	14.1 ± 2.0	0.6 ± 0.1	141 ± 1	3.4 ± 0.4	108 ± 2	10.2 ± 0.3	5.9 ± 1.1
30mg/m3	10	16.3 ± 6.4	0.7 ± 0.3	141 ± 1	3.4 ± 0.2	107 ± 2	10.0 ± 0.4	6.8 ± 1.3
100mg/m3	10	14.2 ± 1.6	0.6 ± 0.1	142 ± 1	3.3 ± 0.2	107 ± 1	10.1 ± 0.3	6.0 ± 1.4

平均±標準偏差 有意差 : * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett検定

(HCL074)

アセチルコリンエステラーゼ活性の測定結果 (雄)

群名称	脳 ChE IU/L	赤血球 ChE IU/L	血漿 ChE IU/L
対照群	2266 ± 126	2314 ± 189	501 ± 74
10 mg/m ³ 群	2194 ± 125 (97%)	2301 ± 285 (99%)	413 ± 67 * (82%)
30 mg/m ³ 群	2121 ± 115 * (94%)	1969 ± 275 * (85%)	348 ± 41 ** (69%)
100 mg/m ³ 群	1926 ± 72 ** (85%)	1736 ± 370 ** (75%)	376 ± 70 ** (75%)

有意差 *:P≤0.05 **:P≤0.01 Dunnett 検定、()内は対照群に対する%

アセチルコリンエステラーゼ活性の測定結果 (雌)

群名称	脳 ChE IU/L	赤血球 ChE IU/L	血漿 ChE IU/L
対照群	2227 ± 84	2626 ± 459	2399 ± 510
10 mg/m ³ 群	2166 ± 86 (97%)	2602 ± 412 (99%)	2413 ± 887 (101%)
30 mg/m ³ 群	2066 ± 103 ** (93%)	2472 ± 455 (94%)	1680 ± 439 * (70%)
100 mg/m ³ 群	1806 ± 78 ** (81%)	2145 ± 384 (82%)	1394 ± 286 ** (58%)

有意差 *:P≤0.05 **:P≤0.01 Dunnett 検定、()内は対照群に対する%

血液生化学的検査 (固体表)
全動物 (5週)

試験番号 : 0726
動物種・系統 : RAT Cr:1:CD (SD) [Cr:j:CD (SD) IGS]
測定回数 : 1
性別 : 雄性
報告書種別 : A1

頁: 4

群名称	動物 番号	ChE (脳) IU/ℓ	ChE (赤血球) IU/ℓ	ChE (血漿) IU/ℓ
Control	1001	2135	2250	530
	1002	2250	2450	502
	1003	2275	2220	503
	1004	2175	2300	394
	1005	2155	2110	518
	1006	2430	2550	543
	1007	2150	2310	501
	1008	2210	1960	374
	1009	2400	2470	637
	1010	2475	2510	507
10mg/m ³	1101	2055	2300	373
	1102	2105	2290	361
	1103	2065	1840	395
	1104	2265	2240	422
	1105	2200	2070	337
	1106	2040	2920	336
	1107	2410	2360	530
	1108	2270	2390	437
	1109	2315	2120	435
	1110	2215	2480	508
30mg/m ³	1201	2055	1640	328
	1202	2140	2120	333
	1203	1915	1820	334
	1204	2200	2110	282
	1205	2070	2140	350
	1206	2070	2530	310
	1207	2160	2030	425
	1208	2320	1920	370
	1209	2235	1650	391
	1210	2040	1730	358

血液生化学的検査 (個体表)
全動物 (5週)

試験番号 : 0726
動物種・系統 : RAT Cr:1:CD(SD) [Cr:1:CD(SD)IGS]
測定回数 : 1
性別 : 雄性
報告書種別 : A1

頁: 8

群名称	動物番号	ChE (脳) IU/μ	ChE (赤血球) IU/μ	ChE (血漿) IU/μ
100mg/m3	1301	1905	1250	335
	1302	2000	2110	401
	1303	1850	2010	491
	1304	1830	1110	304
	1305	1920	1990	359
	1306	2005	2210	505
	1307	1915	1800	354
	1308	2035	1510	311
	1309	1845	1830	357
	1310	1950	1540	344

(HCL075)

BATS 4

血液生化学的検査 (個体表)
全動物 (5週)

試験番号 : 0726
動物種・系統 : RAT Crj:CD(SD) [Crj:CD(SD) IGS]
測定回数 : 1
性別 : 雌性
報告書種別 : A1

頁: 12

群名称	動物 番号	ChE (肝) IU/ℓ	ChE (赤血球) IU/ℓ	ChE (血漿) IU/ℓ
Control	2001	2235	2120	2037
	2002	2175	2360	2484
	2003	2275	2960	2517
	2004	2280	2880	1982
	2005	2175	2620	3062
	2006	2070	2430	2284
	2007	2210	2100	2592
	2008	2390	3140	2967
	2009	2255	2220	2713
	2010	2205	3430	1350
10mg/m ³	2101	2185	2130	3082
	2102	2095	3150	2283
	2103	2215	2860	2147
	2104	2060	2920	2264
	2105	2070	3030	2168
	2106	2335	2130	3488
	2107	2160	2560	2305
	2108	2255	2460	488
	2109	2145	1990	3663
	2110	2140	2790	2241
30mg/m ³	2201	2010	2870	1154
	2202	2145	2720	1728
	2203	2000	2520	1593
	2204	1950	1860	1315
	2205	2250	2970	1485
	2206	2215	2460	1956
	2207	2080	1800	2753
	2208	2010	2020	1474
	2209	1995	2430	1737
	2210	2005	3070	1603

血液生化学的検査 (個体表)
全動物 (5週)

試験番号 : 0726
動物種・系統 : RAT CrI:CD (SD) [Cr:j:CD (SD) IGS]
測定回数 : 1
性別 : 雌性
報告書種別 : A1

頁: 16

群名称	動物番号	ChE (腹) IU/ℓ	ChE (赤血球) IU/ℓ	ChE (血漿) IU/ℓ
100mg/m3	2301	1705	2920	1423
	2302	1915	2390	1456
	2303	1750	2190	1320
	2304	1835	2010	884
	2305	1920	2200	1021
	2306	1730	1930	1453
	2307	1855	2140	1448
	2308	1750	1390	1942
	2309	1845	2020	1526
	2310	1755	2260	1463

(HCL075) BATS 4

試驗番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr:1:CD(SD) [Cr:J:CD(SD) IGS]
 報告書種別 : A1
 性別 : 雌性

剖檢所見 (総括表)
 全動物 (0-5週)

頁 : 1

臓器	所見	群名称 動物数	Control 10 (%)	10mg/m ³ 10 (%)	30mg/m ³ 10 (%)	100mg/m ³ 10 (%)
脾臓	腫大	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

(HPT080)

BAIS 4

試驗番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr1:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
 報告書種別 : A1
 性別 : 雄性
 單位 : g

臟器重量 : 実重量
 定期解剖 (5週)
 (總括表)

頁: 1

群名稱	動物數	体重	胸腺	副腎	精巢	心臓	肺
Control	10	409 ± 27	0.522 ± 0.068	0.072 ± 0.010	2.979 ± 0.292	1.415 ± 0.096	1.356 ± 0.125
10mg/m3	10	396 ± 35	0.555 ± 0.107	0.071 ± 0.010	3.158 ± 0.199	1.353 ± 0.096	1.324 ± 0.121
30mg/m3	10	398 ± 29	0.472 ± 0.085	0.071 ± 0.007	3.117 ± 0.173	1.420 ± 0.130	1.360 ± 0.097
100mg/m3	10	397 ± 26	0.551 ± 0.074	0.077 ± 0.012	3.013 ± 0.176	1.311 ± 0.106	1.334 ± 0.137

平均±標準偏差 有意差: *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ Dunnett検定

(HCL040)

BAIS 4

試驗番号 : 0726

動物種・系統 : RAT Crj:CD(SD) [Crj:CD(SD) IGS]

報告書種別 : A1

性別 : 雌性

單位 : B

臟器重量: 実重量 (總括表)
定期解剖 (5週)

頁: 2

群名稱	動物數	腎臟	脾臟	肝臟	腦
Control	10	2.898 ± 0.296	0.768 ± 0.150	11.445 ± 1.644	1.983 ± 0.097
10mg/m ³	10	2.739 ± 0.300	0.739 ± 0.138	11.142 ± 1.226	1.945 ± 0.075
30mg/m ³	10	2.811 ± 0.196	0.721 ± 0.128	11.124 ± 1.305	1.977 ± 0.072
100mg/m ³	10	2.826 ± 0.354	0.787 ± 0.058	11.861 ± 0.989	1.963 ± 0.078

平均±標準偏差 有意差: * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett檢定

(HCL040)

BATS 4

試驗番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [CrJ:CD(SD)IGS]
 報告書種別 : A1
 性別 : 雌性
 單位 : %

