

平成 22 年度内閣府食品安全委員会事務局委託業務報告書

ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査

平成 23 年 3 月

株式会社三菱化学テクノリサーチ

目次

はじめに

1. 調査の概要.....	1
2. 検討会について.....	2
3. 疫学研究	3
3.1 疫学研究文献に係る調査方法	3
3.1.1 疫学研究文献の収集	3
3.1.2 疫学研究文献の整理	4
3.2 疫学研究文献に係る調査結果	5
3.2.1 疫学研究文献の検索結果及び調査対象文献の選定	5
3.2.2 調査対象疫学研究文献一覧.....	7
3.2.3 調査対象疫学研究文献の特徴	11
3.2.4 疫学研究文献の抄録	19
4. 動物実験系.....	99
4.1 動物実験系文献に係る調査方法.....	99
4.1.1 動物実験系文献の収集.....	99
4.1.2 動物実験系文献の整理.....	101
4.2 動物実験系文献に係る調査結果.....	101
4.2.1 動物実験系文献の検索結果及び調査対象文献の選定	101
4.2.2 調査対象動物実験系文献一覧	102
4.2.3 動物実験系文献サマリーシート	104
4.2.4 動物実験系文献の抄録.....	114
5. 海外におけるリスク管理措置、リスク評価.....	144
5.1 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る調査方法.....	144
5.1.1 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に関する情報の収集 .	144
5.1.2 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に関する情報の整理 .	145
5.2 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る調査結果.....	147
5.2.1 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る調査対象文書の選定	147
5.2.2 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る調査対象文書一覧	147
5.2.3 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る比較.....	155
5.2.4 海外におけるリスク管理措置文書の抄録	175
5.2.5 海外におけるリスク評価文書の抄録	251
6. 後書き	353

6.1 疫学研究、動物実験系の文献調査.....	353
6.1.1 疫学研究について.....	353
6.1.2 動物実験系について.....	354
6.1.3 疫学研究、動物実験系の今後の方向性について.....	354
6.2 海外におけるリスク管理措置、リスク評価の調査.....	354

別添資料 1： 検討会委員名簿

別添資料 2： 文献検索に用いた農薬原体名

別添資料 3： 疫学研究に関する和文抄録に用いた略語一覧

別添資料 4： 動物実験系に関する和文抄録に用いた略語一覧

別添資料 5： 海外規制状況調査に関する和文抄録に用いた略語一覧

はじめに

本報告書は、内閣府食品安全委員会事務局から株式会社三菱化学テクノリサーチへの委託事業「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」の結果をとりまとめたものである。

調査では、有機リン系を中心にカーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレスロイド系といった神経系に作用する農薬と注意欠陥・多動性障害を含めた発達障害との関連に着目し、最新の疫学調査について情報収集し整理するとともに、これまで動物実験系では観察できないような神経系への影響を確認することを目的とした適切な動物実験系の有無、さらに神経系に作用する農薬についての海外（米国、欧州）におけるリスク評価及びリスク管理のあり方について情報の収集、整理を行った。

平成 23 年 3 月

東京都千代田区麹町 6 丁目 6 番地
株式会社三菱化学テクノリサーチ

1. 調査の概要

神経系に作用することが知られている有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレスロイド系の4系統の農薬を対象に、下記3項目の調査を実施した。

1つ目として、これら農薬と注意欠陥・多動性障害（以下「ADHD」という。）を含めた発達障害との関連についての疫学研究文献情報を収集し、和文抄録及び疫学研究文献の特徴に係る表を作成した。

2つ目として、ADHD等の発達障害との関連が推測される神経系への影響のうち、これまでの動物実験系ではあまり確認できていないと思われる、低用量かつ長期間農薬に暴露させた動物実験系に関する文献調査を行い、和文抄録及びサマリーシートを作成した。これは、ヒトが食物を介して低用量の農薬を生涯にわたり摂取し続ける場合に相当する動物実験の知見を得ることを念頭においたものである。

3つ目として、これら4系統の農薬のうち、海外（米国、欧州）においてリスク管理措置（使用禁止、使用制限等）が実施された、あるいは実施が検討されているものについて、海外のリスク管理及びリスク評価の状況について情報を収集し、リスク管理、リスク評価の各々について和文抄録を作成した。また、米国、欧州におけるリスク管理、リスク評価の状況を一覧表にまとめた。

本調査は最新の知見を得ることを目的としているため、3項目全てにおいて、過去10年以内（2000年以降）の情報に限定して調査を行った。

疫学研究文献及び動物実験系文献の情報収集・整理の手法、これら文献に関して作成した抄録について、有識者から成る検討会を設置して検討を行い、結果に基づき適宜、修正等を実施した。

2. 検討会について

調査の実施にあたって、公衆衛生学、精神神経科学、児童精神医学、小児科学、薬理学、農薬学の専門家 7 名から成る検討会を設置した。各回における検討内容は以下のとおり。

- ・第 1 回検討会（2010 年 10 月）

調査の方針、文献収集及び整理の方法について

- ・第 2 回検討会（2010 年 12 月）

疫学研究及び動物実験系の文献調査結果の報告、疫学研究及び動物実験系の抄録案の検討

- ・第 3 回検討会（2011 年 2 月）

疫学研究及び動物実験系の抄録案の検討、疫学研究文献の特徴、動物実験系サマリーシート、まとめについて

検討会は、あくまでもキーワード検索によりヒットした文献について作成した抄録の記載の誤り（誤訳等）や、記載した情報の過不足等、その内容確認を行ったものである。このため、検討会は、各文献について、ADHD 等の発達障害と神経系への影響が疑われる農薬との因果関係を調べる上で有益であるか否かの評価や、個々の文献の内容（調査・実験のデザイン、結果の解釈等）の妥当性の検証を行ったものではない。

委員名簿については別添資料 1 参照。

3. 疫学研究

3.1 疫学研究文献に係る調査方法

3.1.1 疫学研究文献の収集

疫学研究について、下記の検索用語（3.1.1.3 参照）を組み合わせて検索式（3.1.1.2 参照）を作成し、検索データベース（3.1.1.1 参照）を用いて 2000 年以降に刊行された文献のみに限定した検索を行った（～2010 年 10 月）。

なお、これらの検索方法については試行的な検索結果を検討会に諮り、委員の指摘を受けて方法を修正した上で検索を実施した。

3.1.1.1 検索データベース

検索に用いるデータベースを複数、比較検討した結果、多数の雑誌が収載されており、試行検索におけるヒット文献数が多かった PubMed を用いることとした。

3.1.1.2 検索式

下記の検索用語群を AND 検索により全て組み合わせた検索式を用いた。

- ① 『農薬』に関する検索用語群
- ② 『ADHD 等』に関する検索用語群
- ③ 『疫学』に関する検索用語群

3.1.1.3 検索用語

(1) 農薬に関する検索用語群

農薬全般に係る用語及び調査対象の 4 系統の名称として以下の語を使用した。なお、“pesticide(s)”にはゴキブリ、ハエ等の衛生害虫の防除を目的とした薬剤も含まれるため、本調査における対象は、農薬取締法で定められた農薬に限定できないことに留意が必要である。

pesticide(s)、organophosphate(s)、organophosphorus、carbamate(s)、pyrethroid(s)、neonicotinoid(s)、insecticide(s)、herbicide(s)、rodenticide(s)、acaricide(s)、fungicide(s)、molluscicide(s)、insect repellent(s)、agrochemicals、plant protection product(s)。

さらに、調査対象 4 系統の農薬原体名も使用した（詳細は別添資料 2 参照）。用いた農薬原体名は、有機リン系が 210、カーバメート系が 135、ニコチノイド系が 11、ピレスロイド系が 87 である。

(2) ADHD 等に関する検索用語群

ADHD、(hyperactivity AND attention deficit)、AD/HD、attention

deficit disorder、ADD、attention deficit dysfunction、attention deficit dysfunction、hyperactivity、impulsivity、impulsion、impulsive behavio(u)r、abnormal behavio(u)r、specific mental disorder、development(al) disorder、developmental disability(ies)、psychological symptom、neuropsychiatric symptom、(emotion AND affect)、neurological toxicity、behavioral disorder、neurodevelopment、cognitive deficit)。

(3) 疫学に関する検索用語群

疫学研究全般及び疫学研究デザインに係る用語として以下の語を使用した。

epidemiological study、environmental epidemiological investigation、cohort study、case control study、prospective study、longitudinal study、follow-up study、retrospective study、cross sectional study、case history study、ecological study、prevalence study、observational study、intervention study、intervention trial、experimental epidemiology、analytical epidemiology、epidemiologic、epidemiology。

3.1.2 疫学研究文献の整理

3.1.2.1 疫学研究文献情報の整理

3.1.1 で収集された各文献について、文献題名、著者名、出典及び出版年、農薬名及び農薬系統、暴露状況（暴露評価の特徴、暴露指標、暴露濃度、測定方法、検出限界）、疫学研究手法（疫学研究デザイン、研究を実施した時期及び国・地域、エンドポイント、調査対象の年齢・性別・人数等、統計解析）、交絡因子の調整、研究の背景・目的、結果及び考察、研究の限界等の情報を抜粋し、和文抄録（以下「抄録」という。）としてまとめた。

各文献において略語が用いられている場合はそれに準じた。なお、一部の略語が複数文献で共通して用いられているため、全ての疫学研究文献抄録に用いた略語を一つのリストにまとめた。

各抄録は右肩に文書番号を記載して整理した。

レビュー文献や他の文献に関する意見を述べた文献については抄録の文書番号に「(R)」と追記し、文献題名の欄にレビュー文献等である旨を明記した。

また、抄録の記載内容と直接的に関連がない、例えば他の文献との関連等の情報については、抄録の備考欄に記載した。

なお、以上の抄録に記載する項目、書式等は検討会に諮り、委員の承認を受けた。

3.1.2.2 疫学研究文献の特徴の整理

各疫学研究文献の特徴として、調査された農薬系統、暴露評価の方法（直接測定、間接評価等）に関する情報を抽出するとともに、評価に用いられたエンドポイント（ADHD等の発達障害との関連が推測されるエンドポイントが用いられているか）、疫学研究デザイン（横断研究、前向きコホート研究等）を考察、判断し、表にまとめた。

文献は、疫学研究デザインが前向きコホート研究の文献を初めとし、続けて横断研究、後向きコホート研究の順に、各研究デザインの文献の中で発行年が古いものから並べ、文書番号として「疫-No.」を連番で付した。

なお、これらの表に記載する項目、書式、文献の並び順等は検討会に諮り、委員の承認を受けた。

3.2 疫学研究文献に係る調査結果

3.2.1 疫学研究文献の検索結果及び調査対象文献の選定

PubMed を用いて検索を行った結果、2,087 報の文献がヒットした（2010年10月に検索実施）。

これらの文献から、本事業の調査対象である農薬（有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレスロイド系の4系統に該当するもの）とADHD等の発達障害との関連に係る文献のみを抽出するため、各々の標題、要約をもとに選定を行った。

その結果、レビュー文献も含めて12報が抽出された。抽出文献数が食品安全委員会事務局規定の文献数（70報）に大きく届かなかったため、下記のとおり調査対象文献のさらなる収集を検討し、21報を調査対象文献として追加した。これにより、調査対象疫学研究文献は計33報となった。

以上の調査の内容、結果について、検討会の審議に諮り、委員の承認を受けた。

3.2.1.1 神経行動発達試験手法に関する用語を用いた疫学研究文献の追加検索

ADHD等の症状を調べる神経行動発達試験手法に関する検索用語として以下の用語を使用し、農薬に関する検索用語群（3.1.1.3（1）参照）、及びADHD等に関する検索用語群（3.1.1.3（2）参照）と組み合わせて検索を行った。

intelligence、IQ、Stanford-Binet Copying Test、Pediatric Environmental Neurobehavioral Test Battery、PENTB、Bayley Scales of Infant Development、MDI、Mental Development Index、PDI、Psychomotor Development Index、MCSA、McCarthy Scales of Children、Fagan test、FTII、BNBAS、Brazelton Neonatal Behavioural Assessment Scale、Behavioral Assessment and Research system、BARS、Child Behavior Checklist、CBCL、Neuropsychological battery、Growth measurement ages and stages questionnaire、ASQ。

検索の結果、310報の文献がヒットし、これらから重複78報を除外した232報についてこれまでと同様に文献内容の確認を行ったが、本事業の趣旨に合致した文献は得られなかった。

3.2.1.2 別の検索用語を用いた疫学研究文献の追加検索、最新の疫学研究文献の追加検索等

発達障害に関連するMeSH用語(PubMedにおける統制用語)と農薬系統名の組み合わせ等、その他の検索用語及び組み合わせで試行した検索から得られた文献、PubMed検索(10月)以降2010年12月までに発表された文献、調査対象文献が引用されている文献等から、関連文献として13報を抽出し、調査対象に追加した。

3.2.1.3 調査対象文献における引用文献からの疫学研究文献の追加検索

上記3.2.1のPubMed検索により調査対象とされた文献12報、及び上記3.2.1.2のその他の検索用語を用いた疫学研究文献、最新の疫学研究文献等の追加検索により調査対象に追加された13報に引用されている文献から、関連文献8報を新たに抽出し、調査対象に追加した。

3.2.1.4 その他の疫学研究文献の追加検索

調査対象とされた文献の著者は同様の研究結果を発表している可能性があると考え、これらの文献の著者名について、ADHD等に関する検索用語群(3.1.1.3(2)参照)と組み合わせ検索を行った結果、651報の文献がヒットした。これらから重複112報を除外した539報について、これまでと同様に文献の標題、要約の確認を行ったが、本事業の趣旨に合致した文献は得られなかった。

また、PubMedで検索漏れの可能性がある雑誌”Environmental Health Perspectives. Supplement”について別途、検索及び確認を行った(1993年(101巻)~2002年(110巻))が、調査対象として採用可能な新たな文献

は得られなかった（なお、他の検索作業から得られた当該雑誌の文献は調査対象文献に含まれている）。

3.2.2 調査対象疫学研究文献一覧

上記 3.2.1 で収集した疫学研究文献 33 報を表 1 に示す。

収集した疫学研究文献 33 報のうち、8 報はレビュー文献や他の文献に関する意見を述べた文献、試験手法についてのみ述べた文献や暴露の有無が不明な症例報告等に関する文献などであった。

表 1 調査対象疫学研究文献一覧

文書番号	文献名	著者名	雑誌名、巻号	出版年
疫-1	Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population.	Perera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu YH, Diaz D, Dietrich J, Whyatt RM.	Environ Health Perspect., 111(2): 201-205.	2003
疫-2	In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference.	Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Godbold JH, Holzman IR, Wolff MS.	Environ Health Perspect., 112(3): 388-391	2004
疫-3	Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population.	Eskenazi B, Harley K, Bradman A, Weltzien E, Jewell NP, Barr DB, Furlong CE, Holland NT.	Environ Health Perspect., 112: 1116-1124	2004
疫-4	Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort.	Robin M. Whyatt, Virginia Rauh, Dana B. Barr, David E. Camann, Howard F. Andrews, Robin Garfinkel, Lori A. Hoepner, Diurka Diaz, Jessica Dietrich, Andria Reyes, Deliang Tang, Patrick L. Kinney, and Frederica P. Perera	Environ Health Perspect., 112: 1125-1132	2004
疫-5	Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio.	Ruckart P Zeitz, Kakolewski K, Bove FJ, Kaye WE.	Environ Health Perspect., 112(1):46-51.	2004
疫-6	Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates.	Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, Bradman A, Pedersen L, Johnson C, Barr DB, Furlong CE, Holland NT.	Neurotoxicology, 26(2):199-209	2005
疫-7	Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort.	Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, Teitelbaum SL, Siskind J, Meisel SJ.	Am J Epidemiol., 265 (12): 1397-1404.	2007
疫-8	Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children.	Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C.	Environ Health Perspect., 115(5):792-8.	2007
疫-9	PON1 and Neurodevelopment in Children from the CHAMACOS Study Exposed to Organophosphate Pesticides in Utero.	Brenda Eskenazi, Karen Huen, Amy Marks, Kim G. Harley, Asa Bradman, Dana Boyd Barr, Nina Holland.	Environ Health Perspect., 118: 1775-1781	2010

文書 番号	文献名	著者名	雑誌名、巻号	出版 年
疫-10	Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: The CHAMACOS study.	Amy R. Marks, Kim Harley, Asa Bradman, Katherine Kogut, Dana Boyd Barr, Caroline Johnson, Norma Calderon, Brenda Eskenazi.	Environ Health Perspect., 118: 1768-1774	2010
疫-11	An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico.	Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, Soto AD, Garcia IE.	Environ Health Perspect., 106, 347-353	1998
疫-12	Birth defects, season of conception and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA.	Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL.	Environ Health Perspect., 110(3): 441-449.	2002
疫-13	Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioural deficits in Ecuadorian school children.	Grandjean P, Harari R, Barr DB, Debes F.	Pediatrics, 117(3): e546-e556.	2006
疫-14	Age related effects of pesticide exposure on neurobehavioral performance of adolescent farm workers in Brazil	Eckerman, D.A., Gimenes, L.S., de Souza, R.C., Galvão, P.R.L., Sarcinelli, P.N., Chrisman, J.R.	Neurotoxicology and Teratology, 29 (1): 164-175	2007
疫-15	The effects of organophosphate pesticide exposure on Hispanic children's cognitive and behavioral functioning	Sánchez Lizardi, P., O'Rourke, M.K., Morris, R.J.	Journal of Pediatric Psychology, 33 (1): 91-101	2008
疫-16	Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides.	Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG.	Pediatrics., 125(6): e1270-1277.	2010
疫-17	Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides.	Harari R, Julvez J, Murata K, Barr D, Bellinger DC, Debes F, Grandjean P.	Environ Health Perspect., 118(6): 890-896.	2010
疫-18	Neurobehavioural performance in preschool children from agricultural communities in Oregon and North Carolina.	Rohlman DS, Arcury TA, Quandt SA, Lasarev M, Rothlein J, Travers R, et al.	NeuroToxicology, 26: 589-598.	2005
疫-19	Motor inhibition and learning impairments in school-aged children following exposure to organophosphate pesticides in infancy.	Kofman O, Berger A, Massarwa A, Friedman A, Jaffar AA.	Pediatr Res., 60(1): 88-92.	2006
疫-20	Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children.	Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D, Whyatt RW.	Pediatrics, 118(6): e1845-1859.	2006
疫-21	Neurobehavioral development in children with potential exposure to pesticides.	Handal, A.J., Lozoff, B., Breilh, J., Harlow, S.D.	Epidemiology 18 (3): 312-320	2007

文書 番号	文献名	著者名	雑誌名、巻号	出版 年
疫-22	Effect of community of residence on neurobehavioral development in infants and young children in a flower-growing region of Ecuador.	Handal AJ, Lozoff B, Breilh J, Harlow SD.	Environ Health Perspect., 115(1): 128-133.	2007
疫-23	Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley.	Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C.	Environ Health Perspect., 115(10): 1482-1489.	2007
疫-24	Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers.	Handal AJ, Harlow SD, Breilh J, Lozoff B.	Epidemiology 19(6): 851-859.	2008
疫-25	Chlorpyrifos exposure and urban residential environment characteristics as determinants of early childhood neurodevelopment.	Lovasi GS, Quinn JW, Rauh VA, Perera FP, Andrews HF, Garfinkel R, Hoepner L, Whyatt R, Rundle A.	Am J Public Health, [Epub ahead of print]	2010
疫-26	A broad-based evaluation of pesticide-exposed children.	Guillette EA.	Cent Eur J Public Health., 8 Suppl: 58-59.	2000
疫-27	Methods of assessing neurobehavioral development in children exposed to methyl parathion in Mississippi and Ohio.	Zeitz P, Kakolewski K, Imtiaz R, Kaye W.	Environ Health Perspect., 110 Suppl 6: 1079-1083.	2002
疫-28	Prenatal chlorpyrifos and early neurodevelopment: how good is the science?	Cicchetti DV.	Pediatrics, 120(1): 243; author reply 243-244.	2007
疫-29	Pesticide toxicity and the developing brain.	Eskenazi B, Rosas LG, Marks AR, Bradman A, Harley K, Holland N, Johnson C, Fenster L, Barr DB.	Basic Clin Pharmacol Toxicol., 102(2): 228-236	2008
疫-30	Letters to editor: The effects of organophosphate pesticide exposure on Hispanic children's cognitive and behavioral functioning.	Gresham C, LoVecchio F.	J Pediatr Psychol., 33(4): 446; author reply 447-448.	2008
疫-31	Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: Review of epidemiological studies.	Jurewicz J, Hanke W.	Int J Occup Med Environ Health, 21(2): 121-132.	2008
疫-32	Increased risk of ADHD associated with early exposure to pesticides, PCBs.	Kuehn BM	JAMA, 304(1): 27-28	2010
疫-33	Pesticide poisoning in a preschool child: A case study examining neurocognitive and neurobehavioral effects.	Riccio CA, Avila L, Ash MJ.	Appl Neuropsychol . 17(2): 153-159.	2010

3.2.3 調査対象疫学文献の特徴

収集した疫学文献 33 報のうちレビュー文献等 8 報を除く原著文献 25 報について、3.1.2.2 に基づき疫学文献の特徴に係る表 2 を作成した。

25 報の文献のうち 17 報は有機リン系農薬に係る調査を行ったものであり、そのうちカーバメート系、ピレスロイド系も併せて調査されたものが各々 1 報あった。残り 8 報は農薬名及び農薬系統について明示されていなかった。ネオニコチノイド系に関する疫学文献は、本調査事業における文献検索からは得られなかった。

また、居住環境や親の職業歴等から間接的に暴露評価した疫学研究は 25 報中 9 報であった。

疫学研究の特徴に係る表 2 において、一般的に因果関係をよく証明すると考えられている疫学研究デザインである前向きコホート研究に関する文献を優先して前に配置したが、有機リン系農薬等は有機塩素系農薬等に比べて半減期が短い傾向があり、暴露測定時期とエンドポイント評価時期の間隔が長い前向きコホート研究が他の研究デザインに比べて因果関係をよく証明するとは必ずしもいえない可能性が考えられる。また、今回収集された文献は全て海外の研究成果であるが、一般に日本と欧米では農業規模、農薬の散布方法等が異なり、日本では該当しない農薬暴露量や暴露形態の集団を対象にした試験が含まれている可能性もある。

試験結果については、エンドポイントの多様性、疫学研究デザインの特性、農薬暴露の特徴等にも留意した上で、総合的に解釈する必要があると思われる。

表 2 疫学研究文献の特徴

※1 [A] ; ADHD等の発達障害の有無、又はそれらとの関連が推測されるエンドポイントについて調査
 [B] ; 神経行動機能や精神運動発達に関連するエンドポイントについて調査
 [C] ; ADHD等の発達障害とあまり関係ないと推測されるエンドポイントについて調査

※2 OP ; 有機リン系、CA ; カーバメート系、PY ; ピレスロイド系。ネオニコチノイド系農薬については文献検索の結果、該当文献なし。

※3 臍帯血を含む。

文書 番号	著者 名	発行 年	疫学研究 デザイン			評価に用いられたエンドポイント※1				暴露					調査された農薬 ※2				その他	
			前向き コホート	横断 研究	後向き コホート	[A]	[B]	[C]	評価に用いられた エンドポイントの詳細	直接測定		間接評価			O P	C A	P Y	不 明		
										出生前		出生前		後						
										母親	児	母親	父親	児						
尿	血液 ※3	尿	暴露 環境	暴露 環境	暴露 環境															
疫-1	Perera et al.	2003	○					○	体重、身長、頭囲、性比		○					○				疫-4の引用文献
疫-2	Berkowitz et al.	2004	○					○	体重、身長、頭囲	○		○				○		○		疫-7の前報
疫-3	Eskenazi et al.	2004	○					○	体重、頂踵長(身長)、頭囲及びそれらから算出したPI	○	○					○				
疫-4	Whyatt et al.	2004	○					○	体重、身長、頭囲		○		○			○	○			以前の報告として疫-1を挙げている

文書 番号	著者 名	発行 年	疫学研究 デザイン			評価に用いられたエンドポイント※1				暴露					調査された農業 ※2				その他	
			前 向 き コ ホ ー ト	横 断 研 究	後 向 き コ ホ ー ト	[A]	[B]	[C]	評価に用いられたエンドポイントの詳細	直接測定		間接評価			O P	C A	P Y	不 明		
										出生前		出生前		児						
										母 親	児	母 親	父 親							児
尿	血液 ※3	尿	暴 露 環 境	暴 露 環 境	暴 露 環 境															
疫-5	Zeitz et al.	2004	○				○	PENTB の PBP(視覚と運動機能の統合 (VMI 試験)、一般的知能・言語能力・非言 語的推理等(K-BIT)、運動速度、記憶力、 多段処理能(線引き処理試験)及び IBP(PSIによる児や家族の機能不全の一般 的兆候(1~3 歳児)、PIC による児(4歳以 上)の行動や認知状態、VABS によるコミュ ニケーション、日常生活能力、社会化等)							○ (住) ※5	○				試験方法に ついては疫 -27に記載 されている
疫-6	Young et al.	2005	○				○	BNBAS の 7 項目(順応性、物事に対する姿 勢、運動能力、状態の幅、状態の制御性、 自律安定性、反射反応)のスコア	○							○				疫-29 でレ ビューされ た
疫-7	Engel et al.	2007	○				○	BNBAS の成績(seven cluster scoring による 変換値で点数化)	○							○				疫-2 の続 報
疫-8	Esken azi et al.	2007	○				○	CBCL による 3 スケール(注意力障害症候 スケール、DSM に基づく ADHD スケール、 DSM に基づく広汎性発達障害(PDD)スケ ール)。BSID- II の MDI、PDI	○		○					○				疫-29 でレ ビューされ た

文書 番号	著者 名	発行 年	疫学研究 デザイン			評価に用いられたエンドポイント※1				暴露					調査された農薬 ※2				その他		
			前 向 き コ ホ ー ト	横 断 研 究	後 向 き コ ホ ー ト	[A]	[B]	[C]	評価に用いられたエンドポイントの詳細	直接測定		間接評価			O P	C A	P Y	不 明			
										出生前		出生前		後						後	後
										母 親	児	母 親	父 親								
尿	血液 ※3	尿	暴 露 環 境	暴 露 環 境	暴 露 環 境																
疫-9	Eskenazi et al.	2010	○			○			CBCLによるPDDスケール。BSID-IIのMDI、PDI。PON1遺伝子型、酵素活性	○						○					
疫-10	Marks et al.	2010	○			○			CBCLによる注意障害症候スケール、DSMに基づくADHDスケール。NEPSY-IIのsubtest(3.5歳児)による視覚的注意力。K-CPT(5歳児)の反応時間・正確さ、衝動制御及びそれらのスコアに基づくADHD Confidence Index(CI)スコア。Hillside行動評価スケールに基づく自発運動及び注意欠陥に関するスコア(5歳児)	○		○				○					
疫-11	Guillette et al.	1998		○			○		RATPCにおけるスタミナ、粗大協調運動能力、バランス感覚、目と手の協調運動能力、短期記憶力、30分記憶力、認知能力。身長、体重、胸囲、頭囲、頭長、頭幅									○(居)※6		○	疫-26として再度取り上げられている
疫-12	Garry et al.	2002		○		○			アンケート調査、出生証明書、医療記録に基づく出生異常、先天異常(中枢神経系や神経行動発達への影響、ADD/ADHDに関する情報を含む)。									○(職)※7		○	

文書 番号	著者 名	発行 年	疫学研究 デザイン			評価に用いられたエンドポイント※1				暴露					調査された農薬 ※2				その他
			前 向き コ ホ ー ト	横 断 研 究	後 向き コ ホ ー ト	[A]	[B]	[C]	評価に用いられたエンドポイントの詳細	直接測定		間接評価			O P	C A	P Y	不 明	
										出生前	後	出生前	後						
										母親	児	母親	父親	児					
尿	血液 ※3	尿	暴露 環 境	暴露 環 境	暴露 環 境														
疫-13	Grandjean et al.	2006		○			○				○	○(職)	○(職)		○				
疫-14	Eckerman et al.	2007		○			○							○(居/職)				○	
疫-15	Lizardi et al.	2008		○			○			○					○				疫-30に本 文献に關 する意見 が出 されて いる