臟器重量: 体重比
 定期解剖 (5週) (總括表)

頁: 1

群名	動物数	体重 (g)	胸腺	副腎	精巢	心臟	肺
Control	10	409 ± 27	0.128 ± 0.016	0.017 ± 0.002	0.731 ± 0.076	0.347 ± 0.010	0.332 ± 0.018
10mg/m ³	10	386 ± 35	0.140 ± 0.021	0.018 ± 0.002	0.803 ± 0.090	0.342 ± 0.015	0.335 ± 0.024
30mg/m ³	10	398 ± 29	0.118 ± 0.018	0.018 ± 0.002	0.786 ± 0.070	0.357 ± 0.032	0.342 ± 0.017
100mg/m ³	10	397 ± 26	0.139 ± 0.017	0.019 ± 0.002	0.760 ± 0.044	0.331 ± 0.028	0.336 ± 0.022

平均±標準偏差 有意差: * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett検定

(HCL042)

BATS 4

試驗番号 : 0726

動物種・系統 : NAT Cr-1:CD(SD) [Cr-J:CD(SD) IGS]

報告書種別 : A1

性別 : 雄性

單位 : %

臟器重量: 体重比 (總括表)
定期解剖 (5週)

頁: 2

群名稱	動物數	腎臟	脾臟	肝臟	腦
Control	10	0.710 ± 0.065	0.188 ± 0.037	2.790 ± 0.262	0.486 ± 0.029
10mg/m3	10	0.694 ± 0.071	0.186 ± 0.029	2.815 ± 0.217	0.494 ± 0.042
30mg/m3	10	0.709 ± 0.069	0.182 ± 0.032	2.788 ± 0.188	0.499 ± 0.035
100mg/m3	10	0.710 ± 0.058	0.199 ± 0.013	2.984 ± 0.131	0.496 ± 0.038

平均±標準偏差 有意差: * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett檢定

(HCL042)

DAIS-4

試驗番号 : 0726

動物種・系統 : RAT Crj:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]

報告書種別 : A1

性別 : 雌性

單位 : g

臟器重量 : 其重量 (稀括表)
定期解剖 (5週)

頁 : 3

群名稱	動物數	體重	胸腺	副腎	卵巢	心臟	肺
Control	10	260 ± 21	0.425 ± 0.105	0.080 ± 0.007	0.134 ± 0.015	0.902 ± 0.088	1.062 ± 0.064
10mg/m3	10	261 ± 19	0.426 ± 0.099	0.080 ± 0.010	0.138 ± 0.016	0.895 ± 0.087	1.071 ± 0.077
30mg/m3	10	257 ± 18	0.434 ± 0.105	0.088 ± 0.011	0.145 ± 0.028	0.893 ± 0.082	1.090 ± 0.049
100mg/m3	10	256 ± 24	0.424 ± 0.108	0.080 ± 0.010	0.140 ± 0.011	0.922 ± 0.080	1.065 ± 0.060

平均±標準偏差 有意差 : * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett檢定

(HCL040)

BATS 4

試驗番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
 報告書種別 : A1
 性別 : 雌性
 單位 : g.

臟器重量 : 英重量 (總括表)
 定期解剖 (5週)

頁 : 4

群名稱	動物數	腎臟	脾臟	肝臟	腦
Control	10	1.767 ± 0.147	0.477 ± 0.027	7.206 ± 0.964	1.865 ± 0.099
10mg/m3	10	1.782 ± 0.144	0.533 ± 0.232	7.320 ± 1.008	1.881 ± 0.069
30mg/m3	10	1.819 ± 0.153	0.538 ± 0.086	7.387 ± 0.735	1.878 ± 0.064
100mg/m3	10	1.760 ± 0.135	0.497 ± 0.062	7.508 ± 0.724	1.881 ± 0.066

平均±標準偏差 有意差 : * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett檢定

(HCL040)

BALS 4

試驗番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
 報告書種別 : A1
 性別 : 雌性
 單位 : %

臟器重量 : 体重比 (總括表)
 定期解剖 (5週)

群名稱	動物數	体重 (g)	胸腺	副腎	卵巢	心臟	肺
Control	10	280 ± 21	0.164 ± 0.040	0.031 ± 0.003	0.052 ± 0.007	0.348 ± 0.031	0.411 ± 0.037
10mg/m3	10	251 ± 19	0.171 ± 0.045	0.032 ± 0.004	0.055 ± 0.008	0.356 ± 0.024	0.427 ± 0.032
30mg/m3	10	257 ± 18	0.169 ± 0.037	0.034 ± 0.005	0.057 ± 0.012	0.348 ± 0.032	0.426 ± 0.044
100mg/m3	10	256 ± 24	0.164 ± 0.030	0.031 ± 0.005	0.055 ± 0.004	0.361 ± 0.026	0.417 ± 0.027

平均土標準偏差 有意差 : * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett檢定

(HCL042)

試驗番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr1:CD (SD) [Crj:CD (SD) IGS]
 報告書種別 : AI
 性別 : 雌性
 單位 : %

臟器重量 : 体重比 (總括表)
 定期解剖 (5週)

群名稱	動物數	腎臟	脾臟	肝臟	腦
Control	10	0.681 ± 0.048	0.185 ± 0.015	2.766 ± 0.190	0.720 ± 0.050
10mg/m3	10	0.711 ± 0.063	0.213 ± 0.095	2.908 ± 0.303	0.752 ± 0.054
30mg/m3	10	0.710 ± 0.063	0.211 ± 0.040	2.854 ± 0.187	0.735 ± 0.072
100mg/m3	10	0.690 ± 0.058	0.196 ± 0.034	2.933 ± 0.125	0.740 ± 0.075

平均±標準偏差 有意差 : * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 Dunnett検定

(HCL042)

Table 1 Flow cytometric analysis - Group mean values of peripheral blood lymphocyte in male rats

Dose (mg/m ³)	Number of animals examined	Peripheral blood lymphocyte (10 ³ cells/ μ L)				Th/Tc ratio
		Pan-T cell (CD3+)	Helper-T cell (CD4+CD8-)	Cytotoxic-T cell (CD4-CD8+)		
0	10	Mean	2.43	1.29	1.92	
		S.D.	0.66	0.38	0.29	
10	10	Mean	2.37	1.39	1.76	
		S.D.	0.72	0.36	0.64	
30	10	Mean	2.40	1.39	1.85	
		S.D.	0.54	0.48	0.46	
100	10	Mean	2.27	1.19	1.97	
		S.D.	0.89	0.51	0.49	

Th/Tc ratio: Helper-T cell/Cytotoxic-T cell ratio.

S.D.: Standard deviation.

Data were statistically analyzed by Dunnett's test following one-way ANOVA or Dunnett-type test following Kruskal-Wallis test.

Table 2 Flow cytometric analysis - Group mean values of peripheral blood lymphocyte in female rats

Dose (mg/m ³)	Number of animals examined	Peripheral blood lymphocyte (10 ³ cells/ μ L)				Th/Tc ratio
		Pan-T cell (CD3+)	Helper-T cell (CD4+CD8-)	Cytotoxic-T cell (CD4-CD8+)		
0	10	Mean	2.01	0.91	2.33	
		S.D.	0.34	0.28	0.61	
10	10	Mean	1.87	0.74	2.56	
		S.D.	0.79	0.25	0.63	
30	10	Mean	2.01	1.04	2.00	
		S.D.	0.56	0.36	0.33	
100	10	Mean	1.34	0.71	2.08	
		S.D.	0.69	0.48	0.51	

Th/Tc ratio: Helper-T cell/Cytotoxic-T cell ratio.

S.D.: Standard deviation.

Data were statistically analyzed by Dunnett's test following one-way ANOVA or Dunnett-type test following Kruskal-Wallis test.

Table 3 Flow cytometric analysis - Group mean values of thymic lymphocyte in male rats

Dose (mg/m ³)	Number of animals examined	Thymic lymphocyte (10 ⁷ cells/rat)					
		Immature cells			Mature cells		
		DN cell (CD4-CD8-)	DP cell (CD4+CD8+)	Helper-T cell (CD4+CD8-)	Cytotoxic-T cell (CD4-CD8+)		
0	5	Mean	1.6	75.6	7.7	4.1	
		S.D.	0.7	11.2	1.8	0.7	
10	5	Mean	1.4	91.5	9.3	6.0	
		S.D.	0.7	30.2	1.8	1.8	
30	5	Mean	1.4	76.4	7.7	5.3	
		S.D.	0.5	18.0	2.8	1.4	
100	5	Mean	1.6	107.1	9.4	5.7	
		S.D.	0.6	31.7	1.3	1.1	

Immature cells: DN; Double negative, DP; Double positive.

S.D.: Standard deviation.

Data were statistically analyzed by Dunnett's test following one-way ANOVA or Dunnett-type test following Kruskal-Wallis test.

Table 4 Flow cytometric analysis - Group mean values of thymic lymphocyte in female rats

Dose (mg/m ³)	Number of animals examined	Thymic lymphocyte (10 ⁷ cells/rat)					
		Immature cells			Mature cells		
		DN cell (CD4-CD8-)	DP cell (CD4+CD8+)	Helper-T cell (CD4+CD8-)	Cytotoxic-T cell (CD4-CD8+)		
0	5	Mean	1.0	58.5	6.1	4.0	
		S.D.	0.5	13.0	2.0	0.9	
10	5	Mean	1.7	94.2	8.8	6.4 *	
		S.D.	0.8	51.0	5.4	1.5	
30	5	Mean	1.3	67.8	7.8	5.0	
		S.D.	0.6	22.6	1.4	1.0	
100	5	Mean	1.1	57.5	6.5	4.3	
		S.D.	0.4	18.8	1.3	0.9	

Immature cells: DN; Double negative, DP; Double positive.

S.D.: Standard deviation.

Data were statistically analyzed by Dunnett's test following one-way ANOVA or Dunnett-type test following Kruskal-Wallis test. Significantly different from control: *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.01$.

Table 5 Flow cytometric analysis - Group mean values of splenic lymphocyte in male rats

Dose (mg/m ³)	Number of animals examined	Splenic lymphocyte (10 ⁷ cells/rat)			
		Pan-T cell (CD3+)	Helper-T cell (CD4+CD8-)	Cytotoxic-T cell (CD4-CD8+)	
0	5	Mean	24.8	9.0	5.4
		S.D.	11.0	4.6	2.6
10	5	Mean	31.9	10.7	7.2
		S.D.	8.1	3.4	2.3
30	5	Mean	23.0	7.4	5.3
		S.D.	5.2	1.9	1.2
100	5	Mean	24.0	7.6	5.5
		S.D.	3.2	1.9	0.7

S.D.: Standard deviation.

Data were statistically analyzed by Dunnett's test following one-way ANOVA or Dunnett-type test following Kruskal-Wallis test.

Table 6 Flow cytometric analysis - Group mean values of splenic lymphocyte in female rats

Dose (mg/m ³)	Number of animals examined	Splenic lymphocyte (10 ⁷ cells/rat)			
		Pan-T cell (CD3+)	Helper-T cell (CD4+CD8-)	Cytotoxic-T cell (CD4-CD8+)	
0	5	Mean	16.6	5.3	3.3
		S.D.	2.8	1.0	0.9
10	5	Mean	15.7	4.9	2.9
		S.D.	2.8	0.6	0.9
30	5	Mean	13.6	3.9	3.0
		S.D.	3.0	0.9	1.2
100	5	Mean	18.0	5.1	4.1
		S.D.	4.3	2.0	1.2

S.D.: Standard deviation.

Data were statistically analyzed by Dunnett's test following one-way ANOVA or Dunnett-type test following Kruskal-Wallis test.

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr-1:CD(SD) [Cr-1:CD(SD)IGS]
 報告書種別 : AI
 性別 : 雄性

病理組織所見：非腫瘍性病変
 全動物 (0- 5週) (総括表)

頁： 1

臓器	所見	群名称 供試動物数															
		Control				10mg/m ³				30mg/m ³				100mg/m ³			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)

【 尿 路 系 】

腎臓	好酸体	<10>	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<10>
		(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(30)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(10)
		(20)	(0)	(0)	(0)	(0)	(30)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(20)
	再生：近位尿管	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(0)	(0)	(0)	(0)	(30)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		(20)	(0)	(0)	(0)	(30)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(20)

程度 1：軽度 2：中等度 3：重度 4：超重度
 a：当該臓器の検査動物数
 b：病変を持つ動物数
 (c) c：b/a * 100
 有意差： *：P ≤ 0.05 **：P ≤ 0.01 カイ2乗検定

(HPT150)

BAIS4

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT CrI:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
 報告書種別 : AI
 性別 : 雌性

病理組織所見 : 非腫瘍性病変 (総括表)
 全動物 (0- 5週)

頁 : 2

臓器	群名称 供試動物数 程度	Control				10mg/m3				30mg/m3				100mg/m3							
		10				10				10				10							
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
所見		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)

【 造血系 】

脾臓
 壊死 : 巣状
 <10> 0
 (0) (0) (0) (0) (0) (0) (10) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0)

【 消化器系 】

肝臓
 壊死 : 巣状
 <10> 0
 (0) (0) (0) (0) (0) (10) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0)

炎症性細胞集積巣

0
 (0)

【 尿路系 】

腎臓
 再生 : 近位尿管
 <10> 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
 (10) (0) (0) (0) (0) (0) (20) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0)

【 内分泌系 】

甲状腺
 外側甲状腺線径
 <10> 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
 (20) (0) (0) (0) (0) (0) (10) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0) (0)

程度 1 : 軽度 2 : 中等度 3 : 重度 4 : 超重度
 a : 当該臓器の検査動物数
 b : 病変を持つ動物数
 c : b / a * 100
 有意差 ; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 カイ2乗検定

試験番号 : 0726
 動物種・系統 : RAT Cr1:CD(SD) [Crj:CD(SD)IGS]
 報告書種別 : A1
 性別 : 雌性

病理組織所見 : 非腫瘍性病変 (総括表)
 全動物 (0- 5週)

頁 : 3

臓器	所見	群名称 供試動物数 程度															
		Control				10mg/m ³				30mg/m ³				100mg/m ³			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)

【 感覚器 / 付属器 】

眼球		<10>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<10>	<10>	
	角膜炎	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

程度 1 : 軽度 2 : 中等度 3 : 重度 4 : 超重度
 a : 当該臓器の検査動物数
 b : 病変を持つ動物数
 c : b / a * 100
 有意差 : * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01 カイ2乗検定

(HPT150)

BAIS4

DEP and DDVP concentrations in plasma of rats

Group Name	Sex	Animal Number	DEP (ng/mL)	DDVP (ng/mL)
Control	Male	1001	- 1)	- 2)
		1002	-	-
		1003	-	-
		1004	-	-
		1005	-	-
	Female	2001	-	-
		2002	-	-
		2003	-	-
		2004	-	-
		2005	-	-
10 mg/m ³	Male	1101	-	-
		1102	-	-
		1103	-	-
		1104	-	-
		1105	-	-
	Female	2101	6.71	-
		2102	-	-
		2103	-	-
		2104	-	-
		2105	-	-
30 mg/m ³	Male	1201	13.33	-
		1202	-	-
		1203	5.08	-
		1204	-	-
		1205	-	-
	Female	2201	12.43	-
		2202	5.69	-
		2203	6.02	-
		2204	12.22	-
		2205	-	-
100 mg/m ³	Male	1301	27.81	-
		1302	9.78	-
		1303	14.29	-
		1304	5.77	-
		1305	9.45	-
	Female	2301	43.79	-
		2302	48.13	-
		2303	24.45	-
		2304	21.18	-
		2305	21.06	-

1) : Below the limit of quantification. Limit of quantification of DEP was 5ng/mL.
 2) : Below the limit of quantification. Limit of quantification of DDVP was 2ng/mL.

平成 21 年度の進め方（案）

（1）平成 21 年度の事業の進め方について

環境省では、街路樹や公園等の市街地において使用される農薬の飛散リスクの評価・管理手法の確立を目的として、平成 19 年度から街路樹や公園等の市街地で使用実績の多い農薬をモデルとした吸入毒性試験を実施すること等の調査を行っている。

農薬の吸入毒性試験については、これまでに、フェニトロチオン（MEP）について農薬製造者等から入手した亜急性吸入毒性、アレルギー性等に関する試験成績資料の毒性評価への利用可能性等を検討するとともに、トリクロロホン（DEP）の亜急性吸入毒性試験を実施した。

平成 21 年度においては、予算的な制約にも留意しつつ、以下の調査・検討を行うこととする。

- ① 引き続き農薬をモデルとした吸入毒性試験を実施するとともに、試験結果の評価等を通じて農薬の適切な吸入毒性評価手法について検討する。
- ② 吸入毒性試験の試験結果等を基にして、飛散リスク管理の目安となる農薬の気中濃度について検討する。

また、本事業で得られた成果については、農薬飛散リスク評価手法等確立調査事業（環境省で別途実施中）において作成する病害虫・雑草管理に関するマニュアルに適宜活用することとする。

（2）平成 21 年度の吸入毒性試験の実施方針について

平成 21 年度の吸入毒性試験については、予算的な制約にも留意しつつ、以下の方針に従って実施することとする。

① 試験対象農薬

試験対象農薬の選定にあたっては、平成 17 年度に環境省が実施した「自治体における街路樹、公園緑地等での防除実態調査」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）のうち、現在までに試験成績の得られていない農薬（エトフェンプロックス、イソキサチオン、グリホサート）を優先的に選定することとする。