文書 番号	著者 名	発行 年	疫学研究 デザイン			評価に用いられたエンドポイント※1				暴露					調査された農業 ※2				その他		
			前 向 き コ ホ ー ト	横 断 研 究	後 向 き コ ホ ー ト	[A]	[B]	[C]	評価に用いられたエンドポイントの詳細	直接測定		間接評価			O P	C A	P Y	不 明			
										出生前		出生前		後						後	後
										母 親	児	母 親	父 親								
尿	血液 ※3	尿	暴 露 環 境	暴 露 環 境	暴 露 環 境																
疫 -16	Bouchard et al.	2010		○		○					○							疫-32にトピックスとして紹介された			
疫 -17	Harari et al.	2010		○			○				○		○(職)	○(職)		○		疫-13がパイロット試験			
疫 -18	Rohlm an et al.	2005			○		○						○(職)		○(居)			○			

文書 番号	著者 名	発行 年	疫学研究 デザイン			評価に用いられたエンドポイント※1				暴露					調査された農薬 ※2				その他				
			前 向 き コ ホ ー ト	横 断 研 究	後 向 き コ ホ ー ト	[A]	[B]	[C]	評価に用いられたエンドポイントの詳細	直接測定		間接評価			O P	C A	P Y	不 明					
										出生前		出生前		後						後	後		
										母 親	児	母 親	父 親									児	
尿	血液 ※3	尿	暴 露 環 境	暴 露 環 境	暴 露 環 境																		
疫 -19	Kofma n et al.	2006			○		○		NEPSY による長期言語記憶(15 単語の再現、再現の遅れ、認識記憶)。NEPSY (Statue テスト、Knock Tap テスト)による運動制御。数唱テスト、Corsi Blocks テストによる作業記憶及び注意持続時間								○ (他) ※8	○					
疫 -20	Rauh et al.	2006			○		○		BSID- II における PDI、MDI。CBCL による行動障害		○							○					疫-28 に本 文献に關する 意見がだ されている
疫 -21	Handa l et al.	2007			○		○		ASQ による伝達能力、微細運動能力、粗大運動能力、問題解決能力、個人的-社会的 能力。視覚-運動統合能(VMI 検査)。身長・ 体重、頭囲、血中 Hb 濃度					○ (職)	○ (職)	○ (居)						○	
疫 -22	Handa l et al.	2007			○		○		ASQ による児の伝達能力、微細運動能力、 粗大運動能力、問題解決能力、個人的-社 会的能力					○ (居)		○ (居)						○	

文書 番号	著者 名	発行 年	疫学研究 デザイン			評価に用いられたエンドポイント※1				暴露					調査された農業 ※2				その他		
			前 向 き コ ホ ー ト	横 断 研 究	後 向 き コ ホ ー ト	[A]	[B]	[C]	評価に用いられたエンドポイントの詳細	直接測定		間接評価			O P	C A	P Y	不 明			
										出生前		出生前		後						後	後
										母 親	児	母 親	父 親								
尿	血液 ※3	尿	暴 露 環 境	暴 露 環 境	暴 露 環 境																
疫 -23	Roberts et al.	2007			○	○		州 DDS の地域センターにおいて自閉症の支援サービス受給、又は client development evaluation reports に自閉症の診断コードの記録に基づく自閉症スペクトラム障害(ASD)罹患				○ (居)					○				
疫 -24	Handal et al.	2008			○	○		ASQ による伝達能力、微細運動能力、粗大運動能力、問題解決能力、個人的-社会的能力。捕捉能力(pellet 試験)。両手の協調運動能(box 試験)。視力				○ (職)					○				
疫 -25	Lovasi et al.	2010			○	○		BSID-II における PDI、MDI。		○					○			疫-20 と関連あり			

※4 (吸)； 吸入暴露、※5 (住)； 住居拭き取り、※6 (居)； 居住環境、※7 (職)； 職業歴、※8 (他)； 急性中毒での入院経験

3.2.4 疫学研究文献の抄録

調査対象疫学研究文献 33 報の各文献について内容を確認し、上記 3.1.2.1 に基づき抄録としてまとめた。抄録は文書番号の順番に従い、まず疫学研究に係る原著文献 25 報、その後にレビュー文献や他の文献に関する意見を述べた文献、試験手法についてのみ述べた文献や暴露の有無が不明な症例報告等 8 報を発行年の古い順に整理した。抄録の詳細を次頁からの疫学研究文献抄録集に示す。

収集された文献中で、著者らが **limitation of study** について明記している場合は、抄録に＜本研究の限界＞として記載した。その他、文献同士の関連性等については抄録の＜備考＞欄に記載した。

抄録中で用いた略語については別添資料 3 の疫学研究に関する和文抄録に用いた略語一覧に示した。

疫学研究文献抄録集

文書番号	著者名(発行年)	文献名	頁番号
疫-1	Perera et al. (2003)	Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population.	22
疫-2	Berkowitz et al. (2004)	In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference.	25
疫-3	Eskenazi et al. (2004)	Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population.	27
疫-4	Whyatt et al. (2004)	Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort	30
疫-5	Zeitz et al. (2004)	Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio.	33
疫-6	Young et al. (2005)	Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates.	36
疫-7	Engel et al. (2007)	Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort.	38
疫-8	Eskenazi et al. (2007)	Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children.	40
疫-9	Eskenazi et al. (2010)	PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero.	43
疫-10	Marks et al. (2010)	Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: The CHAMACOS study.	46
疫-11	Guillette et al. (1998)	An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico.	49
疫-12	Garry et al. (2002)	Birth defects, season of conception and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA.	51
疫-13	Grandjean et al. (2006)	Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioural deficits in Ecuadorian school children.	53
疫-14	Eckerman et al. (2007)	Age related effects of pesticide exposure on neurobehavioral performance of adolescent farm workers in Brazil.	55
疫-15	Lizardi et al. (2008)	The effects of organophosphate pesticide exposure on Hispanic children's cognitive and behavioral functioning	57
疫-16	Bouchard et al. (2010)	Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides.	59

文書 番号	著者名(発行年)	文献名	頁番号
疫-17	Harari et al. (2010)	Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides.	61
疫-18	Rohlman et al. (2005)	Neurobehavioural performance in preschool children from agricultural communities in Oregon and North Carolina.	63
疫-19	Kofman et al. (2006)	Motor inhibition and learning impairments in school-aged children following exposure to organophosphate pesticides in infancy.	66
疫-20	Rauh et al. (2006)	Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children.	68
疫-21	Handal et al. (2007)①	Neurobehavioral development in children with potential exposure to pesticides.	70
疫-22	Handal et al. (2007)②	Effect of community of residence on neurobehavioral development in infants and young children in a flower-growing region of Ecuador.	72
疫-23	Roberts et al. (2007)	Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley.	74
疫-24	Handal et al. (2008)	Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers.	77
疫-25	Lovasi et al. (2010)	Chlorpyrifos exposure and urban residential environment characteristics as determinants of early childhood neurodevelopment.	79
疫-26	Guillette (2000)	A broad-based evaluation of pesticide-exposed children.	81
疫-27	Zeitz et al. (2002)	Methods of assessing neurobehavioral development in children exposed to methyl parathion in Mississippi and Ohio.	83
疫-28	Cicchetti (2007)	Prenatal chlorpyrifos and early neurodevelopment: how good is the science?	85
疫-29	Eskenazi et al. (2008)	Pesticide toxicity and the developing brain.	87
疫-30	Gresham & LoVecchio (2008)	The effects of organophosphate pesticide exposure on Hispanic children's cognitive and behavioral functioning.	90
疫-31	Jurewicz & Hanke (2008)	Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: Review of epidemiological studies.	92
疫-32	Kuehn (2010)	Increased risk of ADHD associated with early exposure to pesticides, PCBs.	95
疫-33	Riccio et al. (2010)	Pesticide poisoning in a preschool child: A case study examining neurocognitive and neurobehavioral effects.	97

		文献 No.	疫-1
文献題名 (和訳)	Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. (多民族母集団における環境汚染物質の経胎盤暴露による出生指標への影響)		
著者名	Frederica P. Perera, Virginia Rauh, Wei-Yann Tsai, Patrick Kinney, David Camann, Dana Barr, Tom Bernert, Robin Garfinkel, Yi-Hsuan Tu, Diurka Diaz, Jessica Dietrich and Robin M. Whyatt		
出典	Environmental Health Perspectives. 111(2) ; 201-205		
出版年	2003 年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	chlorpyrifos (CPF)
暴露状況			
暴露評価の 特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	<ul style="list-style-type: none"> ・臍帯血中(及び分娩後1日に採取した妊婦の血中) CPF 濃度。 ・臍帯血中(及び分娩後1日に採取した妊婦の血中)コチニン濃度; 環境中タバコ煙(ETS)の指標。 ※臍帯血中の CPF 及びコチニン濃度が入手できなかった場合、母親の血漿中濃度で代用¹。 ・多環芳香族炭化水素(PAHs) 8 種²の吸入暴露濃度 	測定方法	<ul style="list-style-type: none"> ・血中 CPF 濃度; 同位体希釈 GC-HPLC により測定。 ・血中コチニン濃度; HPLC-大気圧イオン化 MS/MS により測定。 ・多環芳香族炭化水素(PAHs) 8 種の吸入暴露濃度; 2日間連続測定。昼間は個人用モニターを個々の妊婦(妊娠後期)に装着、夜間はベッド際に置いて測定。分析はCamannら(1995)、Genoら(1993)、Majumdarら(1993)に記載の方法を用いて実施。
暴露濃度	血中 CPF 濃度: ・ドミニカ系(56 人); 7.1 (8.5) pg/g ・アフリカ系(57 人); 8(6.3) pg/g ・全母集団(113 人); 7.5 (7.5) pg/g ※いずれも平均値。括弧内は標準偏差。	検出限界	本文中に記載なし
研究デザイン			
研究手法	前向きコホート研究	エンドポイント	<ul style="list-style-type: none"> ・新生児の体重、身長、頭囲、性比 ・妊娠期間

¹ 母親の血漿中コチニン、CPF 濃度と臍帯血中の濃度に相関が見られたため、代替可能と判断。

² benz[a]anthracene, chrysene, benzo[b]fluoranthene, benzo[k]fluoranthene, B[a]P, indeno[1,2,3-cd]pyrene, disbenz[a,h]anthracene, benzo[g,h,i]peryleneの8種。

実施時期及び国・地域	米国ニューヨーク市のワシントンハイツ、セントラルハーレム、サウスブロンクス	調査対象 (年齢・性別、人数等)	対象地域に 1 年以上居住し、糖尿病、高血圧、HIV に罹患しておらず、非喫煙者で、Harlem 病院 (HH) 又は New York Presbyterian メディカルセンター (NYPMC) 及びそれらの関連クリニックで分娩したドミニカ系及びアフリカ系アメリカ人の 18~35 歳の妊婦(それぞれ 146 人、115 人) 及びその単胎出生児(それぞれ 146 人、115 人)
統計解析	<p>血中コチニン濃度が 25 ng/mL 以下の妊婦を対象に、2 段階の回帰解析を実施。</p> <p>・モデル 1(PAHs の影響評価)；8 種の PAH 間に相関が見られたので、合計濃度を PAHs 指標とし、中間値 (2.66 ng/m³) を基準に高暴露群、低暴露群に二分し、回帰解析を実施。</p> <p>・モデル 2(CPF の影響取り込み)；コチニン濃度、CPF 濃度、出生指標の各対数値について多重回帰解析。</p> <p>※有意水準についての記載なし。</p>		
交絡因子の調整			
<p>・モデル 1；母親の BMI、出産経験、妊娠年齢、出生児の性別、血中コチニン濃度により補正を行った。食物の PAHs についても補正。所得、妊娠中の飲酒量は、有意な交絡因子とはみなされなかったため、補正は実施しなかった。</p> <p>・モデル 2；モデル 1 の補正に、血中 CPF 濃度に関する補正を追加。</p> <p>※人種/民族について層別解析。</p>			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>都市部の少数民族母集団は出生指標に悪影響を受けやすい高リスク群であり、ETS、大気中 PAHs、農薬等の環境中汚染物質に暴露される機会が非常に大きいとみなされているが、出生前暴露の程度及び影響の情報は限定的であった。本研究では、各妊婦の血中コチニン濃度 (ETS の指標)、大気中 PAHs 濃度、血中 CPF 濃度と出生指標との関係を調べた。</p> <hr/> <p><結果及び考察></p> <p>PAHs 暴露と民族性との相関は、出生時体重 (p=0.002) 及び頭囲 (p=0.012) に関して有意に見られた。アフリカ系では、出生前の PAHs 高暴露と出生時の低体重 (p=0.003) 及び低頭囲 (p=0.01) に有意な相関 (交絡因子補正後) が見られたが、ドミニカ系では見られなかった。妊娠期間はドミニカ系の 39.6 週に比べ、アフリカ系は 39 週で有意差 (p≤0.01) が見られた。</p> <p>CPF 濃度は、全母集団における出生時の低体重 (p=0.01) 及び低身長 (p=0.003)、アフリカ系における出生時低体重 (p=0.04)、ドミニカ系における出生時低身長 (p<0.001) との間に相関が</p>			

見られた。しかし、いずれの群でも頭囲との有意な相関は見られなかった。CPF 濃度による補正後（モデル 2）も、PAHs 暴露と出生指標との相関関係は変化しなかった。また、PAHs 濃度と CPF 濃度は、出生指標に対し互いに独立変数として作用しているようであった。

以上より、ニューヨーク市における現時点での環境中汚染物質暴露濃度は、胎児の発達に有害影響を及ぼすという証拠が得られた。

<本研究の限界>

特に記載なし。

備 考

疫-4 の引用文献。

発達障害や発達神経毒性への影響を直接的に調べた研究ではない。

本研究では調査対象農薬を、血中検出濃度が最も高い CPF に限定したが、実際の環境中には他の農薬も含まれていると思われるので、暴露の調査対象を拡大して相関を調べる必要がある。

		文献 No.	疫-2
文献題名 (和訳)	<i>In Utero</i> pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. (子宮内農薬暴露、母親のパラオキシナーゼ活性と頭囲)		
著者名	Gertrud S. Berkowitz, James G. Wetmur, Elena Birman-Deych, Josephine Obel, Robert H. Lapinski, James H. Godbold, Ian R. Holzman, Mary S. Wolff		
出典	Environmental Health Perspectives. 112; 388-391		
出版年	2004 年		
農薬系統	有機リン系、ピレスロイド系、その他	農薬名 (CAS 番号)	クロルピリホス(代謝物の分析から特定可能)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	尿中農薬代謝物(TCPy ¹ 、PBA ² 等)	測定方法	尿サンプルを酸加水分解後、固相抽出、HPLC/UV 及び DAD
暴露濃度	—	検出限界	TCPy: 11.0 μg/L
研究デザイン			
研究手法	前向きコホート研究 (Mt. Sinai School of Medicine で行われた研究の一環)	エンドポイント	新生児の体重・身長・頭囲 (Mt. Sinai 病院の周産期データベースから)
実施時期及び国・地域	1998~2002 年、 米国ニューヨーク市	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	特定病院で受診・分娩した妊婦とその新生児; 404 組
統計解析	一般化線形モデル		
交絡因子の調整			
PON 活性、人種/民族、新生児性別、妊娠期間、喫煙、妊娠時 BMI、母体体重増加、血中鉛濃度、帝王切開			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>都市部の家庭で農薬が大量に使用されている³が、その暴露による影響に関してはほとんど知見がない。そこで子宮内農薬暴露が、胎児発育及び神経発達に及ぼす影響を検討する。</p>			

¹ クロルピリホスに固有の代謝物

² 数種のピレスロイド系農薬の共通代謝物

³ シロアリ、ゴキブリ、ノミ駆除用。1997 年時点で、クロルピリホスは全米で最も多用されている殺虫剤であった。また、ニューヨーク州において、マンハッタン地区でのクロルピリホスの使用量は、他のいずれの郡の全農薬使用量を上回っていた(Landrigan, et al. 1999: Environ Health Perspect. 107(suppl 3):431-437.)。

<結果及び考察>

農薬への暴露状況(質問及び母体尿中代謝物濃度)と胎児発育(体重・身長・頭囲)との関連はなかった。しかし、尿中 TCPy 濃度(検出限界上下の 2 レベル)と母体 PON⁴活性(高・中・低の 3 レベル)とを組み合わせると、TCPy 濃度が検出限界以上かつ PON 活性が低いレベルの場合に、僅かではあるが統計学的に有意な頭囲の減少が認められた(p=0.014)。体重、身長への影響は認められなかった。なお、PON 活性単独の場合も、同様の傾向(PON 活性 高～頭囲 大)が見られた。

頭囲は脳重量と関連していること、また、脳サイズと頭囲は両者とも IQ 及び認識能力の予測指標であることが既に示されており、さらに最近、脳容積が ADHD に関連付けられている。今回見出された頭囲の減少は、クロルピリホスは、PON 活性の低い母体にあっては胎児の神経発達に悪影響を及ぼす可能性があることを示唆している。認識能力や行動欠陥を評価するため、これらの乳幼児のフォローが行われている。

<本研究の限界>

頭囲の減少が IQ や行動に及ぼす可能性がある影響については不明である。そこで認識能力や行動欠陥を評価するため、これらの乳幼児のフォローが行われている。

備 考

・ 続報は疫-7 (Am J Epidemiol. Jun 15;165(12):1397-404)。

⁴ 芳香族エステル基(有機リン酸エステル系農薬の代謝物も該当)の解毒に関与する酵素

		文献 No.	疫-3
文献題名 (和訳)	Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population (農業従事者における子宮内有機リン系農薬暴露と胎児の成長及び妊娠期間の相関)		
著者名	Brenda Eskenazi, Kim Harley, Asa Bradman, Erin Weltzien, Nicholas P. Jewell, Dana B. Barr, Clement E. Furlong, and Nina T. Holland		
出典	Environmental Health Perspectives. 112(10); 1116-1124		
出版年	2004 年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	—
暴露状況			
暴露評価の 特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	<p>・妊婦(妊娠 13 週及び 26 週)の 6 種の尿中 DAP(3 種の DMAP 及び 3 種の DEAP) 及び農薬特異的な代謝物である MDA¹、TCPy²、PNP³、DEAMPY⁴、IMPY⁵、CMHC⁶、CIT⁷</p> <p>・妊娠期(妊娠 26 週)及び分娩時の妊婦と臍帯からの採取血液による全血中 ChE 活性及び血漿中ブチリルコリンエステラーゼ (BChE) 活性</p>	測定方法	<p>・GC-MS により 6 種の尿中 DAP を測定。さらに、MDA、TCPy、PNP、DEAMPY、IMPY、CMHC、CIT は GC-MS による測定後品質管理行程で分析。定量分析には同位体希釈法を適用。</p> <p>・マイクロタイタープレートアッセイによる全血中 ChE 活性及び血漿中 BChE 活性の測定。</p>
暴露濃度	<p>DAP ; 136 (10-6,854) nmol/L、DEAP; 22 (2-680) nmol/L、DMAP ; 101 (5-6,587) nmol/L、MDA ; 0.2 (0.2-28.9) µg/L、TCPy ; 3.3 (0.2-56.1) µg/L、PNP ; 0.5 (0.1-34.7) µg/L、DEAMPY ; 0.2 (0.1-14.9) µg/L、IMPY ; 0.5 (0.5-7.1) µg/L、CMHC ; 0.1 (0.1-0.3)</p>	検出限界	<p>DAP : 0.05-1.2 nmol/L、DMAP : 0.08-1.2 nmol/L、DEAP : 0.05-0.8 nmol/L、MDA : 0.29µg/L、TCPy : 0.26µg/L、PNP : 0.14µg/L、DEAMPY : 0.21-0.22µg/L、IMPY : 0.69µg/L、CMHC : 0.18µg/L、CIT: 1.50 µg/L</p> <p>(検出限界値以下については検</p>

- 1 マラチオン代謝物
2 クロルピリホス、メチルクロルピリホスの代謝物
3 メチルパラチオン、パラチオン、農薬以外の化合物の代謝物
4 ピリミホスメチル代謝物
5 ダイアジノン代謝物
6 クマホス、クマホスメチルの代謝物
7 イサゾホス、イサゾホスメチルの代謝物

	μg/L、CIT ; 1.1 (1.1-36.0) μg/L ※妊婦の濃度は 2 回測定 の平均値、()内は範囲		出限界値を√2 で除した値を割 り 当て)
研究デザイン			
研究手法	出生コホート研究 (CHAMACOS 研究の一 環)	エンドポイント	・児の出生時の体重 ⁸ 、頂踵長(身 長)、頭囲及びそれらから算出 した成長比例性の目安となる PI。 ・妊娠期間 ⁹
実施時期及 び国・地域	1999 年 10 月～2000 年 10 月に調査した妊婦の児の 評価。米国のカリフォルニ ア州 Salinas Valley の農村	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	Natividad Medical Center にお いて出産予定で、本研究へ賛 同し、出生児の体重情報を提 供した 538 人の妊婦(平均年齢 25 歳)から、妊娠性又は既存 糖尿病(26 人)、多動性(15 人)、双胎(5 人)、死産(3 人)、 出生児体重が 500 g 未満(1 人)の妊婦を除く 488 人。 各測定を受けた人数は ・尿中有機リン代謝物測定: 485 人(DAP)、485 人(DMAP)、 486 人(DEAP)、382 人(MDA)、 482 人(TCPy、PNP、 DEAMPY、IMPY、CMHC、 CIT) ・ChE 活性及び BChE 活性測 定:292 人(2 回目の妊娠期 インタビュー時)及び 357 人 (分娩時)、340 人(臍帯)
統計解析	線形回帰モデル(連続変 数)、ロジスティック回帰(カ テゴリ変数)。 尿中 DAP、DEAP、DMAP 濃度は自然対数値、2 回の 平均値。7 種の特異的な代 謝物は検出限界以下、検出 限界の中間値以下、検出限 界の中間値以上の 3 種に分 類。 有意水準明記なし		
交絡因子の調整			
連続型変数は母親の年齢、妊娠期体重増加、出生前ケアの開始時期により補正。カテゴリ変数は出産経験、児の性別、母親の出生国、BMI、家族収入により補正。喫煙、飲酒、違法薬物の使用、副流煙、カフェイン入り飲み物、低体重児出産歴、早産経験については調べたが、交絡しないと考えられたため補正は実施せず。			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>農薬は広範囲で使用されているが、農薬の子宮内暴露による有害健康影響に関する知見はほとんどない。カリフォルニア州 Salinas Valley では、年間 50 万ポンドの有機リン系農薬が使用されているので、本研究では Salinas Valley の農村に居住する妊婦コホートに対し、有機リン系農薬暴露と胎児成長及び妊娠期間の短縮の関係を調べた。</p> <p><結果及び考察></p> <p>有機リン系農薬の子宮内暴露と胎児成長(出生時体重、児の PI、早産リスク、低体重児出産、SGA 出生)に対する有害作用との関連を示すことはできなかった。実際、子宮内暴露を受けた児でも、身長、頭囲の増加が見られた。しかし、子宮内 DMAP 暴露に関しては、妊娠期間の有意な短縮(補正 β=-0.41 週/log 単位、95% CI=-0.75~-0.22、p=0.02)が見られた。臍帯血中 ChE 活</p>			

⁸ 2,500 g 未満を出生時低体重と判定

⁹ 37 週未満の出産を早産と判定

性についても、活性低下に付随して妊娠期間の有意な短縮(補正 $\beta=0.34$ 週/単位、95% CI=0.13~0.0.55、 $p=0.001$)が見られた。妊娠期間の後半(妊娠 22 週以降)に暴露量が増加すると、より顕著な妊娠期間の短縮が見られた。有機リン系農薬が ChE を阻害すると、アセチルコリンにより子宮収縮が促進されるので、生理学的に妥当な結果である。一方、この母集団の早産率は一般的な合衆国母集団より低く 6.4%であった。

本研究では、有機リン系農薬の子宮内暴露と胎児の成長評価には負の相関は見られなかったが、妊娠期間については明確な負の相関が見られた。今後、母集団を細分化し、原因となる要素を限定していく必要がある。

<本研究の限界>

本研究は、農村地帯に居住する女性の大母集団に対し、多くの暴露バイオマーカーを使用しているが、妊娠期間を通して種々の農薬、さらには種々の農薬系統への複合暴露を正確に解析することは困難な状況にある。

備 考

		文献 No.	疫-4
文献題名 (和訳)	Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. (都市部少数民族コホートにおける出生前殺虫剤暴露と出生時の体重及び身長)		
著者名	Robin M. Whyatt, Virginia Rauh, Dana B. Barr, David E. Camann, Howard F. Andrews, Robin Garfinkel, Lori A. Hoepner, Diurka Diaz, Jessica Dietrich, Andria Reyes, Deliang Tang, Patrick L. Kinney, and Frederica P. Perera		
出典	Environmental Health Perspectives. 112(10); 1125-1132		
出版年	2004年		
農薬系統	有機リン系、 カーバメート系	農薬名 (CAS 番号)	有機リン系; chlorpyrifos (CPF)、diazinon(DZN) カーバメート系; propoxur
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	<ul style="list-style-type: none"> 吸入暴露濃度 臍帯血中(及び分娩後2日以内に採取した母親の血漿中)のchlorpyrifos、diazinon、2-isopropoxyphenol¹の濃度。 ※臍帯血が入手できなかった場合、母親の血漿中濃度で代用²。 	測定方法	<ul style="list-style-type: none"> 吸入暴露濃度; 1998年2月～2002年5月の連続する2日間。昼間は個人用モニターを個々の妊婦(妊娠後期)に装着、夜間はベッド際に置いて測定。分析は本調査事業における疫-1及びWhyattら(2002, 2003)に記載の方法を用いて実施。 血中殺虫剤濃度の分析はWhyattら(2003)に記載の方法を用いて実施。
暴露濃度	<ul style="list-style-type: none"> <2001年1月以前> 吸入暴露濃度: CPF; 8 ng/m³, DZN; 32.8 ng/m³, propoxur; 34.4 ng/m³ 血漿中濃度: CPF; 2.5 pg/g, DZN; 0.79 pg/g, 2-isopropoxyphenol; 2.6 pg/g <2001年1月以降>³ 吸入暴露濃度: CPF; 4.9 ng/m³, DZN; 15.1 ng/m³, propoxur; 14 	検出限界	<ul style="list-style-type: none"> 検出限界については Barr ら(2002)に記載のとおり。 検出限界値以下については検出限界値の 1/2 の値を割り当て。

¹ propoxur に特異的な代謝物。

² 母親の血漿中コチニン、CPF 濃度と臍帯血中の濃度に相関が見られたため、代替可能と判断。

³ 米国 EPA により CPF、DZN の住居への使用が段階的に廃止され (2000 年～2001 年)、2001 年を境に大気中濃度、臍帯血中濃度が大幅に減少したことが Whyatt ら(2003)の研究で示されているため、時期を分けた。

	<p>ng/m³ ・血漿中濃度: CPF; 0.6 pg/g、DZN; 0.9 pg/g、2-isopropoxyphenol; 1.9 pg/g ※いずれも平均値。血漿中 DZN 濃度以外は 2001 年 1 月以前と以降で有意差あり。</p>		
研究デザイン			
研究手法	前向きコホート研究 (CCCEH 研究の一環)	エンドポイント	出生時の体重、身長、頭囲(いずれも、2001 年 1 月以前は 237 人、1 月以降は 77 人の妊婦のカルテに基づく)
実施時期及び国・地域	1998 年以降。 米国ニューヨーク市のワシントンハイツ、セントラルハーレム、サウスブロンクス	調査対象 (年齢・性別、人数等)	対象地域に 1 年以上居住し、糖尿病、高血圧、HIV に罹患しておらず、非喫煙(又は血漿中コチニン濃度が 15 ng/mL 以下)、薬物不使用で、Harlem 病院(HH)又は New York Presbyterian メディカルセンター(NYPMC)に通院する少数民族(アフリカ系及びドミニカ系)の 18~35 歳の妊婦(314 人)及びその新生児(314 人)。
統計解析	<p>多重回帰解析: ・農薬暴露と出生指標に関連が見られた場合は、さらに農薬暴露量を四分化(グループ 1(対照群); 検出限界以下、グループ 2; 下位 1/3 群、グループ 3; 中位 1/3 群、グループ 4; 上位 1/3 群)して回帰分析。 ・2001 年前後の変化を評価するため、層別解析を実施。 ・CPF と DZN を合わせた影響を、米国 EPA による有機リン系の集積リスク評価法を用いて解析。</p>		
交絡因子の調整			
<p>人種/民族、妊娠年齢、出産経験、妊婦体重、妊娠中の体重増加量、家庭内の ETS(妊婦自己申告による)、出生児の性別、分娩した季節により補正。さらに CPF、DZN 濃度と 2-isopropoxyphenol 濃度による交互補正も実施。頭囲に関しては、帝王切開か否かによる補正を追加。その他、年間世帯所得、母親の教育、結婚歴、妊娠中の困窮度、住宅の荒廃度、飲酒量、妊娠中の PAHs 暴露についても検討したが、交絡しないと判断され補正は実施しなかった。</p>			
概要			
<p><背景・目的> ニューヨーク市に居住する少数民族の妊婦は殺虫剤に暴露されていることが知られており、臍帯血中の CPF 濃度と出生時の体重及び身長との間に負の相関が見られることを以前報告した⁴。</p>			

⁴ 疫-1の文献。“Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population”. Environ Health Perspect 111: 201-205.