また、予算的な制約から、対象農薬の数は 1～2 農薬とする。

なお、具体的な対象農薬の選定にあたっては、農薬飛散リスク評価手法等確立調査事業におけるモニタリング調査の結果を考慮するとともに、あらかじめ文献調査や予備試

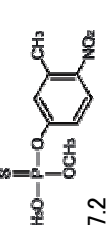
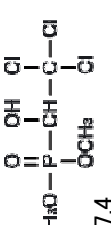
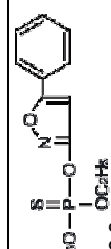
験により技術的な実施可能性を判断した上で決定することとする。（平成19年度にエトフェンプロックスについて行った暴露方法に関する予備検討試験においては、高濃度群（500 mg/m³以上）における安定的な暴露が困難であった。）

② 試験方法

基本的に平成20年度と同様の試験方法を用いて、亜急性吸入毒性試験を実施する。すなわち、OECDテストガイドライン412改訂案を基本としつつ、アセチルコリンエステラーゼ活性の測定、リンパ球サブセットの測定、血中被験物質濃度の測定を追加的に実施することとする。

ただし、観察・検査項目については、選定された試験対象農薬の毒性学的特徴も踏まえた上で、各項目の要否を判断することとする。

(別紙) 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*1	空气中濃度評価値*4 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	散布後最高空气中濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)*5		吸入毒性	
					散布区域内	散布区域外	急性 (LC_{50})*1	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°C*2 沸点: $140\text{--}145^\circ\text{C}$で分解 蒸気圧: $1.57 \times 10^{-3}\text{Pa}$ (25°C)</p>	10	22 (散布後0~1h)	8.66 (散布後1日、50m)	$>2210\text{mg}/\text{m}^3$ 供試動物: ラット 曝露時間: 4時間	$7\text{mg}/\text{m}^3$ *6 供試動物: ラット、 マウス 曝露期間: 4週間
2 (60%)	トリクロルホソ (DEP)	殺虫剤 (有機リン系)	 <p>分子量: 257.4 融点: $83\text{--}84^\circ\text{C}$*2 沸点: 100°C*2 蒸気圧: $2.1 \times 10^{-4}\text{Pa}$ (20°C)</p>	—	2.23 (散布後当日)	1.30 (散布後当日)	$533\text{mg}/\text{m}^3$ 供試動物: ラット 曝露時間: 4時間	$12.7\text{mg}/\text{m}^3$ *2 供試動物: ラット 曝露期間: 3週間
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: $37.4 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 沸点: 200°Cで分解 蒸気圧: $8.13 \times 10^{-7}\text{Pa}$ (25°C)</p>	—	0.20 (散布後当日)	0.54 (散布後、100m)	$>5900\text{mg}/\text{m}^3$ 供試動物: ラット 曝露時間: 4時間	—
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: $<25^\circ\text{C}$*3 沸点: 160°C*3 蒸気圧: $1.60 \times 10^{-4}\text{Pa}$ (25°C)</p>	—	1.8 (散布後1~3h)	0.07 (散布後1~3h)	$2040\text{mg}/\text{m}^3$ 供試動物: ラット 曝露時間: —	—
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°C*2 沸点: 187°Cで分解*2 蒸気圧: $1.31 \times 10^{-5}\text{Pa}$ (25°C)</p>	—	—	—	$>2470\text{mg}/\text{m}^3$ 供試動物: ラット 曝露時間: —	—

【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 環境保健クワイテリア (<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値報告書 (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空气中濃度を抜粋
 - ・航空防除用農薬環境影響評価値報告書 (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空气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空气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))

III 農薬の吸入毒性等に係る情報の収集

1. 緒言

農薬の吸入毒性等に係る情報を収集する目的で、諸外国等における以下の①～④に係る文献等を調査・収集し、まとめた。

- ① 農薬の吸入毒性にかかる知見
- ② 農薬の吸入毒性評価手法（諸外国等において導入されている農薬の吸入毒性試験、当該試験結果に基づく毒性評価の手法等）
- ③ 農薬の吸入毒性に係るリスク管理手法
- ④ その他毒性部会において必要とされた情報

調査結果を以下に示し、III-5 ページ以降に文献を要約する。

2. 農薬の吸入毒性評価手法

(1) 米国 EPA における第三者暴露評価手法

米国環境庁の農薬計画局（USEPA's Office of Pesticides Programs）が住居暴露評価法（Residential Exposure Assessment）のガイダンスとして標準操作手順（案）（Standard Operating Procedures、以下 SOP）を作成している（1997年）。同 SOP に対するパブリックコメント「SOP は全ての重要な暴露シナリオを代表しているか？」への回答の中で、住居以外の学校、グラウンド、公園等での第三者に対する暴露シナリオ（bystander exposure もしくは spray drift）も考慮する意向が示されている。SOP の最終版は見当たらないが、1999年に農薬計画局により SOP における幾つかの問題点に対する概説（Overview of Issues Related to the Standard Operating Procedures For Residential Exposure Assessment）が発行されている。7題の問題の中で最後に「問題点 7. 学校、デイケアセンターおよびその他の公共の場での農薬使用に起因する暴露計算」（Issue 7: Calculating Exposure from the Use of Pesticides in Schools, Day-Care Centers and other Public Places）と記された点に関して、EPA の見解は概略以下のようなものである。「EPA は、人々が非職業的に多様な状況で農薬に暴露される時、それは住居使用の場に限らないことを認識している。SOP は“住居暴露評価のための SOP”と表題されているが、住居以外の場で起

こりうる多くの使用パターンも包含するものである。例えば、芝生での農薬暴露評価の SOP は家庭や学校の芝地での庭遊びにも同様に当てはまる。すなわち、SOP に記載されているいずれの暴露シナリオも家以外の場所での暴露評価に用いることができる。」

このことから、1997 年版 SOP に記されている 13.2 Inhalation Bystanders and Postapplication Dose Among Adults and Children from Pesticide Applications in and Around a Residence は、応用によって公共の場における第三者に対する農薬暴露シナリオとして用いることができるものと推察できる。

(2) EPA Pesticide Fact Sheet における第三者暴露評価の例

実際にヒト健康リスク評価が第三者 (Bystander) も対象として行われている例を、EPA Pesticide Fact Sheet から抜粋した。

例 1. 化学名 : Furfural (2006 年米国登録) – 土壌くん蒸剤のため非食用

暴露評価 : 住居あるいは第三者暴露

Furfural は住居使用としての登録はないが、ハウスでの使用に関連して蒸気のドリフトによる住居あるいは第三者暴露の可能性がある。(中略) 暴露モデルとして EPA Industrial Source Complex: Short-Term Model (ISCST3) を使用してグリーンハウス外での気中濃度を計算。第三者用暴露マージン (Margin of Exposure, MOE) を 300 以上として、それを下回れば第三者吸入懸念レベル (Level of concern, LOC) とする。モデル計算の結果、MOE 300 を達成するためには小型ハウスでは風下では最低 30 m、大型ハウスでは同 100 m の距離が必要と示唆された。しかしながら、モデル計算は実際の野外条件で得られたデータではなく、モデルデータに基づくものであり信頼性は低いことに留意すべきである。

例 2. 化学名 : Indomethane (2007 年米国登録) – 土壌くん蒸剤のため非食用

ヒト暴露およびリスク評価 : 急性吸入暴露とリスク

Indomethane のようなくん蒸剤の放出は明確に 2 つの場合に分類される。すなわち、一地域における複数農家を発生源とする排気による環境大気中への放出の場合と一箇所の処理地からの排気の場合である。

MOE 30 を達成するために必要なバッファゾーンディスタンスが代表的農作地域において個々にモデル計算されている (米国内地域における詳細なバッファゾーンディスタンス (m あるいは ft 表示) の表は省略)。

1. 非職業性（第三者）の暴露とリスクー環境大気

現在、iodomethane は広く使用されていないため、環境モニタリングデータは利用できず、環境大気中 iodomethane 暴露評価は物理化学的性質と環境中運命に基づいて定量的に行った。環境大気中 iodomethane への暴露は農業エリア近くで起こる可能性がある。EPA は methyl bromide の特性およびそのモニタリングデータとの比較から、iodomethane への第三者暴露は深刻とはならないであろうと確信している。

2. 非職業性（第三者）の暴露および職業性（取り扱い者）暴露とリスクー排気時

処理地からの排気の際における第三者および取扱者暴露とリスクの評価には EPA は Probabilistic Exposure and Risk model for Fumigant (PERFUM model) を使用した。PERFUM model では、処理地から風下方向への気中濃度を計算するのに、フィールド蒸発試験における排気データと 5 年間にわたる気象データを用いる。1 から 40 エーカーにわたる農地を対象とした。

3. 職業性の暴露とリスク

EPA の懸念レベルを超える暴露およびリスクは、トラクタードライバーや副操縦士らが適切な吸入用防護具を身につけない場合には起こり得る。くん蒸 5 日後に立ち入るような場合には防護具を装着しなくても EPA の懸念レベルを超えることはない。

文献リスト

“The Complete Book of Pesticide Management – *Science, Regulation, Stewardship, and Communication*” (農薬リスク管理大全)

Edited by Fred Whitford (2002)

“Pesticide Toxicology and International Regulation”

(農薬の毒性および諸外国における規制)

Edited by Timothy C. Marrs and Bryan Ballantyne (2004)

“Occupational and Residential Exposure Assessment for Pesticides”

(農薬の職業性暴露および住居暴露評価)

Edited by Claire A. Franklin and John P. Worgan (2005)

“Safety of Pyrethroids for Public Health Use”

(公衆衛生目的に使用されるピレスロイドの安全性)

World Health Organization, Geneva (2005)

“Organophosphorus pesticides induce apoptosis in human NK cells”

(有機リン系農薬によるヒト NK 細胞アポトーシスの誘導)

Li Q, Kobayashi M, Kawada T.; *Toxicology* 239 (2007) 89-95.