本研究では、測定対象の殺虫剤に有機リン系の DZN、カーバメート系の propoxur を追加し、より大きな母集団を対象とし、殺虫剤の暴露指標として妊婦の個人モニタリングによる吸入暴露濃度測定も実施して、殺虫剤への出生前暴露による出生指標への影響を評価した。

< 結果及び考察 >

交絡因子の補正後も、母親の吸入暴露濃度と出生時体重、身長、頭囲の間に相関は全く見られなかった。一方、臍帯血中 CPF 濃度が一桁高くなると、出生時体重は 42.6 g (95% CI: -81.8 ~ -3.8, $p=0.03$)、出生時身長は 0.24 cm (95% CI: -0.47 ~ -0.01, $p=0.04$)、有意に減少した(頭囲については有意差なし)。DZN に関しても CPF と同様の傾向が見られたが、標準偏差が大きく統計学的に有意ではなかった。臍帯血中 CPF と DZN の合計濃度について、出生時体重及び身長との間に有意に ($p<0.05$) 逆比例の関係が見られた。対照群(グループ 1)に比べ、最高暴露群(グループ 4)は出生時の体重と身長が有意に低かったが、グループ 2 と 3 では有意差は見られなかった。

2001 年以前に産まれた新生児では、出生時体重及び身長と臍帯血中 CPF 濃度 ($p=0.008$)、及び CPF と DZN の合計濃度 ($p=0.008$) の間に有意な相関が見られ、2-isopropoxyphenol 濃度についても出生時身長と有意 ($p=0.01$) な相関が見られた。一方、2001 年 1 月以降に産まれた新生児では暴露量が大幅に低下し、胎児の成長との相関は見られなかった。臍帯血中 2-isopropoxyphenol 濃度は出生時身長と有意な ($p=0.03$) 逆比例の関係にあったが、CPF と DZN による補正後は有意性が低下した ($p=0.05$)。

以上より、この少数民族コホートでは、出生前の CPF 暴露により胎児の成長が悪影響を受けることが示されたが、DZN もある程度関与している可能性が考えられた。

殺虫剤暴露によるリスク評価では起源や経路が多種多様な暴露を検討する必要があるが、本研究により、胎児成長への影響を調べる暴露指標として、胎盤通過性も反映したバイオマーカーは有効であることが確認できた。引き続き、このコホートに対する追跡調査を実施して、出生前殺虫剤暴露と小児の認知発達の相関を評価する必要がある。

< 本研究の限界 >

指標(出生時体重、身長、頭囲)を分娩時の1時点では測定していないので、妊娠期間中の暴露による臨界期(critical windows)をどの程度反映しているか明確ではなく、指標として限界がある。

備 考

発達障害や発達神経毒性への影響を直接的に調べた研究ではない。

		文献 No.	疫-5
文献題名 (和訳)	Long-Term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio (ミシシッピ州とオハイオ州の子供におけるメチルパラチオン暴露による長期の神経行動発達への影響)		
著者名	Perri Zeitz Ruckart, Kirsten Kakolewski, Frank J. Bove, and Wendy E. Kaye		
出典	Environmental Health Perspectives. 112; 46-51.		
出版年	2004 年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	メチルパラチオン(MP)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	・住居内 MP 濃度; 住居の拭き取りサンプル ・児の尿中 <i>p</i> -nitrophenol ¹ (PNP)	測定方法	住居内 MP 濃度は米国 EPA が採用している分析方法で試験され、尿中 PNP は CDC により分析された。
暴露濃度	ミシシッピ州: ・暴露群…住居内 MP 濃度 150 μg/100 cm ² 以上、又は尿中 PNP 100 ppb 以上 ・非暴露群…住居内 MP 濃度 25 μg/100 cm ² 未満 オハイオ州: ・暴露群…住居内 MP 濃度 132.9 μg/100 cm ² 以上、又は尿中 PNP 100 ppb 以上 ・非暴露群…住居内 MP 濃度 35 μg/100 cm ² 未満、かつ、尿中 PNP が 25ppb を超える者がいない家庭	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	前向きコホート研究	エンドポイント	神経行動機能: PENTB の各試験の指標。

¹ MP 暴露の生理的指標として使用

			<ul style="list-style-type: none"> • Performance に基づく試験：視覚と運動機能の統合 (VMI 試験)、一般的知能・言語能力・非言語的推理等 (K-BIT)、運動速度、記憶力、多段処理能 (線引き処理試験。9 歳以上の児で実施)、選択的注意の持続 • Informant に基づく試験：PSI による児や家族の機能不全の一般的兆候 (ミシシッピ州の 1～3 歳児のみ)、PIC による児 (4 歳以上) の行動や認知状態、VABS によるコミュニケーション、日常生活能力、社会化等
実施時期及び国・地域	<p>米国のミシシッピ州、オハイオ州。</p> <ul style="list-style-type: none"> • サンプル収集、分析：オハイオ州；1994 年 ミシシッピ州；1996 年後期～1997 年半ば • PENTB 実施 (両州)：1999 年夏 (1 年目)、2000 年夏 (2 年目。1 年目参加児の 81%) 	調査対象 (年齢・性別、人数等)	<p>MP 暴露時に 6 歳以下の児。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 暴露群；ミシシッピ州 147 人、オハイオ州 104 人の計 251 人 (調査に適するのは 174 人。その内、PENTB を完遂または部分的に完遂したのは 132 人) • 非暴露群；ミシシッピ州 218 人、オハイオ州 183 人の計 401 人 (調査に適するのは 260 人。その内、PENTB を完遂または部分的に完遂したのは 147 人)
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> • 線形回帰分析：連続するテストスコア • ロジスティック回帰分析：二群化したテストスコア (低スコア 10%と残り 90%) 		
交絡因子の調整			
<p>収入、人種と民族、母親の職場における化学物質使用状況、母親の状態 (妊娠前の糖尿病や癲癇の既往、妊娠中の入院・発熱・レントゲン検査・臍出血)、児が鉛または水銀中毒との診断、等について補正。また、非暴露群として同じ共同体に住む児を用い、社会文化的な因子 (教育の地域差、IQ、人種、文化要素等) の差を最小限にした。</p>			

概 要

<背景・目的>

児は汚染されやすく農薬の影響を受けやすいが、農薬への暴露による児の神経行動への影響に関する研究はない。米国 EPA が superfund site として指定した MP 高汚染の 9 州のうち、データ入手可能なミシシッピ州とオハイオ州の児の神経行動作用について調査。

<結果及び考察>

暴露群の児は短期記憶力、注意力が障害され、親が評価した児の行動、運動技能は非暴露群よりも暴露群の児で評価が低かった。しかし、ほとんどの神経行動試験（一般的知能、視覚と運動機能、多段処理能等）で MP 暴露と関連した成績低下は見られず、1 年目で見られた影響は 2 年目に継続せず、調査したミシシッピ州、オハイオ州の両地域間で MP 暴露による影響に一貫性はなかった。

本研究より、MP 暴露による短期記憶力や注意力へのわずかな影響、運動技能や行動の問題への寄与が示唆されたが、これらの影響は調査地域間で一貫せず、結論を導くには不十分であった。地域間の影響の不一致は、最後の MP 暴露から試験までの期間が異なること、試験時の児の年齢が異なることなどによる可能性がある。今後、PENTB の有効性の確認や試験内容の調整が必要である。

<本研究の限界>

本研究は、最後の MP 暴露時期からサンプル収集、神経行動試験の実施までの期間が不明であり、両地域で異なること、暴露の頻度及び期間が不明な点、PENTB を MP 暴露による神経行動影響の試験として用いることの妥当性（サンプル数が多くても標準誤差が大きく、軽微な影響は見逃される可能性あり）等の問題がある。

備 考

試験手法については疫-27 に記載されている。

		文献 No.	疫-6
文献題名 (和訳)	Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. (新生児における異常反射と有機リン酸系農薬の子宮内暴露との関連)		
著者名	Jessica G. Young, Brenda Eskenazi, Eleanor A. Gladstone, Asa Bradman, Lesley Pedersen, Caroline Johanson, Dana B. Barr, Clement E. Furlong, Nina T. Holland		
出典	NeuroToxicology. 26 ; 199-209		
出版年	2005 年		
農薬系統	有機リン(OP)系	農薬名 (CAS 番号)	ジメチルリン酸 (DMP) 系: マラチオン、オキシデメトンメチル、ジメトエート、ナレド、メチダチオン ジエチルリン酸(DEP)系: ダイアジノン、クロルピリホス、ジスルホトン
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	妊娠時(妊娠 14 週、26 週)及び産後 7 日の尿中 DAP 代謝物(DMPs(DMP、DMDTP、DMTP)、DEPs (DEP、DEDTP、DETP))濃度	測定方法	GC-MS で測定し、同位体希釈法で定量
暴露濃度	・妊娠時尿中 DAP 代謝物濃度: 総 DAPs は 132 (12-4,177) nmol/L、DMPs は 97 (5-4152) nmol/L、DEPs は 21 (2-680) nmol/L。 ・産後尿中 DAP 代謝物濃度: 総 DAPs は 222 (7-21,867) nmol/L、DMPs は 160 (5-21,857) nmol/L、DEPs は 27 (2-666) nmol/L。 ※値はいずれも中央値、()内は範囲値	検出限界	記載なし (検出限界(LOD)以下については LOD/√2 を割り当て)
研究デザイン			
研究手法	出生コホート研究 (CHAMACOS研究の一環)	エンドポイント	神経行動機能に対する影響; Brazelton の新生児行動評価尺度(BNBAS)を Lester の 7 項目(順応性、物事に対する姿勢、運動能力、状態の幅、状態の制御性、自律安定性、反射反応)に減らしてスコア付け。 ※BNBAS 実施時に児は 62 日齢

			以下(中央値は 3 日齢)。解析は、3 日齢以前と、3 日齢超(～62 日齢)とに分けて実施。
実施時期及び国・地域	1999-2000 年、米国カリフォルニア州 Salinas	調査対象 (年齢・性別、人数等)	18 歳以上で左記の期間に妊娠 20 週以内の健康で英語又はスペイン語が流暢な Natividad Medical Center で出産予定の妊婦とその単胎正期産児 381 組。
統計解析	分離回帰モデル ※尿中 DAP 代謝物濃度は自然対数変換値を使用		

交絡因子の調整

インタビューにより、母親の年齢、妊娠中の喫煙、飲酒、カフェイン摂取、投薬、ビタミン剤摂取、通院開始した妊娠月数、通院回数、妊娠中の血圧(最高、最低)、出産回数、出産方法(帝王切開、通常分娩)、分娩時の麻酔薬の使用の有無、分娩後の授乳開始、貧困度について調査し、回帰モデルにより補正した。

概 要

<背景・目的>

農業に携わる集団とその児は一般集団よりも農薬暴露のリスクが高く、また OP 系農薬の暴露と神経発達との関係が多くの動物実験で知られている。本研究では、年間約 50 万ポンドの OP 系農薬を使用しており、米国内でも有数の農産物生産地域の一つである Salinas Valley に居住する妊婦の尿中 OP 系農薬代謝物濃度と、出生した児の神経発達との関連について調べた。

<結果及び考察>

妊娠中の尿中 OP 系農薬代謝物濃度と異常な反射反応との間に有意な関連が見られた。尿中代謝物濃度の増加は、3 日齢超の児における異常な反射数の増加(総 DAPs: 補正 $\beta = 0.53$, 95%CI=0.23,0.82、DMPs: 補正 $\beta = 0.41$, 95%CI=0.12,0.69、DEPs: 補正 $\beta = 0.37$, 95%CI=0.09,0.64)、及び異常な反射を 3 つ以上有する児(3 日齢超)の割合の増加(総 DAPs: 補正 OR=4.9, 95%CI=1.5,16.1、DMPs: 補正 OR=3.2, 95%CI=1.1,9.8、DEPs: OR=3.4, 95%CI=1.2,9.9)と関連した。3 日齢以前の児ではこのような関連性は見られなかった。なお、産後の尿中 OP 系農薬代謝物濃度と BNBAS のスコアの間には関連は見られなかった。

本研究から、出生前の OP 暴露と異常反射とが特に 3 日齢以降の児で有意に関連することが示唆された。BNBAS で測定された新生児の反射機能が、成長した児の神経心理学的機能を予測する指標として使えるかどうかは、今後、本研究の出生コホートを追跡調査する中で評価されるであろう。

<本研究の限界>

本研究では各々の児について検査は 1 回のみであり、年齢層の違いにより見られた影響の差異は児が生来有する個人差による可能性がある。また、①OPs とその代謝物は体内での残留時間が短いこと、②検出された DAP 代謝物濃度は代謝能力に個人差が大きいため、出生前の OP 暴露を代表しない可能性があること、③尿中 DAP 代謝物濃度は親化合物ではなく代謝物自体への暴露を反映しているかもしれないことから、暴露の misclassification により、有意に存在する暴露と新生児の神経行動との有害な関連性が隠されて検出されなかった可能性がある。

備 考

		文献 No.	疫-7
文献題名 (和訳)	Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. (多民族妊娠コホートにおける、出生前有機リン代謝物及び有機塩素系農薬濃度とBNBASの成績)		
著者名	Stephanie M. Engel, Gertrud S. Berkowitz, Dana B. Barr, Susan L. Teitelbaum, Jodi Siskind, Stefanie J. Meisel, James G. Wetmur and Mary S. Wolff		
出典	American Journal of Epidemiology. 165(12); 1397-1404		
出版年	2007年		
農薬系統	有機リン系、有機塩素系	農薬名 (CAS番号)	特定されていない
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	妊娠第三期の母親尿中ジアルキル代謝物(DEP(3種)、DMP(3種)の6種)及びMDA(マラチオン代謝物)、末梢血中PCB及びDDE	測定方法	Laboratory and quality control methods。詳細は既報(Barrら(2005)、Bravoら(2004)、Wolffら(2005))に記載
暴露濃度	DEP: 24.7 nm/L DMP: 47.8 nm/L MDA: < 0.3 µg/L ※値は全て中央値	検出限界	DEP: 1-4 nm/L DMP: 0.2-0.5 µg/L MDA: 0.3 µg/L
研究デザイン			
研究手法	前向きコホート研究	エンドポイント	退院前に試験者により実施されたBrazeltonの新生児行動評価尺度(BNBAS)の成績(seven cluster scoringによる変換値で点数化) ※生後5日以内の児に実施(86.1%は生後2日以内の児)
実施時期及び国・地域	1998~2002年、 米国ニューヨーク市、 Mount Sinai Children's Environmental Health Center	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	調査期間中に対象病院及び2 医院で初産単胎出生した311人 (末梢血中PCB及びDDE測定; 無作為部分集団194人)
統計解析	汎用線形モデル及びポアソン 回帰モデルを使用、 有意水準; $p < 0.05$		

交絡因子の調整

妊娠第三期に、環境暴露、社会人口学的特性、病歴、生活要因についてアンケート調査し、母親の年齢、人種、結婚歴、教育程度、帝王切開、麻酔分娩、調査時の児の年齢・性別・黄疸、喫煙、アルコール摂取、カフェイン摂取、不法薬物使用、試験者等について補正。

概 要

<背景・目的>

有機リン系農薬及びPCBの出生前暴露は、新生児の異常な行動、原始反射と関連している。都心部の多民族コホート研究で、屋内農薬使用及びPCB暴露が妊娠結果や子どもの神経発達へ及ぼす影響を検討した。

<結果及び考察>

母親の尿中MDA濃度(検出限界値(0.3 µg/L)を超える濃度)は、異常反射の児の増加と関連し、RRは2.24(95%CI; 1.55-3.24)であった。同様に、高い代謝物濃度(総DEP、総DAP、PON発現を考慮した総DMP)は、異常反射の児の増加と関連した。一方、母親の末梢血中PCB及びDDE濃度と児の行動については、関連はみられなかった。

本研究から、有機リン系農薬代謝物の出生前濃度は児の原始反射の異常と関連することが明らかとなった。本研究でみられた関連が、長期にわたって持続されるか追加検討中である。

<本研究の限界>

本研究において、暴露指標として半減期の短いOP代謝物を使用し、また妊娠第三期の1回のみ尿サンプルの測定結果を採用している点に、misclassificationの可能性はある(しかし、暴露源あるいは暴露パターン(居住農薬使用、食物からの暴露等)が変わらない場合には、1回の測定が妊娠期間の代表的な指標と判断できる)。

備 考

疫-2と関連

		文献 No.	疫-8
文献題名 (和訳)	Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. (有機リン系農薬の暴露と若いメキシコ系アメリカ人の子供における神経発達)		
著者名	Brenda Eskenazi, Amy R.Marks, Asa Bradman, Kim Harley, Dana B. Barr, Caroline Johnson, Norma Morga, and Nicholas P. Jewell		
出典	Environmental Health Perspectives. 115 ; 792-798		
出版年	2007 年		
農薬系統	有機リン(OP)系農薬	農薬名 (CAS 番号)	代謝物として 6 種の DAPsを生じる OP 系農薬、MDAを生じるマラチオン及び TCPyを生じるクロルピリホス
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦(2回測定)及び児(6、12及び24ヶ月齢で測定)の尿中 DAP 代謝物 6 種の濃度(DMPs(DMP、DMTP、DMDTP)、DEPs(DEP、DETP、DEDTP)) ・妊婦尿中 MDA¹濃度 ・妊婦尿中TCPy²濃度 	測定方法	GC-MS/MS で測定し、同位体希釈較正法を用いて定量
暴露濃度	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦の尿中平均濃度: DAPs; 114.9 nmol/L、DMPs; 81.5 nmol/L、DEPs; 18.1 nmol/L。MDA; 0.82 µg/L(中央値)。TCPy; 3.54 µg/L(中央値)。 ・6ヶ月齢の児の尿中平均濃度: DAPs; 45.5 nmol/L、DMPs; 23.8 nmol/L、DEPs; 10.6 nmol/L。 ・12ヶ月齢の児の尿中平均濃度: DAPs; 59.5 nmol/L、DMPs; 32.9 nmol/L、DEPs; 15.2 nmol/L。 ・24ヶ月齢の児の尿中平均濃度: DAPs; 70.9 	検出限界	記載なし 検出限界値(LOD)以下は LOD/√2 を割り当て)

1 マラチオン代謝物

2 クロルピリホス代謝物

	nmol/L、DMPs;48.6 nmol/L、DEPs;10.5 nmol/L。		
研究デザイン			
研究手法	出生コホート研究 (CHAMACOS 研究の一環)	エンドポイント	認知・精神運動発達: ・BSID-IIにおけるMDIスコア及びPDIスコア(平均月齢6.6ヶ月齢、12.8ヶ月齢、24.6ヶ月齢の児を検査)。 ・CBCL(24ヶ月齢児の母親の報告)による3スケール(注意力障害症候スケール、DSMに基づくADHDスケール、DSMに基づく広汎性発達障害(PDD)スケール)。
実施時期及び国・地域	1999-2000年、米国カリフォルニア州 Salinas	調査対象 (年齢・性別、人数等)	18歳以上で左記の期間に妊娠20週未満のスペイン語又は英語を話し、Natividad Medical Centerで出産予定の妊婦531人とその児(6ヶ月齢時;396人、12ヶ月齢時;395人、24ヶ月齢時;372人)
統計解析	独立多重回帰モデル ※尿中DAPs濃度は自然対数変換値を使用		
交絡因子の調整			
母親に対する聞き取りを実施。児の性別、年齢、哺乳期間、HOMEスコア、世帯収入、出産回数、母親のPPVTや抑鬱症状等について独立多重回帰モデルにより補正した。			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>OP系農薬は農業及び家庭で広く使用されており、動物試験において僅かな用量で神経発達毒性を示すことが示唆されているが、ヒトでの研究はほとんどない。児の神経発達(6、12及び24ヶ月齢のBSID-IIのPDI及びMDIスコア、CBCLによる注意力障害、ADHD及びPDD)と出生前及び児の尿中OP系農薬の代謝物濃度との関係について検討した。</p> <p>-----</p> <p><結果及び考察></p> <p>OP系農薬の代謝物であるDAPsの妊婦尿中濃度と児のMDIスコアは負の相関を示し、24ヶ月齢時には有意差が認められた(β; -3.5, 95%CI; -6.6~-0.5)。一方、児の尿中DAPs濃度とMDIスコアには正の相関が見られ、24ヶ月齢時には有意差が認められた(β; 2.4, 95%CI; 0.5~4.2)。妊婦又は出生児の尿中DAPs濃度とPDIスコアとの相関は認められず、CBCLにおける注意力障害及びADHDのリスクとの相関も認められなかった。しかし、妊婦又は出生児の尿中DAPs濃度とCBCLにおけるPDDのリスクについては相関が見られ、妊婦尿中DAPs濃度が</p>			

10 倍増加すると 24 ヶ月齢の児の PDD リスクは約 2 倍(OR; 2.25、95%CI; 0.99-5.16、p=0.05)、24 ヶ月齢児の尿中 DAPs 濃度が 10 倍増加した場合のその月齢での PDD リスクも約 2 倍(OR; 1.71、95%CI; 1.02-2.87、p=0.04)であり、有意差が認められた。妊婦尿中 MDA 濃度、及び TCPy 濃度については、本研究において調査した児の神経発達のどの指標とも関連が見られなかった。

本研究において、尿中 DAPs濃度により測定された出生前の OP 系農薬暴露は 24 ヶ月齢児の精神発達への有害影響、及び広汎性発達障害との関連が示唆されたが、精神発達への影響については出生後の農薬暴露によって良い影響が得られたことから、著者らは農薬暴露と児の精神発達との関連については慎重に解釈すべきであるとしている。今後は、本研究において観察された OP 暴露と PDD との関連と、OP 解毒酵素をコードする *PON1* 遺伝子の変異や発現との相互作用を調べるとともに、本研究の調査対象集団を入学時に追跡調査することが望ましい。

<本研究の限界>

本研究において暴露のバイオマーカーとして用いた DAP 代謝物濃度は OP 親化合物だけでなく毒性の低い環境中物質の代謝物を反映している可能性があり、一時点での尿サンプルの測定のため長期間の平均的な暴露を代表していないかもしれない。また、暴露要因同士、影響に関する指標同士の相互作用のため、本研究で実施した比較は完全に独立したものではなかったという限界もある。

備 考

		文献 No.	疫-9
文献題名 (和訳)	PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero. (有機リン系農薬に子宮内暴露された CHAMACOS 研究の子どもにおける PON1 及び神経発達)		
著者名	Brenda Eskenazi, Karen Huen, Amy Marks, Kim G. Harley, Asa Bradman, Dana Boyd Barr, and Nina Holland		
出典	Environmental Health Perspectives. 118(12); 1775-1781		
出版年	2010 年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	—
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	妊婦尿中 DAP 濃度(DM DAPs(DMP、DMTP、DMDTP)、DE DAPs (DEP、DETP、DEDTP))	測定方法	GC/MS
暴露濃度	110 nmol/L (95%CI; 101–120 nmol/L)	検出限界	— (検出限界以下: LOD/√2 を割付)
研究デザイン			
研究手法	出生コホート研究 (CHAMACOS 研究の一環)	エンドポイント	<ul style="list-style-type: none"> ・児の精神行動発達: BSID-II により評価した MDI、PDI。CBCL により評価した広汎性発達障害(PDD。DSM-IV 準拠)。 ※いずれも児が 2 歳時に実施。 ・ <i>PON1</i> 遺伝子型、酵素活性: 母親及び児 (2 歳時) から採取した血液、臍帯血を使用。母親と児の <i>PON1</i>₁₉₂ 遺伝子多型 (RR 型が対照) 及び <i>PON1</i>₋₁₀₈ の SNP (CC 型が対照) (何れも real-timePCR 法で測定)。母親及び児の血液、臍帯血の PON1 酵素活性(POase、ARYase; 分光光度法で測定)。

実施時期及び国・地域	2000～2003 年 米 国 カリフォルニア州 Salinas Valley	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	ラテン系農場労働者家族の妊婦 371 人(出産時平均年齢 26.2 歳) 及びその 2 歳(平均 24.6 月齢)の 子ども 353 人
統計解析	重回帰モデル(尿中 DAP 濃度と <i>PON1</i> 遺伝子型関連解析には交互作用項を追加) 有意水準; $p < 0.05$ (交互作用項; $p < 0.15$)		
交絡因子の調整			
<p>出産から 6 ヶ月後に母親の学力及び認識能力の評価(PPVT)、1 年後に母親の抑鬱状態の評価(CES-D)、6 ヶ月後・1 年後・2 年後に家庭環境及び社会環境を調査(HOME)。母親への面接、医療記録他から、重回帰モデルにより児の評価時年齢、性別、母親の出産経歴、授乳期間、HOME スコア、母親 PPVT、世帯貧困度、精神測定学者、テスト実施場所、母親の抑鬱症状等について補正した。</p>			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p><i>PON1</i> は有機リン系農薬のオキシ誘導体を解毒し、その遺伝的多型は酵素活性及び量に影響する。以前に、母親の尿中 DAP 代謝物濃度(OP 農薬暴露の指標)と 2 歳児(CHAMACOS 研究参加)の精神障害との関連(BSID から)、母親の報告に基づく児の PDD 症候(CBCL から)との関連を報告した。本研究では、<i>PON1</i> 遺伝子型及び酵素活性と子どもの精神行動発達との関連、子宮内 OP 暴露(母親の尿中 DAP 濃度で評価)と児の精神行動との関連に対する <i>PON1</i> 遺伝子型の影響について検討した。</p> <p>-----</p> <p><結果及び考察></p> <p><i>PON1</i>_{-108T}の児は <i>PON1</i>_{-108CC}の児に比較して、MDI 低下(5.7 ポイント)、若干の PDI 低下(2.8 ポイント)を示した。<i>PON1</i>₁₉₂の遺伝子多型と児の神経行動発達 (MDI、PDI、PDD)との関連はみられなかった。また、<i>PON1</i> 酵素活性(POase、ARYase)については、母親の POase 活性又は ARYase 活性が高い児、及び ARYase 活性の高い児の PDD 症候を示す割合が若干少なかったが、それ以外に児の MDI、PDI との関連はみられなかった。</p> <p>母親の尿中 DAP 濃度(特に DM DAP 濃度)と児の MDI との逆相関の増強は <i>PON1</i>_{-108T}の児で有意に見られ (<i>PON1</i>_{-108TT} > <i>PON1</i>_{-108CT} > <i>PON1</i>_{-108CC})、DE DAP 濃度と MDI の関連についても同様の傾向が認められたが、<i>PON1</i>₁₉₂ 遺伝子多型による DAP 濃度と児の MDI との相関の差は見られなかった。児の PDI と母親の尿中 DAP 濃度との逆相関は <i>PON1</i>_{192QQ}の児でのみ見られた。母親の尿中 DAP 濃度と神経行動発達指標との関連に対する <i>PON1</i> 酵素活性の相互作用は見られなかった。</p> <p>本研究から、<i>PON1</i> は子どもの神経行動発達と関連することが示唆されたが、<i>PON1</i> 遺伝子多型が有機リン系農薬暴露と児の精神発達との関連に影響する証拠は得られなかった。を含んでおり、農薬暴露と精神発達の関連について追加の検討が必要である。</p> <p>-----</p> <p><本研究の限界></p> <p>本研究は、DAP 代謝物を暴露指標として採用しているが、OP は半減期が短く、経時による変動、排泄に影響する代謝作用の違い、環境中の DAP 暴露の可能性がある。また、採用したコホートに関して、OP 暴露スペクトルと <i>PON1</i> 分布が異なるコホートの可能性が</p>			

ある点、かなり単純化した精神行動発達評価モデルを採用し、更に遺伝子型に層別したため、層毎の対象数が少なくなり、統計的に有意な相互作用を把握できなかった点、他の遺伝子で検討していない点等の限界がある。