“The Complete Book of Pesticide Management
Science, Regulation, Stewardship, and Communication”

農薬リスク管理大全

Edited by Fred Whitford (2002)

本書はそのタイトルにもあるように、農薬の科学、法規制、責務およびコミュニケーション等について網羅的且つ深い解説を行った専門書である。以下に第一章「農薬規制の進展ーベネフィットからリスクへー」を要約する。

今日、農薬はアメリカにおいておそらく最も規制の厳しい商業品目である。農薬使用のベネフィットとリスクはこの農薬の登録と使用に関する複雑な規制の進展に広く反映されている。

米国議会は農薬によるヒト健康および環境リスクを管理するため2つの主要な法律、すなわち連邦殺虫剤殺菌剤殺そ剤法(FIFRA)および連邦食品医薬品化粧品法(FFDCA)を制定している。FIFRAは米国環境庁(EPA)に農薬登録に関する権限、すなわち、化学、毒性、環境影響および残留に関する試験成績を申請者に提出させ、それらに基づきラベル表示を決定する権限を与えている。食品や飼料と接触する農薬はFFDCAによって規制されており、EPAは食品や飼料中の残留農薬基準値を定めている。

農薬登録に関する規制では、必要データ、試験実施方法、リスク評価の手続きおよびラベル表示について特定している。EPAはこれらの手段を用いてヒト健康および環境保全に対して農薬がいたずらに悪影響を及ぼすことなく使用できるかどうかを決定している。さらにヒトおよび環境に対する特別のリスクに対処するため、農薬使用により起こりうる経済、社会および環境被害を評価している。事実、政策決定の場では農薬のヒトおよび環境に対する潜在的リスクと社会、環境および経済に対するベネフィットのバランスを考慮している。

1906年の食品医薬品法は食品中への安全不明物質の混入を禁じた。その後、1910年には殺虫剤法が制定され、州間で不純もしくは不適切表示された殺虫剤および殺菌剤の販売・輸送が禁じられた。その主たる目的は商品に適切な表示が行われ、内容が正しくラベルに記載されることを保証することであった。殺虫剤法にはしかし、登録要求は含まれておらず、安全基準も述べられていなかった。殺虫剤法は1947年になるとより包括的な連邦殺虫剤殺菌剤殺そ剤法(FIFRA)となった。FIFRAは農薬製造者に米国農務省(USDA)にその製品を登録させることを義務付ける最初の法律であり、すべての農薬について州間もしくは外国との取引および輸送前に登録させる効力を持つものであった。初のUSDA登録番号(USDA#1-1)はPRATT'S Dip and Disinfectionに1947年

11月14日に発行された。

農薬取締法は1954年になると再度 Miller による改定を受けて FFDCA へと発展していった。改定条項は農産物の中あるいは表面に残留する農薬の許容値の確立を要求するものであった。許容値は農薬散布後に収穫された作物中あるいは表面に残留する法的に許される基準値である。本法は主に適正農業規範 (good agricultural practices) に基づいて制定された。

1958年には、FFDCA に Delaney 条項として知られる改定が加えられた。これはヒトあるいは実験動物に癌をもたらすことが認められたいかなる食品添加物もその使用を禁じたものであった。このことにより加工品 (トマトペースト、トマトソースなど) 中の農薬が原料の農産物中の残留農薬以上の濃度の場合、それは添加物とみなされ Delaney 条項に触れることとなった。

Rachel Carson 著 *Silent Spring* (沈黙の春、1962年) に代表される1960年代の環境問題への関心の高まりは、アメリカ国民が農薬をどのように見るかを長期にわたり変えるものであった。当時最も普通に使われていた殺虫剤は DDT、aldrin、dieldrin などを含む炭化水素系塩素剤と呼ばれる一群の化学物質であった。環境活動家やニュースメディアはこれらの農薬を環境中で生物濃縮し食物連鎖の輪を断ち、野生生物を中毒させると騒ぎ立てた。*Silent Spring* は人々の注意を喚起し、環境問題に対する一般の人々の関心をより大きなものへと導き数多くの農薬の禁止を求めた。

1970年代になると、米国議会は EPA を立ち上げ農薬規制当局を農務省から EPA へと移行させた。1972年には FIFRA は劇的に強化され EPA にはさらなる規制権限が付与された。1970年以降の FIFRA の強化はベネフィットからリスクへと、農薬規制における大きな哲学的変化をもたらした。そもそも FIFRA は規制当局には農薬製品の審査と登録を求めるものであった。しかし1972年、米国議会は FIFRA を表示法から農薬の配給に加えて使用までを含める包括法へと変化させた。農薬製造者は、農薬製品の使用がヒト健康や環境に対して不合理な悪影響を与えないことを証明することを求められることになり、安全性確認を含む法律となった。

FIFRA の下、EPA は1975年以来、毒性、環境毒性、残留性および環境中運命試験について農薬登録上必須の試験を定めている。さらに、これらの試験を科学的に実施するための試験法ガイドラインも発行している。これら要求された試験とガイドラインは科学の進歩や健康・環境への新たな関心の高まりにより定期的に改訂が行われてきている。

先年、ある毒性試験実施機関において表面化した試験の不正実施の事実は、米国食品医薬品局(FDA)および EPA 内部において農薬登録に際して提出されているデータの信頼性についての関心を高めた。このことが発端となり、1989年に試験の適正実施に関する基準 (GLP 40 CFR Part 160) が制定され施行された。GLP は、各試験研究機関にデータの作出、収集、保護を含めて、試験の始まりから終了までの全ての局面に関わ

る手順書を作成することを求めている。これらの手順は試験実施規範と見做され、一般には標準操作手順 (SOPs) と言われている。

1980 年以前にはデータを一貫して理解するための科学的知識や手段が不十分だったために、リスクの包括的評価はまれであった。しかし 1980 年代になると規制評価の場において重要なことは毒性の単独評価から、暴露評価、不確実性分析の基準および潜在的リスク評価を加えることに移行して行った。このより完全な方法が適用されることにより有害性ベースからリスクベースの評価への移行が可能となった。これら追加された方法と科学的に進歩した評価法を併せて用いることで、規制の場における意思決定過程は改善が図られることとなった。

1996 年 8 月 3 日、クリントン大統領は FIFRA を Food Quality Protection Act (食品品質保護法) に改訂する案に署名した。FQPA は米国議会を満場一致で通過し、食品安全に対する新たな先駆けとなった。FQPA の最も重要な部分は、FFDCA および FIFRA が改訂され一本化し、全ての食品と全ての農薬に対する唯一の、健康に立脚する基準になっている点である。FQPA の求めるところは、食品に対する許容範囲とは安全に他ならず、安全とは今日「予想される全ての食事からの暴露および信頼できる情報に基づくそのほか全ての暴露を含む残留農薬に関する複合暴露によって、いかなる害も生じないという合理的確実性があること」と定義されている。食品に対する唯一の基準の使用は、加工食品と原料農産物のそれぞれの許容残留値の矛盾も認めていない。

FQPA は EPA に対しても農薬のリスクアセスメントのプロセスに対する変更を求めた。その結果、リスク評価は職業経路以外からのある化学物質に対する複合暴露および共通の毒性メカニズムを持つ全ての化学物質による一体化したリスク (累積リスク評価) についても取り組んでいる。FQPA の使命としては幼児と子供に対してはさらに防護を考慮し、農薬の登録および再登録に際してはベネフィットを制限することにある。

米国における農薬規制は薬効とラベル表示に焦点を当てていた時代から、製造・使用・廃棄の全てを見る工程に進展してきた。この枠組みは科学者、規制当局者および一般の人々が時の歩みとともに農薬のヒト健康および環境に及ぼすリスクについてより深く関心を払うようになるに従って変遷してきた。われわれの科学的理解の基礎が増大するに連れてデータ量と評価の複雑さも増して、ベネフィットとリスクのバランスを適切に図ることが求められてきている。

規制評価はハザードを基に評価する方法からリスク (有害性と暴露の統合) とベネフィット (例えば薬効改善や統合された害虫駆除プログラムでの使用の可能性) を総合して登録決定する方法に移行してきた。子供や高齢者のようなある集団に対する潜在的リスクや同様の毒性発現メカニズムを持つ農薬への暴露によるリスクが考慮されるようになった。全体的には、農薬の規制はより厳しさを増し、集中的に行われている。規制当局者および農薬製造者は最善の科学を用い徹底した評価を行うことを求められている。

“Pesticide Toxicology and International Regulation”

農薬の毒性および諸外国における規制

Edited by Timothy C. Marrs and Bryan Ballantyne (2004)

本書は、殺虫・殺菌・除草・成長調整剤等についての毒性、その発現メカニズム、食品中の残留農薬に基づく消費者の健康リスク評価、職業性暴露およびヨーロッパ、北米および日本における法規制の現状等を詳細に記述・解説している。以下に、第 11 章「使用者の観点から見たヒトに対する農薬の毒性」を要約する。

職業性農薬中毒の発生

世界的な農薬中毒の評価は WHO/UNEP（世界保健機関/国連環境計画）で行われている（1990）。重度の中毒は年間 3 000 000 人（約 25%が職業性のもの）、死亡は 220 000 人（約 6%が職業性のもの）にのぼるとされており、おもに開発途上の熱帯の国々で発生している。一部使用可能なデータから、各国における職業性農薬中毒の割合は多様であることが明らかである。中毒管理センターのデータを比較した場合、職業性農薬中毒は米国で農薬中毒全体の 5–8%、コスタリカで 38%、英国で 25%、南アフリカで 11% である。

許容作業員暴露量（AOELs）および農薬暴露量の評価

許容作業員暴露量（AOELs）および農薬暴露量の評価は、植物保護剤の上市に関する EU 指令 91/414 で「散布者の健康に悪影響を及ぼさない有効成分の最大暴露量」と定義され、（暴露経路にかかわらず）全身の分布に利用できる取り込み量として mg/kg/日 で表される。農業用農薬の AOELs は有効物質の毒性データベースから得られる。これらは推奨された使用法で使用した製剤製品に暴露される作業員にとって、安全なレベルと考えられる。従って、測定または試算された作業員暴露は、設定された AOEL と比較しなければならない。EU では、試算された暴露が AOEL を超える場合、有効物質またはその製剤処方および/または使用法が登録されることはない。AOELs は作業員の暴露を管理するための道具とするものでなく、登録前のリスク評価をしようとするものであることに注目すべきである。

農薬暴露の生物学的モニタリングにおける概念

生物学的モニタリングとは、体組織、組織切片、排泄物、呼気における化学物質またはその代謝物の測定、あるいは物質またはその代謝物と生体内分子（酵素、ホルモン、蛋白質）間の生物学的相互作用の測定である。生物学的指標は一般的に、暴露、影響お

よび感受性の3つのバイオマーカーの分類に識別される。

暴露のバイオマーカーになりうるのは、化合物やその代謝物または有効成分と明らかな（病態）生理学的因果関係を持たない生体内分子や細胞との間の相互作用による生成物である。影響のバイオマーカーは、実際の健康毒性影響と関連する生化学的または生理学的変化である。感受性のバイオマーカーは、生体異物の暴露に対応する生命体の回復能力と定義される。この回復能力は遺伝学的または環境的に評価される。生物学的モニタリングは、気中のモニタリングを補完するための有用な情報を与えるかもしれないが、農薬に暴露した作業者に頻繁に用いられることはない。実際のおよび倫理的問題から、尿および程度は少ないが血液が最も一般的に用いられる体液である。

農薬の職業性暴露の毒性学的影響

このセクションでは、農薬の職業性暴露に最も関連する影響を述べる。可能であれば、非職業性中毒から得られた情報に基づき、用量・反応相関の指標を示す。生物学的モニタリングの情報も示し、その毒性学的関連を考察する。

有機リン系化合物

自殺未遂による有機リン系農薬（OP）中毒の事例が多数報告されている。OP中毒は西欧諸国では比較的珍しいが、一方、発展途上国では深刻な健康問題となっている。アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害から起こる末端神経の過剰なアセチルコリンによるOP中毒の臨床症状は、ムスカリン性（流涎、発汗、流涙、気管支漏および気管支収縮、腹部痙攣および下痢、縮瞳および徐脈）、ニコチン性（筋力低下を伴う筋線維束攣縮、頻脈、緊張）および中心性（錯乱、不安、振戦、視力障害、痙攣、呼吸障害、昏睡状態）に分類される。職業性暴露での中毒の発現は比較的まれであり、多くは発展途上国、熱帯諸国で発生する。これらの地域では極端な気象条件、農家への教育およびトレーニングの不足、防護具および機器の管理不十分のため、非衛生的な条件にしばしば遭遇する。低濃度のOPに長期間暴露されることも、最近の総説で議論されている多くの精神学的影響、神経行動学的影響および神経学的影響と関連していた。神経行動学的試験を実施した多くの試験では、問題がAChE阻害である場合を除き、陰性の結果であった。

カーバメート

カーバメートは職業性暴露、事故による中毒および自殺の例がOPよりも比較的少ない。一般的に、カーバメートはOPよりも毒性が低いと考えられている。カーバメートが誘発するコリン作動性症候群の所見と症状はOPで述べた通りであり、主な違いはそれらが短期間だということである。

合成ピレスロイド

合成ピレスロイドの職業性暴露は、農薬が皮膚に付着した場合、一時的な顔面感覚障害を引き起こす。

パラコート

最も深刻な中毒では、肝臓および腎臓の壊死が非常に顕著で、多臓器不全により数日以内に死亡する。これは、通常 50 mg/kg を超える用量で発生する。急性毒性がより低い事例（用量約 20～50 mg/kg）では、肝臓および腎臓の損傷が回復した後に肺繊維症および呼吸不全を患い、多くは 1～数週間以内に死に至る。

くん蒸剤

・ 臭化メチル

臭化メチルの暴露は吸入、経皮あるいは経口で生じ、軽微な関連性をもつ。多くの国では臭化メチルの使用は訓練され、資格を持つ個人に制限される。職業性あるいは事故での中毒例が、文献的に数多く報告されている。多くの中毒の事例は、臭化メチルでくん蒸した建物への権限無しでの侵入、またはくん蒸した建物、温室あるいは圃場の近くに住む人によるものである。

・ 1,3-ジクロロプロペン

最も起こりやすい 1,3-ジクロロプロペンのヒトへの暴露経路は、吸入および皮膚を経るものである。

アミトロール

アミトロールは、実験動物に甲状腺の機能不全をもたらした。しかしながら、アミトロールに暴露した作業者の甲状腺の機能を調査したところ、正常な範囲内であった。

“Occupational and Residential Exposure Assessment for Pesticides”

農薬の職業性暴露および住居暴露評価

Edited by Claire A. Franklin and John P. Worgan (2005)

本書は、農薬の職業性および住居暴露評価法を中心に取り上げて詳細に解説しているが、内容は1. 暴露評価法、2. データベースおよびモデル、3. 疫学、4. データ解釈の進歩、の4部から構成されている。以下に1. 暴露評価法、第4章「住居(非食事性)環境における散布後暴露評価」を要約する。

家の内外で用いられる農薬は使用者が専門家であっても一般消費者であっても、方法や目的は様々である。すなわち(1) 屋内使用(例: 床用スプレーや蚤とり用噴霧器)および屋外使用(例: 蜂の巣およびアリ塚処理、水泳プール用抗生剤)(2) 芝(例: 土壌昆虫用粒剤散布、発生前後の除草剤噴霧)および鑑賞植物用(低木の葉面散布)(3) 庭用(例: トマト用殺虫ダスト)(4) 建造物害虫防除(例: 建物処理やシロアリ進入防除のための殺虫処理済土壌バリア)などがあげられる。職業性暴露と比べれば低いレベルであっても、一般国民に対する農薬の主要暴露源は、家の内外における使用によることが明らかとなってきた。最新の子供の健康における科学のおよび規制的関心、FQPAの成立、現在審議中のToxic Substances Control Act(TSCA)の大量生産化学物質プログラムなどを考えると、家の内外で発生する農薬のような化学物質暴露に関連する潜在的健康リスクが多く、多くの国々で過去に比べてはるかに注意深く評価されているのは、驚くことではない。

住居暴露評価を考慮する際の重要因子

リスク集団

居住者の年齢分布は広範囲(乳児、幼児、10代、成人、高齢者)にまたがり、家庭内では年とともに女性が多くを占め、且つ病弱の家族を抱えるようになる傾向がある。暴露の程度は、体重、体表面積、呼吸数などが年齢、性および活動レベルで等で影響を受けるため異なってくる。

発生源の特性・特質

暴露に関わる住居内発生源の強さを決定する重要な因子は、発生源の性質(一般使用者用製剤あるいは専門業者用農薬)、使用方法(吸入可能な微粒子か、吸入できない大粒子か、蒸気か)および強度(希釈使用されたものか、製剤か)である。