備 考

遺伝的多型：コーディング *PONI₁₉₂*、プロモーター *PONI₁₀₈*

		文献 No.	疫-10
文献題名 (和訳)	Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. (有機リン系農薬暴露とメキシコ系アメリカ人の子供の注意力: CHAMACOS 研究)		
著者名	Amy R. Marks, Kim Harley, Asa Bradman, Katherine Kogut, Dana Boyd Barr, Caroline Johnson, Norma Calderon, and Brenda Eskenazi		
出典	Environmental Health Perspectives. 118(12); 1768-1774		
出版年	2010年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	—
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	妊婦(妊娠 14.0 週、26.6 週)及びその児(3.5 歳時、5 歳時)の 6 種の尿中 DAP (DMAP (dimethyl phosphate、dimethyl thiophosphate、dimethyl dithiophosphate)及び DEAP(diethyl phosphate、diethyl thiophosphate、diethyl dithiophosphate))	測定方法	GC-MS/MS により 6 種の尿中 DAP を測定。定量分析には同位体希釈法を適用。
暴露濃度	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦尿中 DAP ; 109.0 (99.4-119.6) nmol/L、DEAP ; 17.7 (16.1-19.4) nmol/L、DMAP ; 76.8 (69.3-85.0) nmol/L ・3.5 歳児尿中 DAP ; 77.5 (65.4-91.9) nmol/L、DEAP ; 7.0 (5.8-8.3) nmol/L、DMAP ; 62.5 (52.2-74.7) nmol/L ・5 歳児尿中 DAP ; 92.6 (78.6-109) nmol/L、DEAP ; 7.2 (6.0-8.7) nmol/L、DMAP ; 72.4 (61.0-86.0) nmol/L ※妊婦の濃度は 2 回測定の平均値、()内は範囲	検出限界	本文中に記載なし。 但し、検出限界値以下については検出限界値を $\sqrt{2}$ で除した値を割り当てとの記載あり。
研究デザイン			
研究手法	出生コホート研究 (CHAMACOS 研究の一部)	エンドポイント	神経行動評価: ①CBCL ; 母親への質問、回答に基づき作成した注意力不足スケール及び DSM-IV 関連 ADHD

			<p>スケール (3.5 歳児、5 歳児)</p> <p>②NEPSY-II の subtest (3.5 歳児) による視覚的注意力。</p> <p>K-CPT (5 歳児) の反応時間・正確さ、衝動制御及びそれらのスコアに基づく ADHD Confidence Index (CI) スコア</p> <p>③Hillside 行動評価スケールに基づく自発運動及び注意欠陥に関するスコア (5 歳児)</p> <p>※②、③は精神測定学者による評価。</p>
実施時期及び国・地域	1999 年 10 月～2000 年 10 月に調査した妊婦の児の 3.5 歳時及び 5 歳時に評価。米国カリフォルニア州 Salinas Valley の農村	調査対象 (年齢・性別、人数等)	<p>妊娠 14.0 週及び 26.6 週に出生前ケア診療に参加した妊婦 526 人の単胎出生児のうち、出生前暴露のない児 (2 人)、神経行動評価に耐えられない児 (3 人)、3.5 歳児及び 5 歳児検診に参加しなかった児 (173 人) を除く 348 人。各評価を受けた人数は</p> <ul style="list-style-type: none"> ・CBCL; 331 人 (3.5 歳児)、323 人 (5 歳児) ・NEPSY: 320 人 (3.5 歳児)、K-CPT; 312 人 (5 歳児) ・Hillside: 322 人 (5 歳児)
統計解析	<p>線形回帰モデル (連続変数)、ロジスティック回帰 (カテゴリ変数)。</p> <p>尿中有機リン代謝物濃度は自然対数値に変換し、2 回の測定の平均値を解析に使用した。</p> <p>β、OR、95% CI を算出。</p> <p>正の相関性: OR>1.0 又は $\beta>0.0$、有意水準: $p<0.05$</p>		
交絡因子の調整			
<p>評価者の人数、評価時の児の年齢、性別、家庭外保育時間、母乳哺育期間、母親の教育、抑鬱、言語的知能 (PPVT) について補正。母親の年齢、出産経験、婚姻状態、出生国、合衆国居住年数、能動/受動喫煙、妊娠中の習慣的な飲酒、家庭内の父親の存在、母親の労働状況、貧困 (家計収入) については調べたが、交絡しないと考えられたため補正は実施せず。</p>			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>胎児や幼児は有機リンの低用量慢性暴露を受ける可能性が高いが、代謝や解毒に働く酵素濃度が低く、神経系が未成熟なので、神経行動機能への影響が考えられる。ADHD は男児に多く、通常 2～3 歳程度で診断される。本研究は、有機リン系農薬への子宮内及び幼児期暴露と幼児の注意力との関係を調べた。</p> <p><結果及び考察></p> <p>出生前 DAP 暴露 (特に DMAP) は CBCL に基づく児の注意力不足及び ADHD と正の相関があり、5 歳児では注意力不足 ($\beta=0.7$、95% CI=0.2-1.2)、ADHD ($\beta=1.3$、95% CI=0.4-2.1) とともに有意であった。また K-CPT の ADHD CI スコア (>70% タイル) とともに正の相関が有意に見られ、DAP 濃度が 10 倍高い場合の OR は 5 倍であった (95% CI: 1.7-15.7)。Hillside スコアに基づく注意力不足については、出生前 DAP 暴露と有意な相関は見られなかった。各種評価を複合した ADHD 指標では、出生前 DAP 暴露と相関が見られた (OR=3.5、95% CI: 1.1-10.7)。男女別の解析において、出生前 DAP 暴露と CBCL に基づく注意力不足及び ADHD との相関は男児でのみ有意に見られ、性差が確認された。児</p>			

の DAP 濃度と注意力との相関はどの評価法でも見られなかったが、ADHD 複合指標については、5 歳児で尿中 DAP 濃度が 10 倍になると OR が倍になった (OR=2.0、95%CI : 1.1-3.6)。

本研究では、出生前の DAP 暴露は児の注意欠陥 (様々な方法で評価) と関連し、出生後の暴露もより軽度ではあるが関連すること、児の影響は 3.5 歳より 5 歳で若干強く見られ、また男児に強い影響が観察された。今後、より広い年齢層の種々の母集団に対する研究が望まれる。

<本研究の限界>

本研究は、有機リンの代謝速度が速いこと、長期間暴露の評価としては暴露期間が不足していること、適用した神経行動評価は一般的な合衆国の母集団向けのものであることが限界要素である。

備 考

		文献 No.	疫-11
文献題名 (和訳)	An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. (メキシコにおける農薬に暴露された就学前児童の評価に対する人類学的アプローチ)		
著者名	Elizabeth A. Guillette, Maria Mercedes Meza, Maria Guadalupe Aquilar, Alma Delia Soto, and Idalia Enedina Garcia		
出典	Environmental Health Perspectives. 106; 347-353		
出版年	1998 年		
農薬系統	特定できず(主に有機リン系、有機塩素系、ピレスロイド系等)	農薬名 (CAS 番号)	特定できず(参考情報については備考参照)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	各地域における農薬使用の有無	測定方法	各地域における農薬使用の特徴: ・谷地(低地); 農業地域で、農薬散布あり。一年中毎日、虫除けスプレーを家庭で使用。 ・丘陵地(高地); 農薬散布なし。 ※両地域でマラリア予防のための DDT 散布あり(毎春)。
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	横断研究	エンドポイント	・RATPC: スタミナ(ジャンプ継続時間)、粗大協調運動能力(捕球)、バランス感覚、目と手の協調運動能力(レーズンを容器に入れる時間と回数)、短期記憶力(数値の復誦)、30 分記憶力(赤い風船を記憶させる)、認知能力(人物描画) ・身体測定値(身長、体重、胸囲、頭囲、頭長、頭幅) ※48~62 ヶ月齢の児を検査
実施時期及び国・地域	メキシコ Sonora 州、Yaqui Valley	調査対象 (年齢・性別、人数等)	Yaqui 族の生後 48~62 か月の児: ・谷地(農薬使用地域); 33 人(男 18 人、女 16 人) ¹ ・丘陵地(農薬不使用地域); 17 人(男 9 人、女 8 人)
統計解析	・分散分析(ANOVA)及び F 検定($p<0.05$) ・Mann-Whitney の U 検		

¹ 本文中に記載されている総数と、表 4 に記載されている男女別人数の合計数が合わないため、どちらかが誤りと思われる。

	定 ・Kendall の順位相関係数 ・ χ^2 検定		
交絡因子の調整			
補正はしていないが、農薬の使用状況のみが異なる二つの地域(谷地、丘陵地)に居住し、同じ遺伝的、文化的、社会的背景を持つ Yaqui 族の児を調査対象とし、交絡要因を避けた。また、両地域の水中の鉛濃度は検出限界以下であることを確認済み。			
概 要			
<p><背景・目的> 内分泌かく乱作用をもつ農薬への暴露は人の発達や機能に影響を与える可能性があるため、農業環境に居住する児の正常な成長や発達がリスクにさらされているかどうかを調べた。</p> <p><結果及び考察> 児の身体測定値は谷地(農薬使用地域)と丘陵地(農薬不使用地域)で有意な違いはなかった。しかし、丘陵地の児は谷地の児より有意にスタミナがあり($p=0.05$)、粗大協調運動能力(捕球)が有意に高く($p \leq 0.05$)、目と手の協調運動能力も有意に高かった($p=0.009$)。これらの違いには性別は関係していなかった。短期記憶力は両者に有意な違いは認められなかったが、30分記憶力については丘陵地の児で有意に高かった($p=0.027$)。人物描画で体の各部位の描画を各1点として計算すると、丘陵地の児の平均点(4.4)は谷地の児(1.6)に比べて顕著に高かった($p < 0.0001$)。</p> <p>本研究から、農業地域の児に活動能力の変化が見られることが示唆された。 著者らは、本研究で用いた児の評価方法(RATPC)は児の発達に及ぼす影響を調べるのに有効であるとし、明らかになった差異について詳細に調査する必要があるとしている。</p> <p><本研究の限界> 本研究は汚染物質の血中濃度分析を欠き、サンプルサイズが比較的小さい。評価方法に関しては、社会間、地域間の文化の違いを考慮する必要がある(例; 色を知らない)。本研究の目的は、機能障害の程度や障害を有する児を明らかにすることではない(農薬汚染が児に明らかに有害な影響を及ぼしている地域を特定することが目的)。</p>			

備 考
<p>農薬については、1990年までの使用実績がある33農薬として DDT、dieldrin、endosulfan、endrin、heptachlor、parathion-methyl 等が、また地域で販売されている農薬(163剤)であり、以前の研究で母乳や臍帯から検出された農薬として hexachlorocyclohexane (α-, β-, Δ-)、lindane、heptachlor、benzene hexachloride、aldrin、dieldrin、endrin、p,p'-DDE が記載されている。</p>

		文献 No.	疫-12
文献題名 (和訳)	Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA (米国ミネソタ州の Red River Valley に住む農薬使用者の子供における先天異常、妊娠季節、性別)		
著者名	Vincent F. Garry, Mary E. Harkins, Leanna L. Erickson, Leslie K. Long-Simpson, Seth E. Holland, and Barbara L. Burroughs		
出典	Environmental Health Perspectives. 110(suppl 3); 441-449		
出版年	2002 年		
農薬系統	特定できない (主にはクロロフェノキシ系(除草剤)、有機リン系(殺虫剤)、有機スズ系(殺菌剤)、リン化物(燻蒸剤)等)	農薬名 (CAS 番号)	特定できない
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	除草剤、殺虫剤、殺菌剤、燻蒸剤の使用状況により以下の組合せに分類: ・除草剤のみ ・除草剤、殺虫剤 ・除草剤、殺虫剤、殺菌剤 ・除草剤、殺虫剤、燻蒸剤 ・全種類の農薬 ・その他	測定方法	・1991~1996年の農薬散布資格を保持していること ・過去及び現在の農薬使用に関する電話及びアンケート調査; 農薬の製品名(種類)、使用期間及び頻度、散布面積、対象作物、個人保護具使用
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	横断研究	エンドポイント	アンケート調査(生殖の健康)、出生証明書、医療記録に基づく出生異常、先天異常(兄弟姉妹、従兄弟、親における先天異常も含む)。 ※自閉症、小児糖尿病は3歳齢以降に診断。先天異常は1歳未満、1~3歳、3歳超のうち、1歳未満で診断されたものが多い。
実施時期及び国・地域	1997~1998年。 米国、ミネソタ州、Red River Valley 5郡	調査対象 (年齢・性別、人数等)	・対象地域に住み、農薬散布資格を保持していた(1991~1996年)ことが確認でき、調査の了承が得られた1,070人(98%が男性)のうち、既婚男性851人とそのパートナー802人に電話インタビュー及びアンケート調査を実施し、回答が得られた695家族(男性のみ回答228家族、女性のみ回答90家
統計解析	回帰分析 両側t検定 分散分析		

		<p>族、夫婦ともに回答 377 家族)。このうち 133 家族は児なし。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・農薬散布者の父親 (536 人) を持つ児 1,532 人：先天異常 70 人、発達異常 5 人 (自閉症 2 人、糖尿病 3 人)、ADD/ADHD 14 人。
--	--	--

交絡因子の調整

母親の喫煙、飲酒、年齢、慢性疾病 (糖尿病、高血圧、関節炎)、受胎した季節、農業以外の職業従事、田舎の居住等について補正。家族の遺伝情報 (血統)、妊娠中の医薬品・医薬部外品 (ビタミン等) の使用等については調べたが、補正せず。

概 要

<背景・目的>

先行研究において、同地域の先天異常の発現頻度が農薬散布男性の児で有意に高いことが示されていたため、さらに詳細な調査を行った。

<結果及び考察>

生後 3 年間の先天異常の発現率は 4.7%(72/1,532 人) であった。春季に受胎した児の先天異常発現率は他の季節の受胎に比べて有意に高かった ($p=0.02$)。先天異常の児が 1 人以上居る家族 (父親が農薬散布者) は 12/54 組 (22.2%) で、その 42% は春に受胎したものであった。また、これら 12 家族のうち、メンデル遺伝法則あるいは家族の出生異常パターンに従っていたのは 3 家族であった。

先天異常を持つ児の性比 (男/女) は、父親が殺菌剤を使用しない場合の 1.80 に対し、使用する場合は 0.57 で、男児の割合が有意に低かった ($p=0.02$)。一方、殺菌剤以外を使用する父親の児は、男児の割合が有意に高かった (1.75)。リン化合物 (燻蒸剤) を使用する父親の児では中枢神経系、神経行動発達への影響が有意に多く見られ (OR; 2.5、95%CI; 1.22~5.05)、ADD/ADHD は phosphonamino 系除草剤 (glyphosate, Round up) を使用する親の児に多く見られた (OR; 3.6、95%CI; 1.35~9.65)。

以上より、a) 春に使用する除草剤は先天異常の要因、b) 殺菌剤は児の性を決定する要因になり得ることが示唆された。今後、生理学に基づく疫学研究、動物実験、*in vitro* 試験等が求められる。

<本研究の限界>

本研究で調べられた先天異常の頻度は、親が報告することによるバイアス、過少な医療記録、年齢が高い児の出生・発達に関する医療記録の入手困難さ等の影響を受けている可能性がある。また、遺伝・環境相互作用を明確にするためには、1 人以上の先天異常がいる家族についてのより大規模な研究が必要である。

備 考

		文献 No.	疫-13
文献題名 (和訳)	Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioral deficits in Ecuadorian school children. (エクアドルの学童における神経行動障害の独立予測因子としての農薬暴露と発育障害)		
著者名	Philippe Grandjean, Raul Harari, Dana B. Barr, Frodi Debes		
出典	Pediatrics. 117; e546-e556		
出版年	2006年		
農薬系統	特定せず (有機リン系)	農薬名 (CAS 番号)	特定せず (尿中代謝物を測定)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	現在の暴露： ・赤血球 AChE 活性 ・尿中有機リン系代謝物濃度；DMAP 代謝物 3 種 (dimethyl phosphate, dimethyl thiophosphate, dimethyl dithiophosphate)、DEAP 代謝物 3 種(diethyl phosphate, diethyl thiophosphate, diethyl dithiophosphate) 出生前暴露：母親の妊娠中の農薬暴露可能性	測定方法	・AChE 活性；EQM リサーチ社の装置、試薬を使用 ・尿中の農薬代謝物濃度；GC-MS (同位体希釈較正、クレアチニン補正) ・母親への職業歴等に関する聞き取りによるアンケート調査
暴露濃度	記載なし	検出限界	dimethyl phosphate、dimethyl thiophosphate は 0.3 µg/L、その他の代謝物は 0.1 µg/L
研究デザイン			
研究手法	横断研究 (後向きコホート研究)	エンドポイント	・身体検査：身長・体重、血圧、腱反射等の神経機能、血液(指から採血) ・神経行動検査：CATSys を用いたフォースプレートでの姿勢安定性及び視覚・聴覚刺激に対する反応時間、finger tapping での反応時間、Santa Ana ペグボードでの運動協調性、WISC-R での知能、Stanford-Binet Copying 検査での視空間機能・視覚構成機能 ※5.71～8.82 歳児を検査。

実施時期及び国・地域	実施時期：記載なし エクアドル、Tabacundo	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	調査対象地域の公立小学校（3学年制）の1、2学年の児童72人（≦9歳。男児34人、女児38人）。 ・出生前暴露あり37人（男児19人、女児18人）、暴露なし35人（男児15人、女児20人）。 ・現在の暴露あり21人、暴露なし51人。
統計解析	パラメトリック検定（ただし、尿中農薬代謝物についてはマン・ホイットニー検定）。 収縮期血圧、Stanford-Binet Copying スコアについては重回帰分析も実施。		

交絡因子の調整

児の年齢、性別、体重、病歴（怪我、髄膜炎）、栄養状態（食事回数）、母親の教育レベル、社会経済要因（人種、住居、上下水道、兄弟数、ヘルスケアへのアクセス（出産場所）、妊娠中の喫煙及び飲酒について重回帰分析した。児の年齢、性別を全ての神経行動指標について、児の体重を血圧について補正した。児の病歴、栄養状態、母親の教育レベルは必要な神経行動指標について補正を行った。

概 要

<背景・目的>

エクアドルでは花栽培産業が盛んで、出生前農薬暴露による児の神経障害が懸念されている。発達過程の中枢神経系は毒性に対する感受性が特に強く、発育障害などがその影響を増強する可能性があることから、発育障害児の多い地域の学童について出生前農薬暴露による影響を調べた。

<結果及び考察>

身体検査結果は出生前農薬暴露群と対照群で変わらず、収縮期血圧のみ出生前農薬暴露群が対照群に比べて有意に高かった。神経行動については、出生前農薬暴露群で視空間機能についての Stanford-Binet Copying 検査のスコアが有意に低く、このスコアは発育障害（Height-for-Age の z スコアが -2SD 以下）の児でも有意に低かった。同様の結果は、Stanford-Binet Copying スコアについての重回帰分析（交絡因子補正後）でも認められた。現在の農薬暴露（尿中代謝物に基づき判断）は出生前の農薬暴露と関連せず（現在の尿中有機リン系代謝物濃度は出生前農薬暴露された児より暴露なしの児の方が僅かに高い）、有意に見られた影響は視覚・聴覚刺激に対する反応時間の増加のみであった。

以上より、出生前農薬暴露は血圧の上昇と関連した。また、視空間機能低下は出生前農薬暴露児及び発育障害児で認められたが、現在の農薬暴露児では見られず、出生前の農薬暴露による影響は長く残り、発育障害による影響と類似するが、出生後の暴露影響とは異なることが示唆された。

<本研究の限界>

本研究は、母親への聞き取り調査のみに基づき出生前暴露を有無の二択で分けており、出生後暴露の程度、期間が不明であるため暴露の misclassification の可能性がある。また、用量・反応関係や農薬の暴露により影響を受ける時期の情報を欠いており、用いた検査法は小さな影響を見逃す可能性がある等の限界がある。

備 考

この文献の後(2010)に出された本試験(疫-17)では、同じ手法での検出限界について $\mu\text{g/L}$ ではなく ng/L となっており、どちらが正しいか不明。

		文献 No.	疫-14
文献題名 (和訳)	Age related effects of pesticide exposure on neurobehavioral performance of adolescent farm workers in Brazil. (農薬暴露がブラジルの農場で働く青少年の神経行動機能に及ぼす年齢に係した影響)		
著者名	David A. Eckerman, Lincoln S. Gimenes, Rosane Curi de Souza, Patricia Regim Lopes Galvão, Paula N. Sarcinelli, Juliana R. Chrisman		
出典	Neurotoxicology and Teratology. 29; 164-175		
出版年	2007 年		
農薬系統	—	農薬名 (CAS 番号)	—
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	農薬暴露に関係する 35 の質問への答えに基づく暴露指標: インタビュー調査結果から計算したスコア(最大 86)に仕事での 1 日当たり農薬取扱い時間(最大 8 時間)、勤務年数(最年長者は 18 歳)を加えたものを総スコアとした	測定方法	インタビュー調査: 現在及び過去の職業歴、作業の種類や頻度、農薬取扱時間、最後の農薬暴露からの時間、住居が農場と同地域にあるか、販売されている作物を食べるかどうか、推奨された方法で農薬を使用しているか、農薬使用時に用いる個人保護具の種類と交換頻度、農薬使用後の手洗いや入浴の有無
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	横断研究	エンドポイント	神経行動機能: BARSの9試験(持続処理課題(CPT)、見本合わせ(MTS)、数唱(DST)、Progressive Ratio (PRT)、反応時間(RTT)、選択的注意(SAT)、連続数字学習(SDL)、Symbol-Digit (SDT)、Tapping)における16項目 ※検査対象は10~18歳(平均年齢は13.9歳(男)、14.5歳(女))
実施時期及び国・地域	2001 年 6 月 ブラジル、リオデジャネイロ州、Nova Friburgo 郡	調査対象 (年齢・性別、人数等)	10~18 歳の青少年: ・田舎に居住する特別農業学校(1週間ごとに通学、家での農作業を交

統計解析	多重線形回帰分析における z-スコア(標準化回帰係数)。	互に行う)の生徒 38人(女性 20人、男性 18人) ・同地域の都市に居住する 28人(女性 10人、男性 18人)
------	------------------------------	--

交絡因子の調整

なし。ただし、調査対象を選択する際、年齢、性別、学校のレベルのマッチングを考慮した。

概 要

<背景・目的>

農薬暴露による児への神経行動学的影響が報告されていることから、10~18歳の田舎及び都市の青少年合計 66人について、農薬暴露と神経行動機能との関係を調べた。

<結果及び考察>

農薬暴露指標と神経行動に係る 16指標との関係を多重線形回帰解析し、結果を、非暴露の 10-11歳女子をベースとした z-スコアで表した。z-スコアが±0.94以上 (p<0.167相当)を「影響の可能性あり」、±1.27以上(p<0.10相当)を「影響が示唆される」、±1.65以上(p<0.05相当)を「強い影響」と定義した。農薬暴露による影響を 10-11歳の女子と男子を合わせて解析した結果、16の神経行動指標のうち、5指標 (Tapping3 指標、SAT、RT) で、暴露による「強い負の影響」あるいは「負の影響が示唆される」と判定されたが、12-13歳群では Tapping の 1項目で暴露による「負の影響が示唆される」と判定されたのみで、14歳以上群ではこれらに判定される項目はなかった。別途、年齢、性別と神経行動機能との相関を解析した結果、女子では年齢の増加と多くの神経行動指標との間に正の相関が見られたが、「強い影響」や「影響を示唆する」指標はなかった。男子では、特に若年齢群で多くの神経行動指標に負の相関が示されたが、「強い影響」や「影響を示唆する」ものはなく、12-13歳群と 16歳以上群で「負の影響の可能性」が MTS において見られたのみであった。これらの結果から著者らは、神経行動機能との関連は年齢や性別よりも農薬暴露で強く、農薬暴露による影響は若い被験者 (10-11歳) で大きいようであると結論している。今後、さらなる研究が必要である。

<本研究の限界>

本研究は被験者数が少なく、暴露の指標に基づく暴露量推定の妥当性確認が必要であり、交絡因子の調整がなされていない等の限界がある。

備 考

		文献 No.	疫-15
文献題名 (和訳)	The effects of organophosphate pesticide exposure on Hispanic children's cognitive and behavioral functioning. (ヒスパニック系の子供の認知及び行動機能への有機リン系農薬暴露の影響)		
著者名	Patricia Sa'nchez Lizardi, Mary Kay O'Rourke, and Richard J. Morris		
出典	Journal of Pediatric Psychology. 33(1); 91-101		
出版年	2008 年		
農薬系統	有機リン(OP)系	農薬名 (CAS 番号)	—
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	尿中 OP 代謝物(6 種)濃度合計; DMP、DMTP、DMDTP、DEP、DETP、DEDTP	測定方法	GC-FPD
暴露濃度	DMP 平均濃度(n=48); 65.5 µg/L	検出限界	25 µg/L
研究デザイン			
研究手法	横断研究	エンドポイント	子供、親、教師への聞き取り調査; ・認知機能: WISC-III、CMS、WCST、TMTA & TMTB による。(大人の集団研究で使用されている試験) ・行動機能: CBCL/4-18(教師報告形式)による。 ※いずれも平均年齢 7 歳の児を検査
実施時期及び国・地域	2002 年 米国、南アリゾナ	調査対象 (年齢・性別、人数等)	ヒスパニック系男女 48 人:平均年齢 7 歳(子供農薬調査を 1998~2000 年に実施した際 2~6 歳であった同一の 48 人を対象)
統計解析	— 有意水準; $p < 0.05$		
交絡因子の調整			
—			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>OP 暴露が農村の子供に与える影響についての情報は少ない。農村のヒスパニック系の子供の認知及び行動機能に与える影響を検討した。</p> <p>-----</p> <p><結果及び考察></p> <p>子供農薬調査における尿中 OP 代謝物濃度分析結果から、暴露群 25 人、非暴露群 23 人の計</p>			

48人を対象としたが、本研究における認知機能、行動機能調査時の尿中 OP 代謝物濃度分析では、48人全てから OP 代謝物が検出された。48人中2人の OP 代謝物濃度が他の人に比較して有意に高かった(暴露群1名; 519 µg/L、非暴露群1名; 850 µg/L)。この2人を除くと、暴露群の尿中 OP 代謝物濃度(平均 110 µg/L)は非暴露群(平均 49 µg/L)より有意に高く、子供農薬調査での暴露群は本検討時点でも非暴露群より有意に高濃度であることが示唆された。

親、教師への聞き取り調査の結果は、暴露群と非暴露群で父親の教育年数に有意な差が見られたほかは殆ど同一であった。高濃度の2人を除き、認知及び行動機能指標に対する暴露の影響を比較したところ、TMTB において暴露群(284 秒)と非暴露群(204 秒)で有意な差がみられたが、他の指標では有意差はみられなかった。

本研究では48人全員から OP 代謝物が検出されたことから、新たに全員を暴露群として、代謝物濃度と認知機能の関連を解析した(行動機能は解析せず)。代謝物濃度と WCST 指標(総エラー数、固執応答数、固執エラー数、概念レベル応答、Failure to Maintain Set)の間には、有意な正相関がみられたが、WISC-III、CMS、TMTA&TMTB については有意な相関はみられなかった。しかし、尿中 OP 代謝物濃度が高い2人を除いた解析では、代謝物濃度と WCST 指標の有意な関連はみられなくなったことから、代謝物濃度と WCST 指標の関連は、尿中 OP 代謝物濃度が高い2人の影響によるものであることが示唆される。

本研究から、高濃度の OP 農薬暴露は、子供の認知機能に悪影響を及ぼすことが示唆された。子供農薬調査で非暴露と判定された子供の尿中から、本研究時点で OP 代謝物が検出された原因は不明である。今後の研究では暴露されていない真の非暴露群を対照として検討する必要がある。

<本研究の限界>

本研究は、少ない調査対象者、大人の集団研究で使用されている認知機能測定法の採用、真の非暴露群設定が困難であった等の限界はあるが、子供の認知機能への影響に関する研究において重要な情報である。