物理的、化学的、生物的特性・特質

合成農薬の場合、塗料のような製剤に含まれる農薬の空気中への蒸発率や水溶液からの蒸散を決める分子量や蒸気圧が化学的特性になる。生物農薬の場合、生物的特性としてヒトへの病原性、アレルギー性、感染惹起用量、粒子サイズなどが挙げられる。

住居構造要因

曝露が発生する部屋や建物の基本的特性および換気構造（開放できる窓やドアの数、機械的な換気回数および新鮮空気混合率、外気のフィルター処理割合）が屋内空気環境における農薬の希釈程度や割合を決定する。

定量的曝露評価

農薬に関わる潜在的健康リスクは農薬への曝露量、毒性および曝露集団の感受性に基づくため、正確な曝露データおよび生物学的なモニタリングデータは住居曝露評価およびリスク評価にとって重要である。人で有害影響が発生するか否かの予測は曝露計算値を動物試験データから決定された無毒性量（NOAEL）と比較することで行われる。

吸収量の推定

ヒトにおける吸収量測定は、考えられる全ての発生源と経路（複合曝露）からの吸収量推定に即して検討する事ができる。幾つかの方法が用いられているが、いずれも測定量を吸収量に転換するための追加データあるいは条件を必要とする。

想定される住居曝露シナリオの設定

実際の曝露試験データが活用できない場合、住居曝露評価者が直面する主要課題はいかに最善の実際の曝露シナリオを設計し、現実的曝露推定量を得るためにそのシナリオを定量的に評価するかを決めることである。ヒト曝露要因のためにどの値を使うかを決定することは曝露と用量関連問題を解決する上での中心となる。

スクリーニング評価

全体的な議論に役立つ曝露評価のひとつにスクリーニングレベル評価がある。これは通常大まか且つ比較的短期で廉価な予備評価に当てはまるものである。さらに、一般的本質的に、場所や状況特異的なものではない。

住居曝露モニタリング法

屋内散布後の住居曝露測定は、農地への散布後の立ち入りに比べて多くの点で複雑である。すなわち、多くの発生源と多くの曝露経路があり、発生源との接触時間は多様で、曝露集団の年齢や健康状態も相当範囲が広いためである。

ヒト活動に伴う暴露モニタリング法

ヒトボランティアによるモニタリング研究にはしばしば全身暴露量測定、空気採取あるいは生物学的モニタリング法が含まれる。しかしながら、これらの試験設計は様々であるため、その活動が演出によるものか、自然なものかが明記されている。

モデル法

屋内および屋外住居暴露を推定するかモデル評価するのは複雑な作業であり、表示および使用情報とともに利用可能な暴露観測データの使用が必要である。さらに、不確実要素の評価と予測モデルの検証は科学的信頼性を確立する上で重要である。住居暴露は基本的に成人の散布者および散布後に活動中の成人と子供のために推定される。

暴露評価の段階的アプローチ

米国 EPA の暴露評価ガイドラインに記載されている暴露評価のための段階的アプローチと基本的暴露モデルは、規制決定目的において時間と経費を節約できる利用手段となっている。

決定論的（点数見積もり）暴露評価

これらはスクリーニング目的に意図されたもので、多変数のための保守的仮定や値を使用するため潜在的な暴露を過剰評価する傾向がある。多くの保守的仮定と過剰に単純化されたモデルの結合により、しばしば実際の暴露分布の最高点（95%以上）か最高予測値以上の暴露評価結果となることがある。

確率論的暴露評価

必要に応じて、評価者はより進歩した分析法（例、確率論的方法もしくはさらに洗練された厳密なモデル）の使用を考慮し、実際の暴露分布をより代表させる評価に繋がるモデル評価の開発を可能にするデータ収集努力をすべきである。

報告書の作成

洗練度に係わらずある目的や状況のために用いられた暴露モデルには、仮定、基礎となる数学および統計法、データの質と変換、入出力、検証方法、最小要求データ、使用目的と範囲などが記載され明確に定義された報告書と十分な書類が必要である。これらは適正暴露モデル規範においては必須の部分を占める。

試験計画書/使用者ガイド

暴露評価前には試験計画書を書面で所持すること。試験計画書では始めに暴露評価の目的、使用モデルについて述べること。

質保証活動

入力データの抽出と使用、モデルの実行と検証方法に関する質が許容レベルにあることを保証する質保証の手続きを確立し、記録すること。EPA の適正自動化試験規範 (Good Automated Laboratory Practices, GALP) に記載された方法が適用できるのであれば、考慮すること。

結論および提案

散布後暴露の危険の可能性が主として家庭内外での製剤の使用にあるとすれば、多経路暴露と吸収量の予測モデルの開発と検証の必要性は明白である。

農薬および他の化学物質への住居暴露はモニタリングか予測モデリングのいずれかによって評価されるものであるが、残念ながら、その評価を試みる際のガイダンスは殆どないに等しい。

“Safety of Pyrethroids for Public Health Use”

公衆衛生目的に使用されるピレスロイドの安全性

World Health Organization, Geneva (2005)

本書は健康リスクに関する最新の情報に鑑み、ピレスロイド剤の現行の WHO 推奨値を改訂する必要があるか否かを決定するために、ピレスロイド剤の安全性に関する最新の知見が調査され、その内容が記されたものである。以下はその要約である。

1. 序論

ピレスロイド剤は比較的安全、且つ低用量で即効性の殺虫剤であることから公衆衛生上広く使用されている。ヒト病虫害駆除に用いられる様々な使用方法におけるピレスロイド剤の安全性および効果は、航空機内における駆除も含めて世界保健機構（WHO）が評価を行ってきた。ピレスロイド剤の使用について、WHO は以下の農薬について規制値を定めている。

- ・屋内残効噴霧：alpha-cypermethrin, bifenthrin, cyfluthrin, deltamethrin, etofenprox
lamda-cyhalothrin
- ・蚊帳処理：alpha-cypermethrin, cyfluthrin, deltamethrin, etofenprox
lamda-cyhalothrin, permethrin
- ・航空機内駆虫：permethrin、D-phenothrin

本書の目的は健康リスクに関する最新の情報に鑑み、ピレスロイド剤の現行の WHO 推奨値を改訂する必要があるか否かを決定するために、ピレスロイド剤の安全性に関する最新の知見を精査することである。

2. ピレスロイド剤の構造および殺虫活性

1973 年に初めて開発されたピレスロイド系殺虫剤は天然除虫菊よりも光に対して安定で、高い殺虫活性が認められた。その後現在までに 42 有効成分が作られている。従来化学構造から 2 つにタイプ分けされている。

3. 毒性発現メカニズム

タイプ I は、構造中にアルファシアン基を持たない群で、allethrin, resmethrin, D-phenothrin, permethrin, etofenprox などがこれに属しており、主として震顫を誘発する（T-syndrome）。タイプ II はアルファシアン基を持つ群で deltamethrin, cypermethrin, cyfluthrin, fenvalerate などがこれに属しており、舞踏病アテトーゼ、

流涎を誘発する (CS-syndrome)。しかし、多くのピレスロイドは両者の症状を誘発させる。また、哺乳類と昆虫類での毒性発現メカニズムは同様であるが、最も大きな差は主として電位感受性ナトリウムチャンネルにおける差に起因する。ピレスロイドは神経線維軸索の膜のイオン透過を障害して筋性麻痺を生じる事で殺虫効果を発揮する。すなわち、神経の興奮中にナトリウムの透過が一時的に増加する。ナトリウムチャンネルの透過性亢進の時間はタイプ II では長時間に及ぶがタイプ I ではそれほど長くは持続しない。この変化は可逆的であり、50%回復は 30 分から 3-4 時間の間で認められる。消化管や皮膚からの吸収は投与用量に依存するが、気道からの吸収性は高い。吸収後は神経系を含む全組織に分布するが、主に肝臓で加水分解ならびに P450 依存性モノオキシゲナーゼ酵素により分解、弱毒化される。ピレスロイドは反復投与によっても体内蓄積性なく、比較的速やかに対外排泄される。

4. 体内動態

消化管および皮膚からの吸収は多様で、投与に用いる媒体に依存する。比較試験の結果、気道からの吸収がよいことが判明している。皮膚からの浸透はゆっくりで局所的に感覚障害を起こすが、数時間で消失する。血中半減期は数十時間、もしくはそれよりも短いという報告がある。しかし、血液中および肝臓で速やかに加水分解されるため、毒性は限定的である。暴露経路として速やかに吸収されることから、吸入による毒性がもっとも強く現れる。吸収後は全身に速やかに分布し、脂溶性が高く糖タンパク質による運搬排除がないことから、脳内へは容易に取り込まれる。

5. 実験動物における毒性

5.1.急性毒性：急性毒性試験において高頻度に観察される症状は、タイプ I では震顫、運動失調、痙攣、麻痺、タイプ II では外部刺激に対する易興奮性、舞踏病アテトーゼ、流涎、麻痺などである。WHO 分類では、bifenthrin, deltamethrin, cyfluthrin, alpha-cypermethrin, lamda-cykalothrin, permethrin は moderately hazardous(class II)、phenothrin, etofenprox は通常使用にて急性毒性なし、とされている。

5.2.短期毒性：短期反復吸入毒性試験 (4 wks) では、cyfluthrin も deltamethrin も、重篤な症状や死亡は認められていない。

5.3.発癌性：発癌性試験において、etofenprox はマウスにおいて陰性であったが、雌ラットにおいて、甲状腺濾胞細胞の腺腫の発生頻度が最高投与群で増加した。

5.4.遺伝毒性：遺伝毒性は細菌、酵母および哺乳類細胞を使った実験で陰性であった。

5.5.生殖毒性：繁殖毒性および催奇形性は認められていない。

5.6.加齢による感受性の変化：タイプ II の deltamethrin および cypermethrin を使った試験において、新生子や離乳子では成熟動物に対してよりも感受性が高かった。

5.7.神経毒性：

5.7.1 成熟動物：

成熟動物を使った神経毒性試験では、脳、脊髄、末梢神経系における興奮性の神経機能変化に関連する急性毒性が認められたが、ピレスロイドが作用する単独の領域および毒作用メカニズムを決定づける単独の領域は認められなかった。タイプ I と II についてラットの運動活性を比較した研究では反応に差は認められなかった。驚愕反応についての比較では、タイプ II では反応は増加したが、タイプ I では増加、減少、変化なしが認められた。別の試験においては運動機能障害、握力減少、反射の変化、既学習行動の減少などが認められている。

5.7.2.発達神経毒性：

発達神経毒性を調べる目的で妊娠 14 から 20 日にかけてラットの子宮内に deltamethrin を低用量暴露し 6 および 12 週齢で検査した結果、ラットに着地正向反射に遅れがあったことを除き、神経発達障害および外形異常は認められなかった。しかし、海馬におけるアセチルコリンエステラーゼ活性の増加、海馬におけるコリン作動性ムスカリン受容体の障害、学習行動の低下が認められた。妊娠 18 日以降、生後 5 日まで fenvalerate を投与した時、オープンフィールド内で児動物の不動状態が増加した。妊娠期間を通じて cyhalothrin を投与した時、90 日齢において回避抑制試験には差はなかったが、探索行動は減少した。deltamethrin を生後 10 から 16 日までの脳の急速な発達期にマウスに投与した結果、脳内コリン作動性ムスカリン受容体密度に変化が認められた。4 ヶ月後に再暴露した時には行動量が増加した。しかし、新生児体温制御がマウスと異なるため、ヒトではこれらの影響は現れないかもしれない。これと同様の実験を bioallethrin を用いて行った結果でも、ムスカリン受容体分布の変化や行動変化が成熟動物に観察されている。Cyhalothrin をラットの出産から離乳にかけて飲水投与した時、母動物への悪影響および児動物への神経毒性、行動影響は認められなかった。しかし、一過性に回避行動潜時の減少が認められた。

5.8.免疫毒性：

ウサギを用いた実験では液性、細胞性免疫が抑制されたとの報告がある。ラットの実験で、細胞性免疫が抑制されたとの報告がある一方、NK 細胞活性や細胞障害性リンパ球活性の上昇が認められたとの報告がある。マウス腹腔内に deltamethrin を投与した

時、胸腺萎縮が用量依存的に認められている。

5.9.内分泌かく乱作用：

動物試験において内分泌かく乱作用は明確ではないが、*in vitro* 試験において fenvalerate と sumithrin にエストロゲン作用が認められた。

6. ヒトに対する影響：

ヒトの症例としては、経皮暴露による感覚障害と吸入暴露による気道刺激が報告されている。感作性については明確な証拠はなく、近年のピレスロイドによる暴露では健康には重大な影響は与えないであろうと結論されている。ヒトでの疫学調査はされていないものの、動物試験からは発癌性の危険性は認められない。蚊帳をピレスロイドに浸漬して使用しても、処方に従えば使用者には感覚障害以外には重篤な影響は認められないと結論できるであろう。風土病伝播衛生害虫処理のために航空機内での散布は乗客や乗務員へ感覚障害、気道刺激など様々な影響を与えているが、回復は暴露終了後、短時間且つ完全に認められている。家庭での使用はマラリアとシャガスの媒介害虫駆除に広く用いられている。使用方法を遵守する限り、ピレスロイドに浸漬したウール地のカバーが敷かれたアパートや残効処理された部屋の居住者に対し全身性の健康障害は誘起されないと考えられる。

7. 結論：

ピレスロイド剤の急性毒性は中程度の強さに属すが、ヒトにおいて長期毒性は認められない。ラベル表示された使用方法に準拠すれば、重大な全身性健康障害は生じない。

“Organophosphorus pesticides induce apoptosis in human NK cells”

有機リン系農薬による
ヒト NK (ナチュラルキラー) 細胞アポトーシスの誘導

Li Q, Kobayashi M, Kawada T. (2007)
Toxicology. 24; 239 (1-2): 89-95.

【要約】

著者らはすでに有機リン系農薬は NK 細胞活性を有意に阻害することを発見した。有機リン系農薬による NK 細胞活性阻害のメカニズムを調べるために、当該実験においては有機リン系農薬が NK 細胞のアポトーシスを誘導するか否かを検討した。インターロイキン 2 非依存性のヒト NK 細胞株である NK-92CI および NK-92MI 細胞を用いた。NK-92CI と NK-92MI を dichlorvos (DDVP) および chlorpyrifos (CP) の 0-100 ppm 濃度液により 37°C で 1 ないし 72 時間にわたって培養処理した。DDVP と CP によって誘導されるアポトーシスは FITC-Annexin V 染色によって調べ、細胞内活性型 caspase-3 はフローサイトメトリーによって分析した。DDVP および CP は NK-92CI と NK-92MI 細胞におけるアポトーシスを用量および時間依存的に有意に高い割合で誘導した。DDVP はまた、NK-92CI 細胞の細胞内活性型 caspase-3 の増加を用量および時間依存的に誘導した。一方、caspase-3 を阻害する Z-DEVD-FMK は DDVP によるアポトーシスを有意に阻止したことから、今回見られたアポトーシスは細胞内 caspase-3 の活性化によって少なくとも部分的には仲立ちされていることを示唆している。CP によって誘導されたアポトーシスのパターンは、DDVP によるものとは異なっていた。CP は高い用量では DDVP よりも早い反応を示す一方、DDVP は低用量で CP よりも遅いがより強いアポトーシス誘導能を示した。さらに、この 2 剤に対する反応は、NK-92CI と NK-92MI の間では差が見られ、NK-92CI は NK-92MI に比べてより反応性が高かった。このことは DDVP によって誘導された NK 活性阻害の場合と同様であり、NK-92CI は NK-92MI よりも容易に DDVP によって阻害された。併せ考えれば、有機リン剤による NK 活性阻害は、少なくとも部分的には NK 細胞の有機リン剤によるアポトーシスによって媒介されている可能性を示唆している。

IV 調査業務実施体制

主任技術者：

海老野耕一 (財) 残留農薬研究所 毒性部副部長

従事者：

毒性部会の設置・運営担当者；(財) 残留農薬研究所

森田 利夫 常務理事・総務部長

永吉 営子 試験事業部企画担当部長

北澤 利明 試験事業部企画課長

黒滝 美音子 試験事業部企画課

皆藤 篤志 試験事業部情報資料課

吸入毒性試験実施事業者；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

長野 嘉介 副所長兼病理検査部長

西沢 共司 試験管理部長兼吸入試験室長

笠井 辰也 試験管理部吸入試験室長補佐

大西 誠 試験管理部分析室長

武 信 試験管理部分析室長補佐

情報調査実施技術者；(財) 残留農薬研究所

海老野耕一 毒性部副部長

永吉 営子 試験事業部企画担当部長

毒性部会委員名簿：

井上 達 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長

坂部 貢 北里大学薬学部 教授

佐藤 洋 東北大学大学院医学系研究科 教授

鈴木 勝士 日本獣医生命科学大学獣医学部 教授

原田 孝則 財団法人残留農薬研究所 理事・毒性部長

福島 哲仁 福島県立医科大学医学部 教授

森田 昌敏 愛媛大学農学部 教授

平成 20 年度環境省請負業務報告書

平成 20 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査（企画・調査業務）報告書

平成 21 年 3 月 31 日

発注者 環境省水・大気環境局
土壤環境課農薬環境管理室
TEL : 03(5521)8311 FAX : 03(3501)2717

請負者 住所：茨城県常総市内守谷町 4321 番地
名称：財団法人 残留農薬研究所

この報告書は、古紙パルプ配合率 70%、
白色度 70%の非塗工印刷用紙を使用しています。