備 考

		文献 No.	疫-16
文献題名 (和訳)	Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides (ADHD と有機リン系農薬の尿中代謝物の関連性)		
著者名	Maryse F. Bouchard, David C. Bellinger, Robert O. Wright and Marc G. Weisskopf		
出典	Pediatrics. published online May 17, 2010		
出版年	2010 年		
農薬系統	有機リン系 (代謝物より判断)	農薬名 (CAS 番号)	特定の対象なし
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	児の尿中 DAP 代謝物 6 種の濃度: DMAP 分子 3 種 (dimethyl phosphate, dimethyl thiophosphate, dimethyl dithiophosphate)、DEAP 分子 3 種 (diethyl phosphate, diethyl thiophosphate, diethyl dithiophosphate)	測定方法	同位体希釈-ガスクロマトグラフ質量分析
暴露濃度	DEAPs ; 0.8~5,905 nmol/L (幾何平均 11.0 nmol/L)、 DMAPs ; 4.5~10,068 nmol/L (幾何平均 41.3 nmol/L)、 DAPs ; 6.0~10,195 nmol/L (幾何平均 68.3 nmol/L)	検出限界	検出限界値に係る記載なし。 検出限界値以下については検出限界値を $\sqrt{2}$ で除した値を割り当てた。
研究デザイン			
研究手法	横断研究	エンドポイント	母親または保育者への DISC-IV を用いた聞き取り調査による ADHD の診断基準(注意欠陥型、衝動-多動型、混合型)への該当の有無(8~15 歳齢)。
実施時期及び国・地域	2000~2004 年、米国	調査対象 (年齢・性別、人数等)	NHANES において 2000~2004 年に ADHD に関する評価を受けた 8~15 歳の児(保育器使用の
統計解析	ロジスティック回帰分析; 尿中 DAP 代謝物濃度は自		

	然対数値を使用。OR、 95%CIを算出。 有意差; p<0.05	早産児、低出生体重児等は除 外)1,139人。内、119人(12.1%) がADHDの基準に該当。
--	---	---

交絡因子の調整

性別、年齢、人種/民族、PIR、絶食期間、尿中クレアチニン濃度(対数変換値)で補正。

概 要

<背景・目的>

有機リン剤への暴露は、行動障害、認識機能の低下のような神経発達への有害影響と関連付けられてきたが、高濃度暴露群に関する調査が主流であり、児に対する平均的な水準での暴露について言及した調査はなかった。このため、児を対象に、マラチオン、クロルピリホス等の有機リン系農薬の代謝物であり、有機リン剤暴露のマーカーとされているDAPの尿中濃度とADHDの関連性を調査した。

<結果及び考察>

尿中のDAP、特にDMAPの濃度が高い児ほどADHDと診断される傾向が見られた。DMAP濃度が10倍高い児におけるADHDのORは1.55(95%CI; 1.14-2.10)で有意に高かった。DMAP代謝物の代表例であるdimethyl thiophosphateが中央値を超えて検出された児(366人)では、検出限界以下の児(407人)に比べ、ADHDと診断された割合が約2倍であった(ORは1.93(95%CI; 1.23-3.02))。

以上より、米国の児において一般的な暴露量で、有機リン系農薬によりADHDを発現する可能性があることが示唆された。しかし、因果関係の有無の決定には、更なる調査が必要である。

<本研究の限界>

今回の調査は一時点の尿中濃度のみを用いて評価したものであり、また、尿中のDAP濃度は、環境中に存在する有機リン系剤の加水分解及び光分解産物への直接暴露が影響していることも考えられる。

備 考

		文献 No.	疫-17
文献題名 (和訳)	Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides (出生前に農薬暴露された学童における神経行動障害と血圧上昇)		
著者名	Raul Harari, Jordi Julvez, Katsuyuki Murata, Dana Barr, David C. Bellinger, Frodi Debes, and Philippe Grandjean		
出典	Environmental Health Perspectives. 118; 890-896		
出版年	2010年		
農薬系統	特定せず (有機リン系)	農薬名 (CAS番号)	特定せず (尿中代謝物を測定)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	現在の暴露： ・赤血球 AChE 活性 ・尿中有機リン系代謝物濃度；DMAP 代謝物 3 種 (dimethyl phosphate, dimethyl thiophosphate, dimethyl dithiophosphate)、DEAP 代謝物 3 種 (diethyl phosphate, diethyl thiophosphate, diethyl dithiophosphate) 出生前暴露：母親の妊娠中の農薬暴露可能性	測定方法	・AChE 活性；EQM リサーチ社の装置、試薬を使用 ・尿中の農薬代謝物濃度；GC-MS (同位体希釈較正、クレアチニン補正) ・母親への職業歴等に関する聞き取りによるアンケート調査
暴露濃度	記載なし	検出限界	dimethyl phosphate、dimethyl thiophosphate は 0.3 ng/L、その他の代謝物は 0.1 ng/L
研究デザイン			
研究手法	横断研究 (後向きコホート研究)	エンドポイント	・身体検査：身長・体重 (BMI、PI)、血圧、血液 (指から採血) ・神経生理学的検査：視覚及び聴覚誘発電位、聴力、心拍数 ・神経心理学的検査：finger tapping 試験及び Santa Ana ペグボード試験における運動速度と運動協調性、K-CPT での注意力、Stanford-Binet Copying 検査での視空間機能と記憶、Raven の色彩マトリックス検査における一般的知識、WISC-R 及び Stanford-Binet Memory for Sentences and

			Digit String 検査における短期聴覚記憶 ※年齢中央値が 7.1 歳の児(9 歳以下)を検査。
実施時期及び国・地域	実施時期:記載なし エクアドル、Tabacundo		
統計解析	パラメトリック検定。 多変量モデル；線形回帰分析、ロジスティック回帰分析(二項分布モデルも利用)。 Stanford-Binet Copying 検査結果の解析ではパイロット試験(疫-13)の対象 69 人のデータも加えて解析。 有意水準； $p \leq 0.05$	調査対象 (年齢・性別、人数等)	調査対象地域の公立小学校(3 学年制)の 1、2 学年の児童 81 人(6~8 歳)。 ・出生前暴露；暴露あり(妊娠中に母親から)35 人、間接暴露あり(妊娠中に父親から)23 人、暴露なし 26 人。 ・現在の暴露；暴露あり 22 人、暴露なし 59 人。

交絡因子の調整

児の年齢、学年、性別、BMI、病歴(怪我、髄膜炎、心的外傷)、血中 Ht 値、学校での留年、栄養状態(食事回数)、両親の教育レベル、社会人口学的要因(人種、住居、上下水道、兄弟数、婚姻関係の有無、ヘルスケアへのアクセス(出産場所)等)、妊娠中の喫煙及び飲酒について分析。児の年齢、学年、性別を全ての指標について、児の BMI を血圧について補正した。また、児の栄養状態、発育障害、血中 Ht 値、学年や学校での留年、両親の教育レベル、住居、上水道、父親の就業等を神経心理学的検査結果について補正した。

概 要

<背景・目的>

パイロット試験(疫-13)で、出生前農薬暴露された学童の血圧、視空間処理に対する影響が示唆されたため、同地域の学童に対する神経行動影響をより詳細に調査した。

<結果及び考察>

交絡因子を補正した結果、出生前農薬暴露(母親を介して)された学童の運動速度(finger tapping)、運動協調性(Santa Ana ペグボード試験)、視空間機能及び視覚記憶(Stanford-Binet Copying 検査)が有意に低いスコアを示し、これらは 1.5~2 年の発達遅延に相当した。視覚記憶は出生前に農薬に間接暴露(父親を介し)された学童でも有意に影響された。また、Stanford-Binet Copying 検査についてパイロット試験のデータを加えて分析したところ、同様の結果がより強く見られた。身体の見所としては出生前農薬暴露群で収縮期血圧の上昇(3.6 mmHg)、BMI の減少(1.1 kg/m²)が有意に観察された。

本研究から、母親に有害な健康影響を生じないレベルの農薬への出生前暴露は児の脳の発達に持続的な有害影響を起こす可能性があり、その影響は父親を介した出生前の間接暴露や出生後暴露よりも強いことが示唆された。

<本研究の限界>

本研究は、用量-反応関係や農薬の暴露により影響を受ける時期の情報を欠いている。また、家庭での農薬使用等による(暴露の)misclassificationの可能性が多少ある。その他、通学していない児が対象から外れる等の選択バイアスの問題や、サンプルサイズが小さい等の限界がある。

備 考

2006 年のパイロット試験(疫-13)では、同じ手法での検出限界について ng/L ではなく $\mu\text{g/L}$ となっており、どちらが正しいか不明。また、Stanford-Binet Copying 検査結果の解析でパイロット試験から加えた人数は 69 人とされているが、パイロット試験では 72 人と記載されている。

		文献 No.	疫-18
文献題名 (和訳)	Neurobehavioral performance in preschool children from agricultural and non-agricultural communities in Oregon and North Carolina. (オレゴン及びノースカロライナにおける農業及び非農業地域の未就学児の神経行動学的成績)		
著者名	Diane S. Rohlman, Thomas A. Arcury, Sara A. Quandt, Michael Lasarev, Joan Rothlein, Rachelle Travers, Alys Tamulinas, Jennifer Scherer, Lulie Early, Antonio Marin, Jacki Phillips, Linda McCauley		
出典	Neuro Toxicology. 26 ; 589-598		
出版年	2005 年		
農薬系統	Introduction において、農業地域のハウスダストには有機リン系農薬(ダイアジノン、クロルピリホス)が多く、その他にマラチオンやホスメットが検出されていることが述べられているので、有機リン系農薬を念頭においていると思われる。	農薬名 (CAS 番号)	—
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	—	測定方法	居住地域及び職業から判断: ・オレゴン州; 農業地域は Hood River 郡 (Portland から東に 70 マイル)、非農業地域は Lincoln 郡 (Portland から 100 マイル離れた沿岸地域。家族は観光業、レストランに勤務) ・ノースカロライナ州; 農業地域は Johnston、Harnett (東部)、Sapson の 3 郡、非農業地域は Wilkes 郡 (西部。家族は鶏肉加工工場、製材所、レストランに勤務)
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	後向きコホート研究	エンドポイント	・BARS の神経行動に係る 5 試験: 記憶と注意力(数唱#)、反応速度と協調運動 (finger tapping# ^②)、視覚記憶(見本合わせ# ^②)、注意力 (continuous performance)、分割的注意力 (divided attention)

			<ul style="list-style-type: none"> ・記憶の思い起こしと認識記憶 (object memory^{#④}) ・器用さ (Purdue pegboard^{#③}) ・手と眼の協調 (visual motor integration[#]) <p>※約 4 週間を挟み 2 回の実施で全試験を完了。[#]印は 2 回目の検査でも実施した試験を指し、印の後の丸囲み数字は複数ある試験項目の数 (計 13 項目) を示す。 ※48~71ヶ月齢児で検査。</p>
実施時期及び国・地域	米国 2002 年 (オレゴン州)、2003 年 (ノースカロライナ州)	調査対象 (年齢・性別、人数等)	<p>米国に移住したラテン系の両親から生まれた、48~71 ヶ月齢の児。農業地域からの児は両親の何れかが試験時に農業に従事しているもの、非農業地域からの児は前年に両親が農業に従事していないものを対象とした。</p> <p>オレゴン： 農業従事者の児 20 人、非農業従事者の児 14 人、ノースカロライナ： 農業従事者の児 23 人、非農業従事者の児 21 人</p>
統計解析	多重回帰分析		
交絡因子の調整			
居住地域、児の性別、年齢、母親の教育程度について多重回帰分析により補正した。			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>ハウスダスト中の有機リン (OP) 系農薬の濃度は非農業従事者よりも農業従事者の住居で高く、また、農地に近い方がハウスダスト中の農薬濃度が高いことや、農薬が使用される農地に近い住民の農業従事者の児の農薬暴露に対するリスクが一般集団よりも高いことが報告されている。しかし、OP 系農薬の児に対する影響に関する研究はほとんどないので、今回農業従事者及び非農業従事者の児について神経行動能を比較した。</p>			
<p><結果及び考察></p> <p>オレゴン州及びノースカロライナ州の非農業従事者及び農業従事者の児間で 2 回目に検査した 13 の神経行動試験項目のうち 11 項目に有意差はみられなかったが、オレゴンの農業従事者の男児で finger tapping 試験における反応速度の低下 ($t(60) = -2.08$、片側 P 値 = 0.02)、及びノースカロライナ州の農業従事者の男児で match-to-sample 試験において反応潜時 (response latency) の延長 ($t(51) = 2.47$、片側 P 値 = 0.01) が有意に見られた。</p> <p>本研究から、農業従事者の児は、非農業従事者の児に比べて刺激に対する反応速度や視覚記憶に若干の障害が見られることが示唆された。今後、低用量の OP 系農薬暴露が農業従事者の児の刺激に対する反応速度や視覚記憶に影響するかどうかをさらに検討する必要がある。</p>			
<p><本研究の限界></p> <p>本研究においては、テストが難しく一定数の児が最後まで完了できなかった continuous performance 試験、divided attention 試験を解析対象から除外したことが結果に影響した可能性がある。また、本研究では農業従事者は家に持ち込む農薬による暴露リスクが高いと仮定してそ</p>			

の児と非農業従事者児における影響を比較したが、たとえ暴露が生じたとしても学童期や成人まで障害が続くかどうかは不明であり、また、農業地域かどうかに関わらず家庭内で使用される OP 系殺虫剤により、グループ間の差異は減じられる可能性がある。

備 考

		文献 No.	疫-19
文献題名 (和訳)	Motor inhibition and learning impairments in school-aged children following exposure to organophosphate pesticides in infancy. (幼年期に有機リン系農薬に暴露した学童の運動抑制及び学習障害)		
著者名	Ora Kofman, Andrea Berger, Ali Massarwa, Alon Friedman, Abed Abu Jaffar		
出典	Pediatric Research. 60(1); 88-92		
出版年	2006年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	—
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	—	測定方法	—
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	後向きコホート研究	エンドポイント	<ul style="list-style-type: none"> ・長期言語記憶: NEPSY (15 単語の再現、再現の遅れ、認識記憶) ・運動制御: NEPSY (Statue テスト、Knock Tap テスト) ・作業記憶及び注意持続時間: 数唱テスト、Corsi Blocks テスト ※全テストを心理学者が実施 ※児の平均年齢は 8.91~10.3 歳
実施時期及び国・地域	実施時期不明。 イスラエル Negev region	調査対象 (年齢・性別、人数等)	3 才前に急性中毒で対象病院に入院経験があり、現在は普通の学校に通うアラビア語(母国語)を話す6-12 才のベドウィン 26 人(OP 暴露; 9 人、ケロシン暴露; 17 人)
統計解析	ANCOVA(共分散分析) 有意水準; $p < 0.05$ (記憶の分析では、ボンフェローニ検定 $\alpha : 0.017$ を使用)		
交絡因子の調整			
心理学者による両親の聞き取り調査(児の投薬治療、慢性疾病、中毒以後の入院、学校での留年、トラブル、品行問題、趣味、学習と関連しない読書、一般振舞い等)を実施。年齢を共変量として使用した。			

概 要

<背景・目的>

大脳皮質の機能、発達におけるAChEの重要な役割にもかかわらず、幼児期早期のコリン作動性の神経系破壊の長期的後遺症に関する長期研究はヒトでは実施されていない。このことから、幼児期に有機リン系農薬暴露で入院したことがある健康な学童の神経心理学的評価を、対象地域で児の一般的な家庭内中毒物質であるクロシン暴露の学童とともに実施した。

<結果及び考察>

OP 暴露群(3 才前に OP 急性中毒の子ども)と年齢及び性別をマッチングさせ、クロシン暴露群、非暴露群(OPあるいはクロシン)を設定した。

Statue テストでは、OP 暴露群の運動制御スコアは OP 非暴露群より有意($p<0.05$)に低い値であった。言語記憶テストでは、OP 暴露群及びクロシン暴露群ともに、学習速度が各非暴露群に比べて遅かったが、記憶再現の遅れや認識記憶への影響は見られなかった。また、OP 暴露による児の作業記憶、注意持続時間への影響は認められなかった。

本研究の結果から、現在健康で普通の学校に通っている児であっても、幼児期に農薬の急性中毒(9 人中 4 人が意識混濁あるいは昏迷症状)に罹患した児では影響がみられ、OP 暴露された児は運動抑制障害を示し、また、OP 暴露あるいはクロシン暴露された児は言語学習の取得段階における障害を示すことが示唆された。

<本研究の限界>

本研究の限界は、比較的少ないサンプル数及び試験者が児の暴露を知っていた点にある(ただし、結果への影響は、対照群を同じ地域の友人や親類の児から選んだことにより軽減されたものと考えられる)。

備 考

		文献 No.	疫-20
文献題名 (和訳)	Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 Years of life among inner-city children (中心市街地の子供の生後三年間における神経発達に出生前クロルピリホス暴露が及ぼす影響)		
著者名	Virginia A.Rauh, Robin Garfinkel, Federica P. Perera, Howard F. Andrews, Lori Hoepner, Dana B.Barr, Ralph Whitehead, Deliang Tang and Robin W. Whyatt		
出典	Pediatrics. 118; e1845-e1859		
出版年	2006年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	クロルピリホス
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	臍帯血中クロルピリホス濃度	測定方法	固相抽出、GC-HR-MS
暴露濃度	低暴露; ≤6.17 pg/g 高暴露; >6.17 -63 pg/g	検出限界	0.5 - 1 pg/g (検出限界以下; 検出限界値の半数を割り当て)
研究デザイン			
研究手法	後向きコホート研究	エンドポイント	認知・精神運動発達: BSID-II における PDI、MDI (1、2、3歳 齢) 行動障害: 母親による CBCL 報 告 (3歳 齢)
実施時期及 び国・地域	1998~2005年、 米国 ニューヨーク市	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	児: 1998~2002年3月に調査 対象の母親から出生し、本報告時 点で3歳に達して暴露及び影響 の調査が可能であった254人(低 暴露群; 204人、高暴露群; 50 人)。 母親: 18~35歳の非喫煙者(自 己申告)で糖尿病、高血圧、HIV 感染、薬物乱用歴が無く当地に1 年以上居住した黒人又はドミニカ 人のうち3年間追跡できた536 人。
統計解析	多変量線形回帰分析(連続 値)、 ロジスティック回帰分析(カ テゴリ値)。 有意水準; $p < 0.05$		

交絡因子の調整

出生前 ETS 暴露(血中コチニン濃度に裏付けられた自己申告)、母親の IQ・学歴、人種、児の性別、出生時の妊娠週数、家庭環境の質を補正。他に、出生時の体重・身長、子宮内鉛濃度との関連についても解析。

概 要

<背景・目的>

家庭用殺虫剤の消費量の多い人口密集地の児について、代表的な殺虫剤クロルピリホスが神経発達と行動に及ぼす影響を検討。

<結果及び考察>

クロルピリホスの高暴露群(3歳齢)は低暴露群に比し PDI、MDI の値が有意に低く(低暴露群に比べ 6.5、3.3 ポイント低い)、精神運動発達遅延(判断基準: PDI 値 85 以下)の OR は 4.9 倍(95%CI; 1.78-13.72)、精神発達遅延(判断基準: MDI 値 85 以下)の OR は 2.4 倍(95%CI; 1.12-5.08)であった(1 歳齢、2 歳齢ではこれらの影響に有意差なし)。また、高暴露群(3歳齢)は低暴露群に比し行動障害を有する割合が有意に高く、注意障害の OR が 11.26 倍(95%CI; 1.79-70.99)、ADHD 問題行動の OR が 6.5 倍(95%CI; 1.09-38.69)であった。

以上より、出生前に高用量のクロルピリホス暴露を受けた児では 3 歳までに低用量暴露の児に比べて精神発達遅延が有意に多く見られ、ADHD 問題行動等を生じやすく、これらの認知、精神運動発達への影響は時とともに増加することが示された。今後、この試験における集団を含むより大規模なコホートにおいて継続的に観察、研究する必要性がある。

<本研究の限界>

本研究は、暴露群を臍帯血濃度が低い群、高い群に二分して影響を評価したため用量反応関係の評価ができないこと、発達試験の感度や妥当性の限界、小さなサンプルサイズ(行動障害で顕著)、生後初期におけるクロルピリホスや鉛に対する暴露情報の欠如等の問題がある。

備 考

		文献 No.	疫-21
文献題名 (和訳)	Neurobehavioral development in children with potential exposure to pesticides. (農薬に暴露された可能性のある子供の神経行動発達)		
著者名	Alexis J. Handal, Betsy Lozoff, Jaime Breilh, and Siobán D. Harlow		
出典	Epidemiology. 18; 312-320		
出版年	2007年		
農薬系統	特定できない (切花産業で最も頻繁に使用される農薬系統は有機リン系、カーバメート系、ジチオカーバメート系との記載あり)	農薬名 (CAS 番号)	特定できない
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	測定なし	測定方法	母親に対するアンケート調査: ・地域及び家庭の要因; 家~切花農園の距離(≤200mか)、家庭菜園作物への農薬使用、家での殺虫剤使用、切花農園のプラスチック製品/木材(汚染可能性あり)の家での使用 ・両親の職業要因; 過去6年間又は妊娠中の母親の切花産業での勤務、両親の現在の仕事状況 ・児の活動; 家~切花農園の距離(≤200mか)、屋外で遊ぶ時間(≥5時間/日か)、灌漑用水で遊ぶか
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	後向きコホート研究 (EcoSalud プロジェクトの予備試験)	エンドポイント	・ASQ(発達特性5領域をカバーする19項目の情報を、試験者が家庭訪問して児の行動から直接的に得てスコアづけ。直接情報が得られない項目のみ母親への質問により調査): 24~61ヶ月齢児の伝達能力、微細運動能力、粗大運動能力、問題解決能力、個人的-社会的能力 ・VMI検査: 視覚-運動統合能(48~61ヶ月齢の児のみ)

			・身体検査：身長・体重、頭囲、 血中 Hb 濃度
実施時期及び国・地域	2003～2004年 (EcoSalud プロジェクトは2001年 ～)。 エクアドル、Cayambe- Tabacundo の3地域	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	・母親：対象地域に1年以上居 住し、3～61ヵ月齢の児がいる 219人。 ・児：対象の母親の24～61ヵ 月齢の児142人(うち、48～61 ヵ月齢は57人)
統計解析	・分散分析 (ANOVA) 及び t-検定 ・多変量線形回帰分析		

交絡因子の調整

児の養育環境 (デイケアセンターへの通所、家庭での成長促進刺激の種類と頻度)、成長不良 (Height-for-Age の z スコアが $-2SD$ 以下)、貧血、過去3ヶ月の感染症罹患、社会人口学的特性 (母親の年齢、人種と母国語、婚姻状況、両親の教育レベル、収入、住居の構造) 等について補正。

概 要

<背景・目的>

エクアドルでは切花産業が主要な輸出産業の一つで、農薬汚染による影響が懸念されている。特に児のリスクが高いと考えられる (身体、行動要因から) ので、本試験は農薬暴露と児の神経行動の発達との関連を調べた。

<結果及び考察>

屋外で遊ぶ時間が長い (≥ 5 時間/日) 児 (92 人) では粗大運動及び微細運動能力、問題解決能力が低かった。灌漑用水でよく遊ぶ児 (69 人) では微細運動能力低下 (8%減少; 95%CI = $-9.3 \sim -0.5$)、問題解決能力低下 (7%減少; 95%CI = $-8.4 \sim -0.4$)、視覚・運動統合能低下 (3%減少; 95%CI = $-12.0 \sim 1.1$) が見られた。母親が現在、切花産業で働いている児は ASQ の5項目全てが高かった。

本研究から、農薬に暴露されるリスクがある要因として、特に灌漑用水との接触が児の発達に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。しかし、暴露リスク要因と社会的特性とは複雑に関連しており、切花産業での母親の労働は児の暴露リスクにつながる一方、経済的利益により児の健康が間接的に増進される可能性があるため、今後、産業暴露が児の発達に及ぼす影響を調べる際は、農薬暴露や環境汚染によって生じる可能性がある有害性と、経済的利益による健康増進の可能性の両方の側面を考慮する必要がある。将来の研究では、汚染農薬の種類やレベルを明確にするための灌漑用水や堆積物の継続サンプリング、農薬暴露のバイオマーカーの使用や環境測定を追加、アンデス系住民や同様の文化を持つ集団での神経行動発達試験法の妥当性検証等が必要である。

<本研究の限界>

本研究は、農薬暴露量を直接的に測定しておらず、家庭内での農薬使用等の他の暴露要因を見落とした可能性がある。また、アメリカ人については大規模かつ多文化の集団で妥当性が検証されているがアンデス系住民の評価に適していることを検証されていない試験法を用いて児の発達を評価したという限界がある。

備 考

		文献 No.	疫-22
文献題名 (和訳)	Effect of community of residence on neurobehavioral development in infants and young children in a flower-growing region of Ecuador. (エクアドルの花栽培地域の幼児と子供における神経行動発達に居住環境が及ぼす影響)		
著者名	Alexis J. Handal, Betsy Lozoff, Jaime Breilh, and Siobán D. Harlow		
出典	Environmental Health Perspectives. 115; 128-133		
出版年	2007年		
農薬系統	特定できない (主に有機リン系、カーバメート系)	農薬名 (CAS 番号)	特定できない
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	測定なし	測定方法	居住地域の特徴から判断。 ・高暴露地域 (A, B) : 海拔が低く、大きな花農園が近くにあり、切花の温室の近傍に住居がある。飲み水を直接入手しにくく、食物は地元のマーケットで購入。若い人の多くが花産業で働いており、女性が家庭外で働くことが多い。花農園から家への作業着の持ち込みは無いが、灌漑用水路や水系の汚染から児が暴露される可能性がある。 ・低暴露地域 (C) : 海拔が高く、住居が切花の温室から離れた所にある。山からの水により飲み水を直接入手でき、食物は主に地元で栽培されたもの。花農園で働く人が少なく(約 20%)、女性は家庭内で耕作や牧畜の労働をすることが多い。
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	後向きコホート研究	エンドポイント	・ASQ : 児の伝達能力、微細運動能力、粗大運動能力、問題解決能力、個人的・社会的能力

			※3～61 ヶ月齢児を検査(3～23 ヶ月齢、24～61 ヶ月齢に層化)
実施時期及び国・地域	実施時期の記載なし (EcoSalud プロジェクトは2001年～)。 エクアドル、Cayambe-Tabacundo の3地域	調査対象 (年齢・性別、人数等)	・母親：対象地域に1年以上居住し、3～61 ヶ月齢の児がいる219人 ・児：対象の母親の児(3～61 ヶ月齢)283人。 高暴露地域154人、低暴露地域129人。 兄弟姉妹を除くと、3～23 ヶ月齢121人、24～61 ヶ月齢142人。
統計解析	・t-検定 ・回帰分析 ・有意水準； $p \leq 0.05$		

交絡因子の調整

児の成長不良(Height-for-Age の z スコアが-2SD 以下)、貧血、出生時体重、成長促進刺激(子供ケアセンターへの通所、家庭で母親が最近3日間に行った活動刺激の種類と頻度)、家庭環境(夫やその他の家族員との関係)、社会経済的特性(母親の年齢、人種と母国語、婚姻状況、両親の教育レベル、収入、住居の構造、社会的地位)等について補正。

概 要

<背景・目的>

有機リン系、カーバメート系農薬が大量に使用されている切花農園周辺を高暴露地域、遠隔部を低暴露地域とし、両地域における児の神経発達を比較した。

<結果及び考察>

3～23 ヶ月齢の高暴露地域の児は ASQ の全項目で発達遅延を示し、低暴露地域の児と比べて粗大運動能力($p=0.002$)、微細運動能力 ($p=0.06$)、個人的-社会的能力 ($p=0.02$) が有意に低く、成長不良が見られた児の粗大運動能力はさらに低かった ($p < 0.001$)。

24～61 ヶ月齢の高暴露地域の児は、低暴露地域の児と比べて粗大運動能力が有意($p=0.06$)に低かったが、その他は ASQ の1項目で軽度の遅延が見られたのみであった。

以上から、居住地域の違いは児の神経発達に影響を及ぼし、その影響は成長不良の児で大きいことが示された。発達遅延の有力な予測因子である低出生体重との関連については、回答無しが多かったため本研究では解析できなかったが、今後、検討が必要と思われる。

<本研究の限界>

本研究は、農薬暴露量を直接的に測定しておらず、農薬使用量等が不明であり、暴露の misclassification の可能性がある。また ASQ は、一部の項目が母親の思い起こしに基づく間接的な評価であり、アンデス系住民の評価に適していることを検証されておらず、軽微な影響を見落とす可能性がある等の限界がある。さらに、本研究では年齢を2群で評価したが、1歳毎に評価することが望ましい。

備 考

		文献 No.	疫-23
文献題名 (和訳)	Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. (カリフォルニア中央峡谷における農薬散布地近傍の母親の居住と子供の自閉症スペクトラム障害)		
著者名	Eric M. Roberts, Paul B. English, Judith K. Grether, Gayle C. Windham, Lucia Somberg, and Craig Wolff		
出典	Environmental Health Perspectives. 115(10); 1482-1489		
出版年	2007 年		
農薬系統	特定せず (事後分析は有機塩素系について実施)	農薬名 (CAS 番号)	農薬 19 種 (Bifenthrin 、 Chlorpyrifos 等)、農薬群 10 系統 (コリンエステラーゼ阻害剤、有機塩素系、有機リン系等) ※農薬使用データから、地域の懸念 (使用量や偶発的暴露の可能性による) 及び農薬の作用 (毒性や物性に基づく) を考慮して選定
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	農薬使用データを圃場データと組み合わせ、母親の居住地、妊娠後の期間と照合して推算された特定の妊娠時期における農薬量 (詳細は「測定方法」に記載)	測定方法	カリフォルニア農薬規制局の農薬使用データ(1995~1998 年)をカリフォルニア水資源局の土地利用調査の圃場データと組み合わせ、使用圃場、使用量、使用時期を推定。 児の出生記録、母親の最終月経から母親の居住地及び妊娠後の時期を確認し、農薬使用の圃場、時期と比較して母親の居住地から 250、500、750、1000m 以内に妊娠後の特定の時期(備考参照)に存在していた農薬量を推算(圃場における農薬の分布は均一と仮定)。
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	後向きコホート研究 (症例-対照研究)	エンドポイント	自閉症スペクトラム障害(ASD)罹患: カリフォルニア州 DDS の地域センターにおいて自閉症の支援サービスを受けた、又は client

			development evaluation reports (CDER)に自閉症の診断コードが記録されたもの(年齢により限定せず)。
実施時期及び国・地域	1996年1月1日～1998年12月31日。 米国カリフォルニア州中央峡谷地域(Central Valley)の19の郡		左記期間中に左記の郡で出生した単胎児269,746人(37週未満出生児、2,500g未満出生児を除く)の内、住所不明の児(5.4%)及び妊娠期間と出生時体重に矛盾があった児(4.6%)を除き、母集団とした。
統計解析	① 事前分析: 条件付きロジスティック回帰モデル 有意水準: $p \leq \alpha_{adj}$ $\alpha_{adj} = 1 - (1 - \alpha)^{1/n}$ α は0.05 n は p -値のランク(1,2,...) ② 事後分析: 局所重み付け回帰(LOESS)モデル 有意水準: $p \leq 0.05$	調査対象 (年齢・性別、人数等)	症例は上述のエンドポイントに該当するASD児465人(男児; 85.2%)。対照は症例と妊娠時期が同じ母集団中の児から発生率密度サンプリングにより1症例に対して15例を選択(6,975人(男児; 51.4%))。
交絡因子の調整			
母親の人種/民族、母親の教育程度、診断を行った地域センターによる影響を補正。			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>圃場周辺の居住地では大気中に農薬が検出されることから、妊娠中の重要な期間における母親の住宅近傍での農薬使用と児のASDとの関連について検討した。</p> <p>-----</p> <p><結果及び考察></p> <p>暴露指標の項に上述した農薬のうち、4段階(ゼロを除く)に分けた暴露量の各段階に少なくとも5症例が存在する農薬と、母親の居住地からの距離(4群)、暴露時期(3群)の組み合わせ(249通り)について事前分析を行った。農薬暴露の最高4分位群とゼロ暴露群を比較した係数の p 値が0.05未満となった組み合わせが8通り存在し、その中で有機塩素農薬と中枢神経系形成期との組み合わせは、居住地からの距離によらず、係数の p 値が有意水準($p \leq \alpha_{adj}$)を満たしていた。</p> <p>事後分析として、有機塩素農薬について、居住地からの距離を500m以内とし、暴露時期(window)を8週間と仮定してその中心を受胎推定日の300日前から300日後まで移動させたところ、暴露時期を神経管閉鎖後(26日)からとした場合に最高4分位暴露群(29人)におけるASDのORが7.6(95%CI; 3.1-18.6)で最大となった。これに性別を交絡因子として加えた場合のASDのORは6.1(95%CI; 2.4-15.3)であった。また、ASDのリスクは、農薬使用量の増加に伴って高くなり、農薬使用場所と居住地との距離が離れるほど小さくなった。</p> <p>本研究では農薬使用圃場及び時期の詳細なデータを母親の居住地、妊娠時期に結びつけることにより、特定の妊娠時期における母親の農薬暴露量の評価が可能となっていることが強みである。今後、本研究の知見を、より大規模な人口集団で再確認することが必要である。</p> <p>-----</p> <p><本研究の限界></p> <p>本研究では、対象の住所変更により暴露のmisclassificationが生じている可能性がある。また、母子についての詳細な情報がなく、例えば妊娠中のビタミン摂取や母親の農業従事による農</p>			

薬への職業暴露などの交絡因子の補正は行われていない。解析の対象となったASDの例数が少ない。

備 考

最終月経を-14日としたとき、中枢神経系形成期(-7~49日)、神経管閉鎖期(-4~24日)、全妊娠期(-14日~分娩まで)

		文献 No.	疫-24
文献題名 (和訳)	Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. (妊娠中の農薬への職業暴露と乳幼児の神経行動発達)		
著者名	Alexis J. Handal, Siobán D. Harlow, Jaime Breilh, and Besty Lozoff		
出典	Epidemiology. 19(6) ; 851-859		
出版年	2008 年		
農薬系統	特定できない (切花産業での主要な農薬は有機リン系、カーバメート系、ジチオカーバメート系農薬との記載あり)	農薬名 (CAS 番号)	特定できない
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	測定なし	測定方法	母親に対する妊娠中の職業歴についてのインタビュー調査: ・家庭外労働(賃仕事)の有無 ・切花産業での労働かどうか ・職場での農薬使用の有無
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	後向きコホート研究	エンドポイント	①ASQ(発達特性 5 領域をカバーする 19 項目の情報を、試験者が家庭訪問して児の行動から直接的に得てスコアづけ。直接情報が得られない項目のみ母親への質問により調査): 3~23 ヶ月齢の児の伝達能力、微細運動能力、粗大運動能力、問題解決能力、個人的-社会的能力 ②捕捉能力(9-18 ヶ月齢の児のみ実施); pellet 試験 ③両手の協調運動能(3~23 ヶ月齢); box 試験 ④視力(9-18 ヶ月齢児のみ実施)

実施時期及び国・地域	2003～2004年(EcoSaludプロジェクトは2001年～)。 エクアドル、Cayambe-Tabacundoの3地域	調査対象 (年齢・性別、人数等)	妊娠中に労働(大半は切花産業で)した女性の児(3～23ヶ月齢) 53人と対照68人。
統計解析	多重線形回帰分析、多重ロジスティック回帰分析。		

交絡因子の調整

各エンドポイントについて以下のとおり補正¹。

- ・伝達能力；児の年齢、母親の教育レベル
- ・粗大運動能力；児の貧血、成長阻害、住宅構造、妊娠中の家庭での農薬使用
- ・微細運動能力；児の貧血、家庭での刺激、住宅構造
- ・捕捉能力；児の年齢、貧血、成長阻害、検査間の相関
- ・両手の協調運動能；児の年齢、貧血、成長阻害、家庭での刺激
- ・視力；児の貧血、妊娠中のアルコール摂取

概 要

<背景・目的>

児の神経行動発達に対する有機リン系及びカーバメート系農薬の子宮内暴露の影響に関する研究はほとんどない。エクアドルの切花産業で妊娠期間中に労働した女性から産まれた児における神経行動発達への影響について検討した。

<結果及び考察>

妊娠中に切花工場で働いた母親の児では、働かなかった母親の児と比較して、交絡因子補正後の伝達能力スコアが8%減少(95%CI; -16～0.5%)、微細運動能力スコアが13%減少(95%CI; -22～-5%)し、弱視(poorer visual acuity)のORが4.7(95%CI; 1.1～20)と高かった。

以上から、母親の妊娠中の切花工場での労働と、その児(3～23ヶ月齢)の神経発達遅延との間に関連が見られた。

<本研究の限界>

本研究では農薬暴露量を直接的に測定しておらず、間接的な暴露指標として用いた妊娠中の切花工場等での労働については、農薬への暴露以外に母親の疲労、作業ストレスが児の発達に影響する可能性が考えられる。また本試験は、サンプルサイズが小さく、アメリカ人については大規模かつ多文化の集団で妥当性が検証されているがアンデス系の田舎の住人に対する妥当性は検証されていないスクリーニング試験法を用いて児の発達が評価されたという限界もある。

備 考

¹ 問題解決能力、個人的・社会的能力については母親暴露に係る変数と関連しなかったため、回帰分析せず。

		文献 No.	疫-25
文献題名 (和訳)	Chlorpyrifos exposure and urban residential environment characteristics as determinants of early childhood neurodevelopment. (幼児期の神経発達決定因子としてのクロルピリホス暴露及び都市住環境特性)		
著者名	Gina S. Lovarsi, James W. Quinn, Virginia A. Rauh, Frederica P. Perera, Howard F. Andrews, Robin Garfinkel, Lori Hoepner, Robin Whyatt, and Andrew Rundle		
出典	American Journal of Public Health. Published online ahead of print March 18, 2010: e1-e8.		
出版年	2010 年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	クロルピリホス (2921-88-2)
暴露状況			
暴露評価の 特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	臍帯血中クロルピリホス濃度(臍帯血が得られない場合は母体血中濃度から推算)	測定方法	既報(疫-1)に記述。 同位体希釈ガスクロマトグラフ-高分解能質量分析
暴露濃度	検出濃度の最高三分位濃度: > 6.17 pg/g ※コチニン濃度が高い人を除いた 263 人の母親の 98% (臍帯血サンプルは 94%) にクロルピリホスが検出され、母体血平均濃度は 7.1 pg/g、臍帯血平均濃度は 7.6 pg/g と前報に記載されている。	検出限界	記述なし
研究デザイン			
研究手法	後向きコホート研究	エンドポイント	認知及び精神運動発達: BSID-II における PDI 及び MDI (3 歳齢)
実施時期及び国・地域	1998-2005 年 米国、ニューヨーク市	調査対象 (年齢・性別、人数等)	児: 1998~2002 年に調査対象の母親から出生し、本報告時点で 3 歳に達して暴露及び影響の調査が可能であった 266 人(男児 47%。ドミニカ人 59% / 黒人 41%)。 母親: ニューヨーク市 Presbyterian 医療センター及び Harlem 病院に登録した 18~35 歳の非喫煙者(自己申告)で糖尿病、高血圧、HIV 感染、薬物乱用歴が無く、当地に 1 年以上居住した
統計解析	一般化推定方程式モデル		

			黒人又はドミニカ人の妊婦から 1998-2002 年の間に生まれた 266 人 の 3 歳児
--	--	--	--

交絡因子の調整

性別、出生時の妊娠期間、ドミニカ人と黒人の別、母親の教育程度、母親の IQ、妊娠期間中の家庭内での喫煙者の有無、家庭の養育環境について補正。

概 要

＜背景・目的＞

禁止前、住居内でよく使用されていた有機リン系殺虫剤であるクロルピリホスは、神経発達障害との関連が報告されている。しかし、近隣環境及び家の荒廃が交絡している可能性もあることから、これらの神経発達への影響及びクロルピリホスとの交絡の可能性を検討した。

＜結果及び考察＞

母親の住所に基づき個別に近隣を定義し、近隣環境因子(貧困率、教育程度、黒人割合、言語的孤立割合、居住面積低水準住宅の割合、配管不備率、空き家率)を、児の PDI、MDI と家の荒廃、クロルピリホス暴露との関連を調べるモデルに導入し、モデルフィットの改善や PDI、MDI との関連を調べた。貧困率及び教育程度をモデルに導入した結果、PDI、MDI とともにモデルフィットが改善し、貧困率は、他の近隣環境因子を全て導入したモデルにおいても独立に PDI の減少と関連した ($P=0.01$)。家の荒廃指数は予測と異なり、PDI、MDI と正の関連を示し、MDI では有意であった。

クロルピリホス暴露濃度が低い(臍帯血中濃度 ≤ 6.17 pg/g)児の PDI の平均値は 101、MDI の平均値は 90(2001 年に家庭内でのクロルピリホス使用が禁止される前の出生児では 91)で、高暴露の児の平均値(PDI; 95、MDI; 88)より高かった。高濃度クロルピリホス暴露群における PDI、MDI の減少は、家の荒廃、近隣特性をモデルに導入した場合も有意であり、近隣の貧困率による有意な変更は認められなかった(それぞれ、PDI 及び MDI の $P=0.4$ 及び 0.2)。

ニューヨーク市の低所得地域において、母親のクロルピリホス暴露及び貧困は独立に、児の神経発達と負の相関を示した。

＜本研究の限界＞

本研究では出生前の環境しか調べていないため、累積暴露の影響や児の初期発達に重要な時期を確認できないという限界がある。また、対象がニューヨーク市の特定地域の低所得黒人及びドミニカ人に限られていることから、結果の一般化には限界がある。

備 考

疫-20 と関連。

		文献 No.	疫-26
文献題名 (和訳)	A broad-based evaluation of pesticide-exposed children. (農薬に暴露された児の広範な評価) ※疫-11 の内容を再度取り上げた論文と思われる		
著者名	Guillette E.A.		
出典	Central European Journal of Public Health. 8 Suppl; 58-59.		
出版年	2000 年		
農薬系統	特定できない	農薬名 (CAS 番号)	特定できない
暴露状況			
暴露評価の 特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	各地域における農薬使用の有無	測定方法	農業地域(農薬及び家庭用殺虫剤常用地域)と非農業地域(殺虫剤使用禁止地域)で類別。 ※詳細は Guillette ら(1998) ¹ に記載
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	横断研究	エンドポイント	・標準発達チャート及び知能テストから任意に選択し、自宅で 30 分以上評価された児の行動: 視覚・手指の粗大及び微細協調、スタミナ、バランス、感覚の入出力(人物描画による)、即時想起、長期(30 分間)記憶。 ・身長、体重、頭囲、頭の幅及び長さ
実施時期及び国・地域	記載なし	調査対象 (年齢・性別、人数等)	メキシコ系 Yaqui 族の 4~5 歳児
統計解析	記載なし		
交絡因子の調整			
両地域に居住する児の遺伝的背景、文化的背景、社会経済的背景は同じで、インフラ、交通パターンを共用し、ともに重工業への暴露機会はない。また、両地域の母親は母乳で児を育て、喫煙、飲酒、不正な向精神薬の服用は行っていない。			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>子供への農薬暴露による影響に関する情報は子宮内暴露と出生異常との関連以外に得られていないので、農薬を使用する農業地域に居住する 4~5 歳児集団の農薬暴露リスクを成長発達モデルにより評価し、非農業地域に居住する児集団と人類学的手法を適用して比較した。</p>			

¹ 本事業における疫-11。

<結果及び考察>

両地域の子集団において、身長、体重、頭囲、頭の幅及び長さで評価した成長は同程度であったが、農業地域に居住し農薬に高暴露の子集団では、視覚・手指の粗大及び微細協調、スタミナの有意な低下等の神経・筋障害が見られた。高暴露子集団ではさらに、知能、長期(30分間)記憶力の低下が有意に見られ、人物描画試験で殴り書きしか出来ない等、神経・精神障害も見られた。また、農業地域の子は攻撃性が僅かに高く、一人遊びをすることが多い傾向があることが、観察から示唆された。

農薬暴露と子の行動との関連を見る評価法は、社会的、文化的特徴が与える影響を考慮したものでなければならない。本研究では、Yaqui 族の子は抽象的な数を繰り返して言う経験が無いため数唱(即時想起を調べる)が苦手であり、片足立ちは危険であるという信念から、片足立ち試験は困難であった。

今回使用された行動基準はアメリカ人の子向けなので、前提が異なる本研究の子には必ずしも適合しないことが確認できたことは大きな成果である。今後の研究では、その他の内分泌攪乱物質が同様の発達障害を生じるかを調べる必要がある。

<本研究の限界>

農薬暴露と子の行動との関連を調べた評価法が、本研究で調査した子に向けてのものではなく、社会的、文化的特徴から困難なエンドポイントがあった。農薬汚染による子の能力への影響を調べる目的で、子の動きや活動を反映可能なエンドポイントの測定は容易ではない。

備 考

		文献 No.	疫-27
文献題名 (和訳)	Methods of assessing neurobehavioral development in children exposed to methyl parathion in Mississippi and Ohio (ミシシッピ州とオハイオ州におけるメチルパラチオンに暴露された子供の神経行動発達評価手法)		
著者名	Perri Zeitz, Kirsten Kakolewski, Rubina Imtiaz, and Wendy Kaye		
出典	Environmental Health Perspectives. 110(suppl 6); 1079-1083		
出版年	2002 年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	メチルパラチオン(MP)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	・住居内 MP 濃度; 住居の拭き取りサンプル ・児の尿中 <i>p</i> -nitrophenol ¹ (PNP)	測定方法	データは各州保健課によって提供された。
暴露濃度	ミシシッピ州: ・住居内 MP 濃度; 0.5~5,000 μ g/100cm ² (平均 374.3 μ g/100 cm ²) ・尿中 PNP; 18~1,900 ppb (平均 283.7 ppb) オハイオ州: ・住居内 MP 濃度; 1.0~8,195.5 μ g/100 cm ² (平均 709.7 μ g/100 cm ²) ・尿中 PNP; 2.3~1,374 ppb (平均 217.2 ppb)	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	—	エンドポイント	研究対象者の選択、暴露評価、神経行動評価を含む方法論
実施時期及び国・地域	米国のミシシッピ州、オハイオ州。 ・サンプル収集、分析: オハイオ州; 1994 年 ミシシッピ州; 1996 年後期~1997 年半ば ・PENTB 実施 (両州): 1999 年夏 (1 年目)、 2000 年夏 (2 年目)	調査対象 (年齢・性別、人数等)	MP 暴露時に 6 歳以下の児。 ・ミシシッピ州: 365 人 (暴露群 147 人、非暴露群 218 人)、その内、1999 年夏に PENTB を完遂または部分的に完遂したのは 181 人 (暴露群 85 人、非暴露群 96 人) ・オハイオ州:

¹ MP 暴露の生理的指標として使用

統計解析	未実施	328人（暴露群104人、非暴露群224人）、その内、1999年夏にPENTBを完遂または部分的に完遂したのは146人（暴露群49人、非暴露群97人）
------	-----	---

交絡因子の調整

母子の既往歴、母親の妊娠中の状態、親の職歴、職場における化学物質の使用状況や児の居住歴について補正。また、非暴露群として同じ共同体に住む児を用い、社会文化的な因子（教育の地域差、IQ、人種、文化要素等）の差を最小限にした。

概 要

<背景・目的>

児は農薬に汚染されやすく、発達過程の脳は影響を受けやすいが、農薬暴露による児の神経行動への影響に関する研究はない。本稿は、MP暴露と児の神経行動発達との関連を評価する試験について、対象者の選択、暴露評価、神経行動評価等の手法を検討。

<手法>

- ・データ収集地域の設定；MPが大量に不法使用され、環境データ及び尿検査結果が入手可能なミシシッピ州とオハイオ州を選定。

- ・暴露群の設定；ミシシッピ州では尿中PNPが100ppb以上又は住居内MP濃度が150µg/100cm²以上、オハイオ州では尿中PNPが100ppb以上又は住居内MP濃度が132.9µg/100cm²以上をMP暴露群とした。

- ・神経行動発達の評価法；計12の試験から成るPENTBを検討。PENTBは、ATSDRが毒物による児の神経行動発達への影響を評価するために大規模試験で採用したスクリーニング試験法で、IBP（親への面接、質問紙調査。4歳未満の児に使用）とPBP（4歳以上の児に対する神経行動試験）から成る。PBPは、視覚コントラスト感度、視覚-運動統合（VMI）の発達、カウフマン簡易知能検査（K-BIT）、Purdue大学ペグボード試験、ストーリー記憶、Trail making試験（9歳以上の児のみ）、verbal cancelation試験、視力（4～6歳児には絵、7歳以上の児には文字を用いた検査）の計8試験、IBPは家庭資源スケール、育児ストレス指数（PSI。1～3歳児の親に実施）、児の性格特性（PIC。4歳以上の児の親に実施）、Vineland適応行動尺度（VABS）の計4試験から成り、神経行動学的評価に欠かせない4領域（認知、運動、感覚、情動）を評価。

各試験は訓練された試験官により実施され（児の暴露状態について知らされていない）、品質の保証と管理のため、PENTBのPBP全試験が録画され、試験終了後に一部の試験結果について、心理学者が的確さを再評価した。

PENTBの個々の試験結果について、素スコアと年齢スケーリングスコア（場合により）を計算し、7等級に分類。また、各試験のスコア及び完遂した試験数を基に、児を4つのPENTBグループ（期待群、曖昧群、期待以下群、未定群）に分類した。

考察：

中枢、末梢神経系は毒物への慢性低用量暴露に対する感受性が高いので、児の神経行動発達の評価は重要である。

試験結果については、今後、発表する予定である。

備 考

試験結果については、疫-5に記載されている。

		文献 No.	疫-28 (R)
文献題名 (和訳)	Prenatal chlorpyrifos and early neurodevelopment: How good is the science? (出生前クロルピリホス暴露と初期神経発達: 科学はどの程度正しいか?) ※他の文献に対する意見を述べたもの		
著者名	Domenic V. Cicchetti		
出典	Pediatrics. 120(1); 243		
出版年	2007 年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	chlorpyrifos (CPF) (CAS No. 2921-88-2)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	—	測定方法	—
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	—	エンドポイント	—
実施時期及び国・地域	—	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	—
統計解析	—		
交絡因子の調整			
—			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>Rauhら(2006)の論文¹⁾は、CPF への出生前暴露により、3 歳時の MDI 及び PDI が低値を示したという間違った結論を示している。その結論は正しくないと判断した理由(下記の①～⑧)を示す。なお、これに対し、Rauh らによる反論が出されている。</p> <p>-----</p> <p><結果及び考察></p> <p>①3 歳児における高暴露群と低暴露群の MDI スコアの有意差に臨床的な意味はない。</p> <p>②3 歳児における高暴露群と低暴露群の PDI スコアは 96 と 102 であり、母親の IQ 測定値は 9～30²⁾で、精神遅滞に相当する。</p> <p>③CPF 暴露を二群に分けているが、その分類の標準的な定義がなく、サンプルの 20.6%が高暴露であると誤って結論している。</p> <p>④母親の教育に関する補正が適切でない。世帯所得のような社会経済状況の指標を補正に用いた方が良い。</p>			

¹ 本事業における疫-20 に該当。

² 原著(疫-20)には母親の IQ (平均値)として高暴露群は 84.28、低暴露群は 87.26 と記載されており、9～30 との記載は見当たらない。

- ⑤IQ 測定値の得られなかった 29 人の母親については、平均値で代替している。
- ⑥臍帯血中の CPF 濃度と母親の血漿中 CPF 濃度の相関が 0.76 であることを理由に、臍帯血中 CPF 濃度の代わりに母親の血漿中 CPF 濃度を使用することは好ましくない。
- ⑦高暴露群と低暴露群の民族構成が著しく異なる。
- ⑧著者ら自身が就学前児童の注意欠陥の評価に対する感度が低いと認識しているマニュアルを使用して評価した結果に基づき、高暴露群で ADHD が多いとの結論を導いている。

これに対し Rauh らは、BSID-II のスコアが 85 未満の場合は早期に専門医に相談すべき状態であること(意見①に対し)、CPF 暴露を二分した基準値は、以前に出生時体重低値の閾値であることが示された 6.17 pg/g という明確な基準を用いていること(意見③に対し)、教育水準の指標として高校への就学度を選択したことは適切であり、今回の調査対象は全体的に低所得の集団であるため教育水準を社会的地位の指標として用いるのが望ましいこと(意見④に対し)、等を理由に、結論の正当性を主張した。

<本研究の限界>

特に記載なし。

備 考

疫-20 に対する意見及び、疫-20 の著者らの反論についての論文。

		文献 No.	疫-29 (R)
文献題名 (和訳)	Pesticide toxicity and the developing brain (農薬の毒性と発達期の脳) ※レビュー文献		
著者名	Brenda Eskenazi, Lisa G. Rosas, Amy R. Marks, Asa Bradman, Kim Harley, Nina Holland, Caroline Johnson, Laura Fenster and Dana B. Barr		
出典	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 102; 228-236		
出版年	2008 年		
農薬系統	有機塩素系、有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	特定可能な農薬: DDT(塩素系)、 クロルピリホス(有機リン系)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	母体血清中 DDT、DDE (有機塩素系) 母子尿中農薬代謝物; DAPs、TCPy (有機リン系)	測定方法	—
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	出生コホート研究	エンドポイント	<ul style="list-style-type: none"> ・新生児の神経行動発達評価法; BNBAS¹ ・乳幼児の発達検査法; BSID-II における MDI、PDI (6、12、24 ヶ 月齢) ・子どもの情緒や行動を包括的に 評価するための質問票 (保護者が 回答); CBCL (24 ヶ月齢)
実施時期及 び国・地域	米国カリフォルニア州 Salinas 地区 ²	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	Salinas 地区の病院受診妊婦と その新生児、約 300~400 組。 出生時(2 ヶ月以下)、生後 6、12 及び 24 ヶ月。
統計解析	—		
交絡因子の調整			
—			

¹ 本文献 (レビュー) には当該試験実施時年齢についての記載なし。

² Salinas は有機リン系農薬を多用している州内有数の農業地区である。

概 要

<背景・目的>

児の子宮内及び発育期における、有機塩素系・有機リン系農薬への暴露が文献に報告され、動物試験ではこれら農薬の多くは発達毒性を有することが示唆されているが、ヒトでの研究は数少ない。本レビューは著者らがカリフォルニア大学の CHAMACOS にて行った農薬暴露と神経発達との関連に関する研究を、既存の報告と比較しつつ取りまとめた。

<結果及び考察>

有機塩素系農薬：新生児の BNBAS では、他の大部分の研究と同様、母体尿中 DDE 濃度と神経発達とに有意な関連は認められなかったが、6 ヶ月以上の乳幼児の場合は、精神運動発達については、本研究及びスペイン、メキシコでの調査において DDE と PDI に負の相関があった（ただし、異なる結果を報告しているグループもある）。DDT への子宮内暴露については本研究とスペインでの研究がある。本研究では子宮内暴露と MDI、PDI とに有意な負の相関が認められ、またスペインの 4 歳児での調査でも、臍帯血中 DDT 濃度と MCSA における一般認識と遂行機能の領域での低スコアが有意に相関していた。

有機リン系農薬：出産前の母体尿中 DAPs 濃度と新生児の異常反射の数とに正の相関が認められた。同様の相関が他のグループの乳児における調査でも報告されている。本研究ではさらに出産前母体尿中 DAPs と 24 ヶ月児の MDI スコア低下との相関が認められた（調整 $\beta = -3.54$ 、95%CI, $-6.59, 0.49$; $P \leq 0.05$ ）。24 ヶ月児の CBCL による検査では、広汎性発達障害 (PDD) に関して出産前母体中及び検査時幼児中 DAP 濃度の OR はそれぞれ 2.25(95%CI: 0.99-5.16)、1.71(95%CI: 1.02-2.87) であった。コロンビア大学の研究でも出生前クロルピリホス暴露と PDD 及び注意欠陥(多動性及び非多動性)との関連について、36 ヶ月児の CBCL 検査から同様の相関を見出している。エクアドルの研究では、7 歳児の出生前暴露及び検査時点での DAPs 濃度と神経運動機能評価におけるスコア低下との関連を報告している。

結論：既存研究及び CHAMACOS における研究は、発達期の脳に対する有機塩素系及び有機リン系農薬の影響に関する証拠となるものである。

<本研究の限界>

本論文には、研究の限界についての記載はないが、引き続き実施すべき項目として以下が挙げられている。

次の研究ステップは同種の手法、アウトカム、暴露測定方法による研究データの集積と解析であり、現在コロンビア大学、カリフォルニア大学の行った研究データの収集と比較を実施中である。また農薬暴露に対しより感受性の高いサブグループと神経発達上の影響の特定も次のステップとして重要である(例えば、年齢、遺伝子型により感受性が異なる可能性が見出されている)。さらに、かなりの地域で使用する農薬が有機リン系や有機塩素系から他系統(カーバメート系、ピレスロイド系)へと変更されつつあるため、将来的には、これら他系統農薬や農薬混合物と神経発達への影響の検討が必要である。

備 考

本レビューは以下の報文をまとめたものである。

- Eskenazi et al.: In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics* 2006;118:233-41 (事務局指示により対象から除外した文献)
- Fenster et al.: In utero exposure to DDT and performance on the Brazelton neonatal behavioral assessment scale. *Neurotoxicology* 2007;3:471-7. (事務局指示により対象から

除外した文献)

・Young et al.:Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 2005;26:199–209. (本事業における疫-6)

・Eskenazi et al.:Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007;115:792–8. (本事業における疫-8)

		文献 No.	疫-30 (R)
文献題名 (和訳)	Letter to the Editor: The effects of organophosphate pesticide exposure on Hispanic children's cognitive and behavioral functioning (編集長への手紙: ヒスパニック系の子ども達の認知及び行動機能への有機リン系農薬暴露の影響) ※他の文献に対する意見を述べたもの		
著者名	Chip Gresham and Frank LoVecchio		
出典	Journal of Pediatric Psychology. 33(4); 446-446		
出版年	2008 年		
農薬系統	有機リン系	農薬名 (CAS 番号)	有機リン系農薬(特定できず)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	—	測定方法	—
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	—	エンドポイント	—
実施時期及び国・地域	—	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	—
統計解析	—		
交絡因子の調整			
—			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>2008年1/2月発行(33巻1号)の同雑誌(Journal of Pediatric Psychology)に収載された Lizardiらの論文“The Effects of Organophosphate Pesticide Exposure on Hispanic Children's Cognitive and Behavioral Functioning”に関する意見を述べた。</p> <p>-----</p> <p><結果及び考察></p> <p>表題の研究は素晴らしい課題を提示したが、下記のようないくつかの問題がみられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・表1の「暴露及び非暴露群の人口学的特性」から、著者らは「殆ど同じ人口学的特性」と結論している。しかし、年収は暴露群が\$10,000-19,999、非暴露群が\$20,000-29,000 であり、両者の違いの統計学的有意性は記述されていないものの、信頼区間が重なっている。また、父親及び母親の教育年数は暴露群でともに低く、統計学的に有意差が見られたのは父親の教育年数のみであるが、「殆ど同じ」とはいえない。 ・尿中の有機リン(OP)系農薬代謝物が暴露群及び対照集団で検出されている中で、暴露群が1群のみになるよう調整しており、研究の妥当性に疑問が残る。この研究では真の対照群が存在しないので、尿中に OP 代謝物が検出されている子供の症例シリーズとして解釈することができる。OP-free の対照集団がない検討で、問題の影響が OP 系農薬に拠るものであり、それ以外の影響ではないと言及できないのではないだろうか？ 			

以上より、将来の研究において短期の OP 系農薬暴露と認知や行動機能との関連が示されるかもしれないが、この研究では関連は示されなかった。我々は、著者らの「OP 系農薬の短期暴露は子どもの認知及び行動機能の多くの側面に悪影響を及ぼす」との結論は、提示されたデータからは支持されないと感じる。我々は、著者らがこの研究を実施したことを称賛するとともに、この分野のさらなる研究を期待している。

<本研究の限界>

特に記載なし。

備 考

疫-15 の文献について意見を述べた文献。

		文献 No.	疫-31 (R)
文献題名 (和訳)	Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: Review of epidemiological studies (出生前及び幼児期の農薬暴露と神経行動発達: 疫学研究のレビュー) ※レビュー文献		
著者名	Joanna Jurewicz and Wojciech Hanke		
出典	International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 21(2); 121-132		
出版年	2008 年		
農薬系統	有機リン系、 有機塩素系	農薬名 (CAS 番号)	有機リン系; malathion、 chlorpyrifos、methyl parathion 有機塩素系; DDT、DDE、HCB
暴露状況			
暴露評価の 特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	—	測定方法	—
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	文献調査	エンドポイント	—
実施時期及 び国・地域	ポーランド	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	—
統計解析	—		
交絡因子の調整			
—			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>検索キーワードとして exposure to pesticides、children、neurobehavioral disorder、organochlorine、organophosphate、environmental exposure を用い、PubMed、Medline、EBSCO、Agricola 及び TOXNET により、出生前及び幼児期の農薬暴露と神経行動発達に関する疫学研究の文献調査を行った。試験毎に、試験集団、結果の種類、用いた神経発達試験法、リスクの推定値、暴露の形態(出生前、出生後)及び暴露のバイオマーカーについてまとめた。得られた文献 120 報のうち基準に適合した 18 報を、本レビューの対象とした。</p> <p>-----</p> <p><結果及び考察></p> <p>有機リン系農薬に関する文献は 8 報見つかったが、低濃度の有機リン剤暴露後の新生児及び幼児の神経発達を評価したものはほとんどない。大部分が米国人集団に関するもので、その他にニカラグア及びエクアドル人集団のものが 1 報ずつあった。また、2 報が新生児、4 報が幼児、1 報が思春期に関するものであった。いずれの試験においても有機リン剤の暴露と子供の行動異常との間に関連性(幼児における短期記憶を含む課題遂行困難、反応時間の延長、精神発達阻害、広汎性発達障害、新生児における異常反射数の増加、青年における精神的及び感情面の問題</p>			

等)が見られたと報告されている。なお、大部分の試験で有機リン剤(OP)と記載されているが、農薬の種類を特定できるものは少なかった。

有機塩素系農薬に関する文献は7報あったが、全て先進国において使用及び製造が禁止されている DDT 又はその代謝物 DDE に関するものであった。4報が米国人、2報がスペイン人、1報がメキシコ人集団のものであり、この内4報が乳児、3報が幼児に関する報告であった。結果として、3報では農薬暴露と行動異常との関連性はみられなかったが、4報では関連性が見られた。

本レビューにおいて得られた疫学研究データから、農薬に暴露される人や子供が農薬使用と神経発達障害との関連を強く認識する必要性が示唆された。このため、慎重原則(principle of prudence)に従うべきである。

<本研究の限界>

特に記載なし。

備 考

本レビューで取り上げられている有機リン系の報文は以下のとおり(有機塩素系の報文については割愛)。

- Grandjean P, Harari R, Barr DB, Debes F. Pesticide exposure and stunting as independent predictors of neurobehavioural deficits in Ecuadorian school children. *Pediatrics* 2006;117(3):e546–e56. (本事業における疫-13)
- Rohlman DS, Arcury TA, Quandt SA, Lasarev M, Rothlein J, Travers R, et al. Neurobehavioural performance in preschool children from agricultural communities in Oregon and North Carolina. *NeuroToxicology* 2005;26:589–98. (本事業における疫-18)
- Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 2006;118(6):1845–59. (本事業における疫-20)
- Ruckart PZ, Kakolewski K, Bove FJ, Kaye W. Long-term neurobehavioural health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environ Health Perspect* 2004;112(1):46–51. (本事業における疫-5)
- Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, Bradman A, Pedersen L, Johnson C. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology* 2005;26(2):199–209. (本事業における疫-6)
- Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007;115(5):792–8. (本事業における疫-8)
- Keifer M, Rivas F, Moon JD, Checkoway H. Symptoms and cholinesterase activity among rural residents living near cotton fields in Nicaragua. *Occup Environ Med* 1996; 53:726–9.¹
- Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, Teitelbaum SL, Siskind J, Meisel SJ. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 265 (12):1397–404. (本事業における疫-7)
- Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect* 2002;110(3):441–9. (本事業における疫-12)

¹ 青年期の暴露による神経毒性症状についての文献であり、発行年が2000年未満のため、本事業の調査対象とはしなかった。

本レビューで取り上げられている農薬全般の暴露との関連についての報文は以下のとおり。

- Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, Soto AD, Garcia IE. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environ Health Perspect* 1998; 106:347–53. (本事業における疫-11)
- Rohlman DS, Bailey SR, Kent Anger W, McCuley L. Assessment of neurobehavioral function with computerized tests in a population of Hispanic adolescents working in agriculture. *Environ Res* 2001; 85(1):14–24.²

² 青年期の暴露による神経行動影響についての文献であり、特定系統の農薬ではなく農薬全般の暴露に関する文献であったため、本事業の調査対象とはしなかった。

		文献 No.	疫-32 (R)
文献題名 (和訳)	Increased risk of ADHD associated with early exposure to pesticides, PCBs (Medical news & perspectives) (生後早期の農薬、PCBs への暴露と ADHD のリスク増加との関連(医学ニュース & 見通し)) ※トピックスとして論文を紹介したもの		
著者名	Bridget M. Kuehn		
出典	(Reprinted) The Journal of American Medical Association(JAMA). 304(1); 27-28		
出版年	2010 年		
農薬系統	有機リン系、 有機塩素系	農薬名 (CAS 番号)	特定できず (p,p'-DDE (農薬 DDT の代謝物) 及び PCB を含む)
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	—	測定方法	—
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	文献紹介	エンドポイント	—
実施時期及び 国・地域	—	調査対象 (年齢・性別、 人数等)	—
統計解析	—		
交絡因子の調整			
—			
概 要			
<p><背景・目的></p> <p>農薬或いは工業用として広く使用されている有機リン系又は有機塩素系化合物に生存初期に暴露された個体は ADHD の発生リスクの高いことが、最近の研究で報告されている。以前、子供への非常に高濃度の有機リン系農薬の暴露が ADHD と関係しているとされていたが、最近の国民健康栄養調査 (NHANES) データを用いた研究において、通常の使用方法で農薬処理した果物や野菜を子供が食べるといった農薬暴露レベルでさえ、ADHD を発症するリスクが高いことがわかった。別の研究では、PCB や DDT 代謝物といった有機塩素系化合物に低濃度で子宮内暴露された子供が ADHD 様行動を呈することが示された。</p> <p>-----</p> <p><結果及び考察></p> <p>Bouchard¹ は、子供の尿中の有機リン系農薬代謝物濃度と ADHD との関係を、修正 DSM-IV 基準と親への聞き取りにより収集した情報から調査した。その結果、子供の約 10% に ADHD がみられ、暴露濃度が高いほど ADHD 発症リスクが高かった。Bouchard は、ADHD において神経伝達物質が攪乱されていること、及び有機リン系農薬は AChE を阻害して神経伝達物質である ACh の集積を促すことを考慮すると、有機リン系農薬暴露が ADHD に寄与するのは生物学的に妥当であると述べている。また、彼らは暴露源を調査していないが、野菜や果物が子供への重要な農</p>			

薬暴露源であるとの別の報告を引用し、子供への農薬暴露は、親が果物や野菜を良く洗うことや農薬レベルの少ない有機栽培のものを購入することにより減少させることが可能であるとしている。

ハーバード大学医学部の Sagiv²らは、PCB 汚染された New Bedford の港近辺に住む 800 組の母親と子供について、臍帯血中の有機塩素系化合物濃度と子供が 8 歳になった時点での Conner's Rating Scale による ADHD 様行動との関係を解析した (ADHD の臨床診断については、十分な解析力がないとして実施せず)。この地域の女性は高濃度の PCB 暴露が懸念されていたが、調査した結果、暴露レベルは標準的なレベルであった。しかし、特に高濃度に暴露された子供において有意に ADHD 様行動が増加し、ある有機塩素系化合物への暴露により ADHD 様行動のリスクは 26%から 92%に増加した。有機塩素系化合物が ADHD のリスクを増加させるメカニズムは明らかではないが、Sagivらは PCB が脳内ドパミンレベルを変化させること、ADHD を有する人ではドパミンレベルが変化していることに注目している。なお、Sagivらは PCB や DDT は使用禁止されて環境中レベルが低下しているものの、まだ残存しているとして、同様な解析を 12 歳時点でもする予定である。

<本研究の限界>

特に記載なし。

備 考

JAMA 収録文献の概要紹介である。

レビューに用いられた文献は次のとおり。

- ・¹Bouchard MF et al., Pediatrics (2010), 125(6); e1270-e1277 (本事業における疫-16)
- ・²Sagiv SK et al., Am. J. Epidemiol. (2010), 171(5); 593-601 (有機塩素系農薬に関する文献なので調査対象外とされた文献)

	文献 No.	疫-33	
文献題名 (和訳)	Pesticide poisoning in a preschool child: A case study examining neurocognitive and neurobehavioral effects (就学前の子供における農薬中毒: 神経認知及び神経行動影響検査に関する症例報告)		
著者名	Cynthia A. Riccio, Leonor Avila, and Michael J. Ash		
出典	Applied neuropsychology. 17; 153-159		
出版年	2010 年		
農薬系統	—	農薬名 (CAS 番号)	—
暴露状況			
暴露評価の特徴	出生前(測定)	出生後(測定)	間接推定 特定不能
暴露指標	—	測定方法	—
暴露濃度	—	検出限界	—
研究デザイン			
研究手法	症例報告	エンドポイント	<ul style="list-style-type: none"> ・処理能力・認知能力: Kaufman Assessment Battery for children, second Edition (KABC-II)による流動性結晶性指数(FCI)及び非言語指数(NVI) ・神経心理学的発達: NEPSY-II による 6 項目(注意力、言語、記憶学習、社会認識、感覚運動能、空間視覚作業能) ・行動/社会性・情動の状態: BASC-II による多動、攻撃性、不安、気分の落ち込み、順応性、社会的技能等 ※検査対象は 3 歳 11 ヶ月齢の 1 名のみ
実施時期及び国・地域	米国	調査対象 (年齢・性別、人数等)	3 歳 11 ヶ月齢のアフリカ系米国男児 (1 名)
統計解析	—		
交絡因子の調整			
—			

概 要

<背景・目的>

3歳11ヶ月齢のアフリカ系米国男児の3歳1ヶ月時点での家庭用農薬による農薬中毒に関する症例報告である。但し農薬の種類については同定されておらず、また暴露量についても分かっていない。

<結果及び考察>

両親からの報告では、3歳1ヶ月で農薬に暴露される前までは、呼吸器系、循環器系、消化器系、泌尿器系、聴覚、視覚及び神経系に問題はなく、ほぼ正常な発育を示していた。暴露後すぐに1週間入院した。入院時に、言葉は不明瞭で、嘔吐、足を引きずる、意識をなくすなどが見られた。退院時には話すのがやっとなで、まだ少し足を引きずっていたが日毎に快方にむかった。3歳11ヶ月現在では、注意を払うことが困難で、すぐに注意散漫になり、また時々ある事柄を思い出せない状況である。

彼の教師の報告は、学校の授業に興味を失い、思い通りに行かないとかんしゃくを起こすことが、暴露前と比較して頻度、強度ともに増加したと報告している。また、暴露前には、遊びに良く参加し、興味を持っていたが、暴露後にはそれらに興味を失い、注意力を失い、色、形、数、文章を思い出すのが困難になったとも報告している。

父親によると、暴露後には遊び友達としばしば喧嘩し、また、恥ずかしがりなので友達を作るのが難しくなっている、また、以前に好きだったバスケットボール、乗馬及び魚釣りにも興味を失っているようである。

現在の彼のIQは90と推定される。

KABC-IIによる検査でFCIでは77(90%CI; 72-84)点、NVIでは59(90%CI; 54-70)点であった。FCIは同年代の児の下位6%を超えるが、平均以下であった。NVIは同年代の児の下位0.3%を超えるが、非常に低い範囲にあった。

NEPSY-IIによる検査では、主な欠陥は言語能力にあり、スコアは4-9(期待値以下-期待値)と最低ラインにあった。感覚運動のスコアは7-16と変動範囲内であり、細かい運動プログラムや空間視覚能は最低ラインにあったが、細かい運動神経と速度とは期待値通りであった。空間視覚では3次元(ブロック作成)では期待値レベルであったが、2次元(絵描き)では最低レベルにあった。注意力に関してはスコアが7であり、最低ラインであった。社会認識についてのスコアも7及び8であり問題があった。記憶学習でのスコアは7-9であり、短期記憶能力は期待値通りであったが、口頭での表現、理解力及び口頭学習能力については最低ラインであった。

BASC-IIによる検査では、注意欠如、多動、非定型的行動等の明らかな行動上の問題を抱えていることが示唆された。

本症例報告から、正常範囲内の発達をしていた児が、急性の農薬中毒により、わずか～明らかな影響を受け、注意欠如、多動、非定型的行動等の行動上の問題を特に呈するようになった可能性が示された。本症例報告は、少なくとも潜在的影響を排除するために、暴露影響を考察する必要性を支持し、他の種類の殺虫剤や毒物による暴露が児に及ぼすわずかな、あるいは明らかな潜在的影響について疑問を提起している。

<本研究の限界>

本報告には、農薬の種類や暴露量、処置するまでの時間等、不明な因子が多数あり、1例しかデータが得られておらず、農薬中毒にかかる以前の評価データがない(ために農薬暴露前後の比較ができない)等の問題があり、この報告の結果を一般化するには限界がある。

備 考

4. 動物実験系

4.1 動物実験系文献に係る調査方法

4.1.1 動物実験系文献の収集

動物実験系に関し、下記の検索用語（4.1.1.3 参照）を組み合わせて検索式（4.1.1.2 参照）を作成し、検索データベース（4.1.1.1 参照）を用いて 2000 年以降に限定した検索を行った（～2010 年 10 月）。

なお、これらの検索方法については検索試行結果を検討会に諮り、委員の指摘を受けて方法を修正した上で検索を実施した。

4.1.1.1 検索データベース

疫学研究文献の検索と同様に PubMed を用いることとした。

4.1.1.2 検索式

下記の検索用語群を AND 検索により 3 パターンに組み合わせた検索式を用いた。

- ①『農薬』に関する検索用語群
- ②『ADHD 等』に関する検索用語群
- ③『慢性暴露』に関する検索用語群
- ④『動物種』に関する検索用語群
- ⑤『その他』の検索用語群

・パターン A：①『農薬』 AND ②-1『ADHD』 AND ③-1『慢性暴露』 AND ④『動物種』

・パターン B：①『農薬』 AND ②-2『ADHD 等』 AND ③-1『慢性暴露』 AND ④『動物種』 AND (⑤-1『自発運動、興奮』 OR ⑤-2『動物実験系に係る仕様書記載用語』)

・パターン C：①『農薬』 AND ②-2『ADHD 等』 AND ③-2『慢性低用量暴露』

4.1.1.3 検索用語

(1) 農薬に関する検索用語群

疫学研究と同様、農薬全般に係る用語及び調査対象の 4 系統の名称として以下の語を使用した。

pesticide(s)、organophosphate(s)、organophosphorus、carbamate(s)、pyrethroid(s)、neonicotinoid(s)、insecticide(s)、herbicide(s)、rodenticide(s)、acaricide(s)、fungicide(s)、molluscicide(s)、insect repellent(s)、agrochemicals、plant protection product(s)。

さらに、調査対象 4 系統の農薬原体名も使用した（詳細は別添資料 2 参照）。用いた農薬原体名は、有機リン系が 210、カーバメート系が 135、ニコチノイド系が 11、ピレスロイド系が 87 である。

(2) ADHD 等に関する検索用語群

ADHD のみに係る用語群 (②-1)、ADHD の症状や発達障害等も含む用語群 (②-2) に分け、各々、以下の語を使用した。

②-1 ADHD ;

ADHD、(hyperactivity AND attention deficit)、AD/HD、attention deficit disorder、ADD、attention deficit dysfunction、attention deficit disfunction、hyperactivity。

②-2 ADHD 等 ;

②-1 の検索用語、impulsivity、impulsion、impulsive behavio(u)r、abnormal behavio(u)r、specific mental disorder、development(al) disorder、developmental disability(ies)、psychological symptom、neuropsychiatric symptom、(emotion AND affect)、neurological toxicity、behavioral disorder、neurodevelopment、cognitive deficit)。

(3) 慢性暴露に関する検索用語群

慢性暴露に係る用語群 (③-1)、慢性低用量暴露に係る用語群 (③-2) に分け、各々、以下の語を使用した。

③-1 慢性暴露 ;

(chronic、long time、long term、long period) AND (exposure、test、treatment、administration)。

③-2 慢性低用量暴露 ;

③-1 の検索用語 AND (low dose、low dosage)。

(4) 動物種に関する検索用語群

マウスやラット等の実験動物種に係る用語として以下の語を使用した。

rodent(s)、rodentia、rat(s)、mouse、mice、hamster(s)、pig(s)、sus scrofa(s)、swine(s)、rabbit(s)、dog(s)、marmoset(s)、callithrix、monkey(s)、cercopithecidae、haplorhini。

(5) その他の検索用語群

動物実験系に関するその他の用語として、以下の語を使用した。

⑤-1 自発運動・興奮；

locomotor activity、excitement、excitation、agitation。

⑤-2 動物実験系に係る仕様書記載用語；

behavior(u)ral pharmacology、neuropharmacology、animal model、extrapolation、longitudinal assessment。

4.1.2 動物実験系文献の整理

4.1.2.1 動物実験系文献情報の整理

各文献について、文献題名、著者名、出典及び出版年、化学物質の名称及び系統（文献に明記されている場合は化学物質の CAS 番号も記載）、動物実験の背景・目的、試験方法（実験に用いた動物の種・系統・性別・匹数、投与の経路・期間・用量、投与開始時齢）、観察手法及び観察期間、統計解析等、試験結果及び考察等の情報を抜粋し、和訳して抄録にまとめた。

各文献において略語が用いられている場合はそれに準じた。なお、一部の略語が複数文献で共通して用いられているため、全ての動物実験系文献抄録に用いた略語を一つのリストにまとめた。

各抄録は右肩に文書番号を記載して整理した。

なお、以上の抄録に記載する項目、書式等は検討会に諮り、委員の承認を受けた。

4.1.2.2 動物実験系文献全体の概要の整理

動物実験系の全文献の概要を一つのサマリーシートにまとめた。サマリーシートの記載は、各動物実験系文献について作成した抄録から抜粋した。

動物実験系文献は実験に用いられた農薬の種類ごとにグループ分けし、各々を発行年の古い順に並べ、文書番号として「動-○」を連番で付した。

サマリーシートに記載する項目、書式、文献の並び順等は検討会に諮り、委員の承認を受けた。

4.2 動物実験系文献に係る調査結果

4.2.1 動物実験系文献の検索結果及び調査対象文献の選定

PubMed を用いた検索の結果、471 報の文献がヒットした（上記 4.1.1.2 パターン A の検索から 288 報、パターン B の検索から 214 報、パターン C の検索から 52 報がヒットし、これらから重複を除いた結果）。

これらの文献について、疫学研究と同様、各々の標題、要約をもとに文献を選定する作業を行った。その結果、4 報の文献が抽出された。

さらに、調査対象とされた動物実験系や疫学研究文献の引用文献、疫学研

究文献の検索によりヒットした文献で動物実験系について記載されているもの、調査対象文献が引用されている文献等として 10 報の文献が得られた。

以上より、得られた計 14 報の文献を調査対象とすることにした。

4.2.2 調査対象動物実験系文献一覧

上記 4.2.1 で収集した動物実験系文献 14 報を表 3 に示す。

本調査事業においては、ヒトが農薬処理された食物を長期にわたり摂取することによる暴露に相当するような、長期間（妊娠中から出生を経て成獣まで継続して）、低用量で暴露された動物実験系に関する文献は収集されなかった。

表 3 調査対象動物実験系文献一覧

文書番号	文献名	著者名	雑誌名、巻号	出版年
動-1	Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity.	Dam, K., Seidler, F.J., Slotkin, T.A.	Developmental Brain Research, 121 (2): 179-187.	2000
動-2	Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats.	Levin ED, Addy N, Nakajima A, Christopher NC, Seidler FJ, Slotkin TA.	Developmental Brain Research, 130: 83-89.	2001
動-3	Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations.	Levin ED, Addy N, Baruah A, Elias A, Christopher NC, Seidler FJ, Slotkin TA.	Neurotoxicol Teratol., 24(6): 733-741.	2002
動-4	Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period?	Qiao D, Seidler FJ, Padilla S, Slotkin TA.	Environ Health Perspect., 110(11): 1097-1103.	2002
動-5	Chlorpyrifos exposure of developing zebrafish: effects on survival and long-term effects on response latency and spatial discrimination.	Levin ED, Chrysanthis E, Yacisin K, Linney E.	Neurotoxicol Teratol., 25(1): 51-57	2003
動-6	Developmental exposure to chlorpyrifos leads to behavioral alterations in adulthood, involving serotonergic mechanisms and resembling animal models of depression.	Aldridge JE, Levin ED, Seidler FJ, Slotkin TA.	Environ Health Perspect., 113: 527-531	2005
動-7	Prenatal chlorpyrifos exposure elicits presynaptic serotonergic and dopaminergic hyperactivity at adolescence: Critical periods for regional and sex-selective effects.	Slotkin TA, Seidler FJ.	Reprod Toxicol., 23(3): 421-427	2007

文書番号	文献名	著者名	雑誌名、巻号	出版年
動-8	Repeated exposures to low-level chlorpyrifos results in impairments in sustained attention and increased impulsivity in rats.	M.L. Middlemore-Risher a, J.J. Buccafusco b,c, A.V. Terry, Jr.	Neurotoxicol Teratol., 32: 415-424	2010
動-9	Anxiety in adult female mice following perinatal exposure to chlorpyrifos.	Braquenier JB, Quertemont E, Tirelli E, Plumier JC.	Neurotoxicol Teratol., 24(6): 733-741.	2010
動-10	Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero.	Haviland, J.A., Butz, D.E., Porter, W.P.	Reprod Toxicol., 29(1): 74-79	2010
動-11	Altered cholinergic metabolism and muscarinic receptor linked second messenger pathways after chronic exposure to dichlorvos in rat brain.	Raheja G, Gill KD.	Toxicol Ind Health., 23(1): 25-37.	2007
動-12	Persistent cognitive alterations in rats after early postnatal exposure to low doses of the organophosphate pesticide, diazinon.	Timofeeva OA, Roegge CS, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin ED.	Neurotoxicol Teratol., 30(1): 38-45	2008
動-13	Persistent behavioral alterations in rats neonatally exposed to low doses of the organophosphate pesticide, parathion.	Timofeeva OA, Sanders D, Seemann K, Yang L, Hermanson D, Regenbogen S, Agoos S, Kallepalli A, Rastogi A, Braddy D, Wells C, Perraut C, Seidler FJ, Slotkin TA, Levin ED.	Brain Res Bull., 77(6): 404-411	2008
動-14	Behavioural characterisation of the effects of acute and repeated administration of GBR 12909 in rats: Further evaluation of a potential model of ADHD.	Katherine N. Hewitt, Charles A. Marsden, Chris P. Hollis, Kevin C.F. Fone	Neuropharmacol. 57: 678-686	2009

4.2.3 動物実験系文献サマリーシート

上記 4.2.1 で収集した動物実験系文献 14 報の概要を、サマリーシートに整理した (表 4)。サマリーシートにおいて用いた略語は、別添資料 4 の動物実験系に関する和文抄録に用いた略語一覧に示した。

全 14 報中 13 報は有機リン系農薬に関する文献であり、残り 1 報はドパミントランスポーター阻害薬を用いて実験した文献であった。有機リン系農薬に関する文献 13 報のうち 10 報がクロルピリホスに関するもので、ジクロルボス、ダイアジノン及びパラチオンに関する文献が各々 1 報ずつであった。

動物種については、ラットを用いて実験した文献が 11 報、マウスを用いたものが 2 報、魚 (ゼブラフィッシュ) を用いたものが 1 報であった。

げっ歯類を用いた実験において、胎内 (妊娠中) 暴露に関する文献が 5 報 (うち 1 報は、胎内及び出生直後に暴露)、出生直後の暴露が 5 報、4 週齢に暴露した文献が 1 報、8 週齢以降に暴露した文献が 2 報であった。また暴露経路については、強制経口投与は 1 報のみで、腹腔内投与が 1 報、残り 11 報は全て皮下投与であった。

表 4 動物実験系文献サマリーシート

文書番号	化学物質名	系統	文献等名	著者名	雑誌名、巻号	出版年	動物			設定用量	投与経路	投与期間、頻度	投与開始時齢	試験の実施方法 (観察期間、手法等)	主な毒性所見及び症状
							種	系統	性別/匹数						
動-1	クロルピリホス	有機リン	Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity	Dam, K., Seidler, F.J., Slotkin, T.A.	Developmental Brain Research 121 (2): 179-187	2000	ラット	SD	雌雄匹数不明	0, 1 mg/kg (1-4 日齢又は 1 日齢のみ)、5 mg/kg (11-14 日齢又は 11 日齢のみ)	皮下	1-4 日齢又は 11-14 日齢の 4 日間。 1 回/日	1 日齢又は 11 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・正向反射(3-4 日齢かつ投与 22 時間後) ・負の走地性(5-8 日齢) ・自発運動、立上り行動、毛繕い行動の観察(21 日齢、30 日齢);オープンフィールド試験 ・脳中 ChE 活性(1 日齢又は 11 日齢での単回投与の 2 又は 4 時間後) 	<ul style="list-style-type: none"> ・成長障害等の明確な毒性なし ・正向反射と負の走地性の障害(1-4 日齢投与群の雌)、自発運動と立上り行動の障害(1-4 日齢投与群の雄) ・脳中 ChE 活性障害(1 日齢での単回投与 2 時間後の雌雄、11 日齢での単回投与群の雌雄)

文書番号	化学物質名	系統	文献等名	著者名	雑誌名、巻号	出版年	動物			設定用量	投与経路	投与期間、頻度	投与開始時齢	試験の実施方法 (観察期間、手法等)	主な毒性所見及び症状
							種	系統	性別/匹数						
動-2	クロルピリホス	有機リン	Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats.	Levin ED, et al.	Developmental Brain Research. 130: 83-89	2001	ラット	SD	雌雄 10 匹/性/群	0、1 mg/kg (1-4 日齢)、5 mg/kg (11-14 日齢)	皮下	1-4 日齢又は 11-14 日齢の 4 日間。 1 回/日	1 日齢又は 11 日齢	T 字型迷路自発的交替行動試験 (8-13 週齢)、8 の字型自発運動試験 (8-13 週齢)、放射状迷路試験 (8-13 週齢) 及びその後の薬物投与実験 (14-17 週齢)	<ul style="list-style-type: none"> ・T 字型迷路自発的交替行動試験における反応潜時の遅延 (投与時期による差異なし) ・8 の字型自発運動試験における 8 の字型測定装置に対する馴化率の遅延 (11-14 日齢の投与群) ・放射状迷路試験における作業記憶の誤反応率と投与×投与時期×性との間に有意な相関、作業記憶の誤反応率の減少 (1-4 日齢の投与群雌) 及びそれに伴う性差の消失 ・放射状迷路におけるスコポラミン投与による参照記憶の誤反応率について投与×投与時期×スコポラミン投与、投与×投与時期×性×スコポラミン投与との間に有意な相関
動-3	クロルピリホス	有機リン	Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations.	Levin ED, et al.	Neurotoxicol Teratol.、24(6): 733-741	2002	ラット	SD	雌雄 10 匹/性/群	0、1、5 mg/kg	皮下	母獣が妊娠 17-20 日 (4 日間)。 1 回/日	妊娠 17 日 (母獣)	行動評価; T 字型迷路における自発的交替行動 (生後 4-6 週)、8 の字型迷路における自発運動 (生後 4-6 週)、放射状迷路試験 (生後 8-13 週) とその後の薬物投与実験 (14-17 週)	T 字型迷路の反応潜時 (試行 1、2 回目) の減少、8 の字型迷路における馴化の遅延 (雌のみ)、放射状迷路における正選択率低下 (1 mg/kg 投与群の雌のみ)、放射状迷路におけるスコポラミン投与による作業記憶障害の増強なし (1 mg/kg 投与群の雌)、スコポラミンに対する反応潜時延長 (1 mg/kg 投与群)

文書番号	化学物質名	系統	文献等名	著者名	雑誌名、巻号	出版年	動物			設定用量	投与経路	投与期間、頻度	投与開始時齢	試験の実施方法 (観察期間、手法等)	主な毒性所見及び症状
							種	系統	性別/匹数						
動-4	クロルピリホス	有機リン	Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period?	Qiao D, Seidler FJ, Padilla S, Slotkin TA.	Environ Health Perspect. 110(11): 1097-1103.	2002	ラット	SD	雌 ・非妊娠; 11匹/群 ・妊娠; 7~10匹/群	・非妊娠; 10、20、40、80、120 mg/kg ・妊娠 9-12日; 0、1、2、5 mg/kg ・妊娠 17-20日; 0、1、2、5、10、20、40 mg/kg	皮下	母獣が妊娠 9-12日、又は妊娠 17-20日(4日間)、非妊娠雌は3日間。 1回/日	妊娠 9日又は妊娠 17日(母獣)	胎生 17日又は 21日の心臓、肝臓、脳。細胞 packing 密度 (DNA/g 組織)、細胞数 (DNA 含有量)、細胞サイズ(タンパク質/DNA 比)。ChAT 活性、m ₂ AChR 結合能	<ul style="list-style-type: none"> 母獣の体重増加抑制 (20 mg/kg 以上投与の非妊娠雌、5 mg/kg 以上投与の妊娠雌) 胎仔体重減少、脳重量/胎仔体重比増加、肝重量/胎仔体重比減少 (妊娠 17-20日の 10 mg/kg 以上投与群) 肝臓の細胞 packing 密度指数への影響 (妊娠 17-20日の 10 mg/kg 投与群)、細胞数への影響 (妊娠 17-20日の 10 mg/kg 以上投与群) 脳の細胞サイズの変化 (妊娠 17-20日の 1、2 mg/kg 投与群) ChE 阻害 (妊娠 17-20日の 2 mg/kg 以上投与群)、ChAT 活性低下 (妊娠 17-20日の 20 mg/kg 以上投与群、妊娠 9-12日の 5 mg/kg 投与群)、脳の m₂AChR 低下 (妊娠 17-20日の 5 mg/kg 以上投与群、妊娠 9-12日の 5 mg/kg 投与群) ChAT 活性、m₂AChR の増加 (妊娠 9-12日の 1 mg/kg 投与群)

文書番号	化学物質名	系統	文献等名	著者名	雑誌名、巻号	出版年	動物			設定用量	投与経路	投与期間、頻度	投与開始時齢	試験の実施方法 (観察期間、手法等)	主な毒性所見及び症状
							種	系統	性別/匹数						
動-5	クロルピリホス	有機リン	Chlorpyrifos exposure of developing zebrafish: effects on survival and long-term effects on response latency and spatial discrimination.	Levin ED, et al.	Neurotoxicol Teratol.、25(1): 51-57	2003	ゼブラフィッシュ	—	12-16匹/群	0、10、100 ng/mL	飼育水内投与	2-16細胞期から孵化後5日まで	2-16細胞期	ゼブラフィッシュ用3コンパートメント迷路試験による空間弁別能(不正解のチャンパーは左右半々)、反応潜時。	<ul style="list-style-type: none"> ・3コンパートメント迷路における正解率(試行18回の平均。空間弁別能)の低下、反応潜時の2相性変化(10 ng/mL投与群で延長、100 ng/mL投与群で短縮。13回目以降の試行では対照群との有意差なし)。 ・クロルピリホス暴露による長期的な神経行動毒性の分子メカニズム解明のモデルに有用。
動-6	クロルピリホス	有機リン	Developmental exposure to chlorpyrifos leads to behavioral alterations resembling animal models of depression and involving serotonergic mechanisms.	Aldridge JE, et al.	Environ Health Perspect.、113: 527-531	2005	ラット	SD	雌雄9匹/性/群	0、1 mg/kg	皮下	1-4日齢(4日間)。1回/日	1日齢	高架式十字迷路試験(52-53日齢)、チョコレートミルク嗜好試験(54日齢)、放射状迷路試験(64日齢から5週間)及びその後の薬物投与実験(16-17週齢)	<ul style="list-style-type: none"> ・高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間及び自発運動量(中央横断回数)の増加(投与群の雄) ・チョコレートミルク嗜好試験におけるチョコレートミルク/水の嗜好比率の減少 ・放射状迷路試験における作業記憶・参照記憶の誤反応率の増加(投与群の雄)と減少(投与群の雌)、及びそれに伴う性差の消失 ・放射状迷路におけるケタンセリン投与による作業記憶及び参照記憶の誤反応率の増強

文書番号	化学物質名	系統	文献等名	著者名	雑誌名、巻号	出版年	動物			設定用量	投与経路	投与期間、頻度	投与開始時齢	試験の実施方法 (観察期間、手法等)	主な毒性所見及び症状
							種	系統	性別/匹数						
動-7	クロルピリホス	有機リン	Prenatal chlorpyrifos exposure elicits presynaptic serotonergic and dopaminergic hyperactivity at adolescence: critical periods for regional and sex-selective effects.	Slotkin TA, Seidler FJ.	Reprod Toxicol.、23(3): 421-427	2007	ラット	SD	雌雄8又は12匹/性/群	0、1、5 mg/kg	皮下	母獣が妊娠9-12日又は妊娠17-20日(いずれも4日間)。1回/日	妊娠9日又は妊娠17日(母獣)	脳中の5-HT、5-HIAA、DA、HVA、DOPAC(いずれも21日齢、30日齢)	<ul style="list-style-type: none"> ・5-HT 活性増加;妊娠 17-20 日の両投与群雄及び 5 mg/kg 投与群雌、妊娠 9-12 日の投与群雌雄(大脳皮質のみ) ・DA 活性増加;各投与時期における投与群の雌雄合計(大脳皮質のみ)
動-8	クロルピリホス	有機リン	Repeated exposures to low-level chlorpyrifos results in impairments in sustained attention and increased impulsivity in rats.	M.L. Middlemore-Risher a, J.J. Buccafusco b,c, A.V. Terry, Jr.	Neurotoxicol Teratol.、32: 415-424	2010	ラット	Wi star	雄 8-10 匹/群	0、18 mg/kg	皮下	14日間毎日、又は30日間隔日。1回/日	約2ヶ月齢	<ul style="list-style-type: none"> ・行動評価(5-CSRTT 指標);投与中、投与終了～30日後 ・血中・脳中 ChE 活性測定;投与終了翌日、投与終了 31 日後 	<ul style="list-style-type: none"> ・5-CSRTT における正解(正選択)率低下、無反応試行率及び尚早反応率増加、固執反応率低下(投与中のみ)、正解潜時延長、不正解潜時延長(投与中のみ) ・血中・脳中 ChE 活性の減少(脳の線条体、前脳基底核以外は投与中のみ) ※振戦や下痢等の明らかな毒性兆候なし

文書番号	化学物質名	系統	文献等名	著者名	雑誌名、巻号	出版年	動物			設定用量	投与経路	投与期間、頻度	投与開始時齢	試験の実施方法 (観察期間、手法等)	主な毒性所見及び症状
							種	系統	性別/匹数						
動-9	クロルピリホス	有機リン	Anxiety in adult female mice following perinatal exposure to chlorpyrifos.	Braque- nier JB, et al.	Neuroto- xicol Teratol. 、24(6): 733-741	2010	マ ウス	CD -1	雌 匹数 不明	0、0.2、 1、5 mg/kg	強 制 経 口	生後 14 日ま での 18 日 間。 1 回/日	妊娠 15 日 (母 獣)	<ul style="list-style-type: none"> ・神経行動学的試験；自発運動試験、明暗箱試験(72日齢)、高架式十字迷路試験 ※試験はいずれも投与終了の数週間後(成獣)に実施 ・脳中 AChE 活性(5 mg/kg 投与群のみ 1 日齢に検査) 	<ul style="list-style-type: none"> ・明暗箱試験におけるチェンバー中心滞在時間減少、明暗箱間の横断回数減少(いずれも 1 mg/kg 投与群のみ) ・高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間及び進入回数の比率減少(いずれも 1 mg/kg 投与群のみ) ・AChE 活性減少(5 mg/kg 投与群)
動-10	クロルピリホス	有機リン	Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero	Havila nd, J.A., Butz, D.E., Porter, W.P.	Reprod uctive Toxicolo gy, 29 (1): 74-79	2010	マ ウス	Sw iss We bst er (N D4 系)	雌雄 64 匹/ 群	0、1、5 mg/kg	皮 下	母獣が妊娠 17-20 日(4 日間)。	妊娠 17 日 (母 獣)	<ul style="list-style-type: none"> ・行動測定；餌探索行動迷路試験、放射状迷路試験(いずれも約 60 日齢)。 ・血中甲状腺ホルモン濃度(150 日齢) 	<ul style="list-style-type: none"> ・餌認識学習及び餌位置学習の遅延(投与群の雌のみ(1 mg/kg 投与群の最終試行以外)) ・血中遊離型甲状腺ホルモン指標増加(5 mg/kg 投与群の雌のみ)

文書番号	化学物質名	系統	文献等名	著者名	雑誌名、巻号	出版年	動物			設定用量	投与経路	投与期間、頻度	投与開始時齢	試験の実施方法 (観察期間、手法等)	主な毒性所見及び症状
							種	系統	性別/匹数						
動-11	ジクロルボス	有機リン	Altered cholinergic metabolism and muscarinic receptor linked second messenger pathways after chronic exposure to dichlorvos in rat brain.	Raheja G, Gill KD.	Toxicol Ind Health.、23(1): 25-37	2007	ラット	Wistar	雄匹数不明	0, 6 mg/kg	皮下	8週間。1回/日	<12週齢	脳中の AChE 活性、ChAT 活性、コリン取り込み、mAChR 結合能、アデニル酸シクラーゼ活性(いずれも最終投与の 24 時間後)	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・AChE 活性減少、ChAT 活性増加、高親和性コリン取り込み減少(大脳以外)、低親和性コリン取り込み減少、mAChR 結合能減少(大脳以外)、アデニル酸シクラーゼ活性阻害、cAMP 量減少
動-12	ダイアジノン	有機リン	Persistent cognitive alterations in rats after early postnatal exposure to low doses of the organophosphate pesticide, diazinon.	Timofe va OA, et al.	Neurotoxicol Teratol.、30(1): 38-45	2008	ラット	SD	雌雄 12 匹/性/群	0, 0.5, 2 mg/kg	皮下	1-4 日齢(4日間)。1回/日	1 日齢	<ul style="list-style-type: none"> ・T 字型迷路自発的交替行動試験(4~5 週齢)、8 の字型自発運動試験(6 週齢)、プレパルス抑制試験(11~12 週齢)、放射状迷路試験(19~28 週齢)及びその後の薬物投与実験(19~28 週齢) ・体重 ※以前の研究におけるクロルピリホスの投与による影響との比較も実施 	<ul style="list-style-type: none"> ・T 字型迷路自発的交替行動試験における反応潜時の短縮(多動) ・プレパルス抑制試験における抑制率低下(投与群の雄のみ)、性差の消失 ・放射状迷路試験における作業記憶の誤反応の増加(空間記憶障害)(0.5 mg/kg 投与群のみ)、放射状迷路におけるスコポラミン投与による作業記憶障害の増強(0.5 mg/kg 投与群のみ) ・クロルピリホスの投与による認知障害と共通点も相違点もあり

文書番号	化学物質名	系統	文献等名	著者名	雑誌名、巻号	出版年	動物			設定用量	投与経路	投与期間、頻度	投与開始時齢	試験の実施方法 (観察期間、手法等)	主な毒性所見及び症状
							種	系統	性別/匹数						
動-13	パラチオン	有機リン	Persistent behavioral alterations in rats neonatally exposed to low doses of the organophosphate pesticide, parathion	Timofe eva OA, et al.	Brain Res Bull., 77(6): 404-411	2008	ラット	SD	雌雄 15-18 匹/性/ 群	0、0.1、 0.2 mg/kg	皮下	1-4 日齢(4 日間)。 1 回/日	1 日 齢	T 字型迷路自発選択試験(35-45 日齢)、高架式十字迷路試験(50-53 日齢)、8 の字型自発運動試験(58-61 日齢)、Novelty Suppressed Feeding 試験(64-72 日齢)、プレパルス抑制試験(78-81 日齢)、チョコレートミルク嗜好試験(81-94 日齢)、放射状迷路試験及びその後の薬物投与実験(181-328 日齢) ※以前の研究におけるクロルピリホス、ダイアジノンの投与による影響との比較も実施	<ul style="list-style-type: none"> 高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在時間及び移所運動量の増加(0.2 mg/kg 投与群) 放射状迷路試験における作業記憶獲得の改善(0.1 mg/kg 投与群) 放射状迷路の薬物投与実験におけるスコプラミン投与による選択潜時の増大(0.1 mg/kg 投与群)、ジゾシルピン投与による作業記憶と参照記憶の障害の減少(0.1 mg/kg 投与群) 以前の研究におけるクロルピリホス、ダイアジノンの投与による影響に比べ、パラチオン投与による影響の範囲は狭く、小さい。

文書番号	化学物質名	系統	文献等名	著者名	雑誌名、巻号	出版年	動物			設定用量	投与経路	投与期間、頻度	投与開始時齢	試験の実施方法 (観察期間、手法等)	主な毒性所見及び症状
							種	系統	性別/匹数						
動-14	GBR 12909	DA T 阻 害 剤	Behavioral characterisation of the effects of acute and repeated administration of GBR 12909 in rats: Further evaluation of a potential model of ADHD	Katherine N. Hewitt, Charles A. Marsden, Chris P. Hollis, Kevin C.F. Fone	Neuropharmacology、57: 678-686	2009	ラット	Lister	雄 12 匹/ 群	0、30 mg/kg	腹腔内	24-27 日齢 (4 日間)	24 日齢	自発運動量(投与 1、4 日目、投与終了の 10、20、30 日後)、立ち上がり行動の観察(投与 1、4 日目、投与終了の 10、20、30 日後)、聴性驚愕反応プレパルス抑制試験(投与終了 34 日後)、新奇物体認識試験(投与終了 27 日後)	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 1 日目及び投与終了 10 日後に自発運動量、立ち上がり回数の有意な増加 ・新奇物体認識試験における新奇物体探索時間の短縮、対照群で見られた新規物体探索時間 > 馴化物体探索時間の差の消失。 ・DAT を有するため、ADHD の新規治療薬効果を評価する動物モデルとして有用

4.2.4 動物実験系文献の抄録

調査対象動物実験系文献 14 報の各文献について内容を確認し、上記 4.1.2.1 に基づき抄録としてまとめた。抄録は文書番号の順番に従い、実験に用いられた農薬の種類ごとに発行年の古い順に整理した。抄録において用いた略語は、別添資料 4 の動物実験系に関する和文抄録に用いた略語一覧に示した。抄録の詳細を次頁からの動物実験系文献抄録集に示す。

抄録及びサマリーシートに記載のとおり、動物実験において有機リン系農薬暴露による学習への影響や自発運動量の増加、脳の ChE 阻害等が観察されたが、これらは薬物を強制的に投与した結果である。投与方法はほとんどが皮下投与であり、ヒトが農薬に暴露される可能性が高いと思われる、食物摂取を介した暴露（動物実験においては混餌暴露に相当）や吸入暴露による結果ではない。また、動物実験で用いられた用量と同程度のレベルでヒトが摂食暴露される可能性があるかどうか不明である。従い、発達段階における農薬成分の暴露がヒトにおいて様々な脳機能の変化を誘引する可能性が考えられるが、本調査事業において収集された動物実験の結果の取扱いやヒトに外挿する際の解釈に当たっては、上記のような実験動物における暴露条件の特殊性や実験動物とヒトとの種差等に十分に配慮すべきと思われる。

動物実験系文献抄録集

文書番号	著者名(発行年)	文献名	頁番号
動-1	Seidler & Slotkin (2000)	Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity.	116
動-2	Levin et al. (2001)	Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats.	118
動-3	Levin et al. (2002)	Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations.	120
動-4	Qiao et al. (2002)	Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: What is the vulnerable period?	122
動-5	Levin et al. (2003)	Chlorpyrifos exposure of developing zebrafish: effects on survival and long-term effects on response latency and spatial discrimination.	124
動-6	Aldridge et al. (2005)	Developmental exposure of rats to chlorpyrifos leads to behavioral alterations in adulthood, involving serotonergic mechanisms and resembling animal models of depression.	126
動-7	Slotkin & Seidler (2007)	Prenatal chlorpyrifos exposure elicits presynaptic serotonergic and dopaminergic hyperactivity at adolescence: Critical periods for regional and sex-selective effects.	128
動-8	Middlemore-Risher et al. (2010)	Repeated exposures to low-level chlorpyrifos results in impairments in sustained attention and increased impulsivity in rats.	130
動-9	Braquenier et al. (2010)	Anxiety in adult female mice following perinatal exposure to chlorpyrifos.	132
動-10	Haviland et al. (2010)	Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero.	134
動-11	Raheja & Gill (2007)	Altered cholinergic metabolism and muscarinic receptor linked second messenger pathways after chronic exposure to dichlorvos in rat brain.	136
動-12	Timofeeva et al. (2008)	Persistent cognitive alterations in rats after early postnatal exposure to low doses of the organophosphate pesticide, diazinon.	138
動-13	Timofeeva et al. (2008)	Persistent behavioral alterations in rats neonatally exposed to low doses of the organophosphate pesticide, parathion.	140
動-14	Hewitt et al. (2009)	Behavioural characterisation of the effects of acute and repeated administration of GBR 12909 in rats: Further evaluation of a potential model of ADHD.	142

		文献 No.	動-1
文献等名 (和訳)	Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. (新生仔の感受性期のクロルピリホス暴露は協調能力及び自発運動の発達における性選択的な障害を誘発する)		
著者名	K. Dam, F.J. Seidler, T.A. Slotkin		
出典	Developmental Brain Research. 121; 179-187		
出版年	2000 年		
化学物質 の系統	有機リン系	化学物質名 (CAS 番号)	クロルピリホス(CPF)
背景・目的 CPF は汎用されており、妊婦や乳幼児への暴露が懸念される。以前の研究から、脳の発達がピークで感受性が最も高い出生前後の時期の CPF 暴露は、明確な毒性を生じない用量でも脳に神経化学的变化を生じることが示されている。本試験は、明確な毒性を生じない用量の CPF の新生仔期暴露による脳の変化が、新生仔期及び離乳後の行動異常を引き起こすかどうかを協調運動及びオープンフィールド試験による一般行動を調べた。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与(溶媒; dimethylsulfoxide)
系統	Sprague-Dawley	投与期間、頻度	生後 1~4 日(PN1~4)又は PN11~14 の 4 日間、1 回/日
性別	雌雄	投与開始時齢	PN1、又は PN11
匹数	—	設定用量	・0(対照群) ¹ 、1 mg/kg(PN1~4)、5 mg/kg(PN11~14)。 ・単回投与; 1 mg/kg(PN1)又は 5 mg/kg(PN11)。
観察手法、観察期間等(統計解析を含む) ◇一腹当たり雌雄各 2 匹をランダムに選択し、下記の行動試験を実施。 ・ 正向反射; PN3~4 かつ CPF 投与 22 時間後に検査。起き上がりに要する時間を測定。 ・ 負の走地性; PN5~8 に検査。傾斜角 20° (頭が下) から 180° 回転の成功率 (1 分間)。 ・ 自発運動、立上り行動 (rearing)、毛繕い行動; PN21、PN30 に検査。オープンフィールド試験。 ◇コリンエステラーゼ(ChE)活性: CPF 単回投与の 2、4 時間後の脳 (脳幹、前脳、小脳) における活性を分光光度定量法で測定。 ◇統計解析: ANOVA 及び Fisher の制約付最小有意差検定、Fisher の正確確率検定 (負の走地性) を実施。有意水準は $p < 0.05$ 。			
結果 両投与 (1 又は 5 mg/kg) とも明確な毒性 (死亡、成長阻害、開眼までの時間、哺乳や哺育行動への影響等) は見られなかった。 PN1~4 の CPF 投与群では正向反射と負の走地性の障害が雌に、自発運動と立上り行動の障害が雄に有意に認められ、性選択性を示した。PN11~14 の CPF 投与群 (PN1~4 の投			

¹ 投与量は、全身毒性や投与に関連した体重減少、死亡を生じず、ラットの発達中の脳に神経化学的变化を生じることが示されている用量である旨、本文中に記載されている。

与量の 5 倍を投与) では雌雄ともに、投与による影響は認められなかった。

ChE 活性²については、PN1 に 1 mg/kg の CPF を投与した群で、投与後 2 時間の脳の全検査部位において雄で約 60%、雌で約 20%の活性阻害が有意に見られ、投与 4 時間後には回復傾向を示した。PN11 に 5 mg/kg の CPF を投与した群では、ChE の活性阻害は雌雄とも 20~30%で性差はなく、投与 2 時間後より 4 時間後の方が活性阻害の程度が強かった。

考察

本試験の結果から、生後早期の CPF 暴露は明らかな毒性を生じない用量でさえ早期及び長期の性選択的な行動異常を生じることが示唆された。今後、CPF 暴露による慢性又は遅発性の影響を ChE 阻害のような生化学指標だけでなく脳の発達やシナプス活動の動的な側面からも長期的に観察、評価することが必要である。

備 考

² 対照群ラットの脳の各部位における ChE 活性は、脳幹>前脳>小脳、性差無し。

		文献 No.	動-2
文献等名 (和訳)	Persistent behavioral consequences of neonatal chlorpyrifos exposure in rats. (ラットにおける新生仔期クロルピリホス暴露による持続的な行動変化)		
著者名	Edward D. Levin, Nii Addy, Aya Nakajima, N.Channelle Christopher, Frederic J. Seidler, Theodore A. Slotkin		
出典	Developmental Brain Research. 130; 83-89		
出版年	2001 年		
化学物質 の系統	有機リン系	化学物質名 (CAS 番号)	クロルピリホス(CPF) (CAS 2921-88-2)
背景・目的 CPF の出生前暴露が F ₁ の行動に及ぼす影響については既に報告している(動-3)、今回は生後の早期(1~4 日)又は後期(11~14 日)に CPF に暴露させた場合の、F ₁ の行動に及ぼす影響について解析する。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与(溶媒; dimethylsulfoxide)
系統	SD	投与期間、頻度	生後 1 日(PND1)~PND4 の 4 日間、 又は PND11~PND14 の 4 日間、 1 回/日
性別	雌雄	投与開始時齢	PND1 又は PND11
匹数	各投与時期とも 10 匹/性/群	設定用量	・PND1~PND4 の投与; 0(対照群)、 1 mg/kg ¹ ・PND11~PND14 の投与; 0(対照群)、 5 mg/kg
観察手法、観察期間等(統計解析を含む) 以下の行動試験を幼若齢から成獣にかけて実施: T 字型迷路自発的交替行動試験(8~13 週齢)、8 の字型自発運動試験(8~13 週齢)、放射状迷路(RAM)試験(8~13 週齢)及び、RAM における薬物投与実験(14~17 週齢)。薬物投与実験ではムスカリン作動性アセチルコリン受容体拮抗薬のスコポラミン(0, 0.04, 0.08, 0.16 mg/kg)、ニコチン作動性受容体拮抗薬のメカミラミン(0, 1.25, 2.5, 5 mg/kg)を用いた。 統計解析に関して、正選択率及び反応潜時測定値は群間(CPF、暴露時期、性)及び群内(試行回数、薬物投与用量)の要因とともに ANOVA で解析した。			
結果 T 字型迷路自発的交替行動試験では、CPF の暴露時期に関わらず、CPF 暴露による交替行動率への影響は見られなかった。反応潜時については CPF 暴露群で有意な遅延が見られたが、暴露時期による違いは見られなかった。 8 の字型自発運動試験では、CPF 暴露による運動量への有意な影響は認められなかった。8 の字型測定装置に対する馴化率については、PND1~PND4 の CPF 暴露では変化がなかったが、PND11~PND14 の暴露群において馴化率が遅かった(性差なし)。 RAM 試験では 18 回試行し、作業記憶の誤反応率と CPF 暴露×暴露時期×性との間に有意な相関関係が見られた。PND1~PND4 の CPF 暴露の対照群では、雄の作業記憶の誤反応が雌よりも少ない傾向にあったが、CPF 暴露群の雌では作業記憶における誤反応の有意な減少が			

¹ CPF の投与量はいずれも、「以前に、全身毒性を生じることなく発達中のラット脳における神経毒性を生じることが示されている用量」との記載がある。

見られ、雄と同等になった。しかし、PND11～PND14 の CPF 暴露では如何なる影響も見られなかった。参照記憶に関しても作業記憶と同様な影響が見られた。

薬物を投与した RAM 試験では、スコポラミン投与により作業記憶及び参照記憶の誤反応が用量依存的に増加した。作業記憶に関して、CPF は暴露時期及び性に関わらず、スコポラミン投与による影響に変化を与えなかったが、参照記憶については CPF×暴露時期×スコポラミン ($p<0.05$)、及び CPF×暴露時期×性×スコポラミン ($p<0.03$) で CPF 暴露に関連した相関が見られた。すなわち、対照群の雌ではスコポラミン投与による参照記憶の誤反応が多かったが、PND11～PND14 の CPF 暴露群の雌ではスコポラミン投与による影響は見られず、これには性選択性が認められた(雄ではこれらの影響は見られなかった)。また、メカミラミン投与が作業記憶及び参照記憶に及ぼす影響は見られなかった。

考察

以上より、生後早期の CPF 暴露は長期にわたり、明らかに性選択的に認知機能の変化を生じることが示唆された。RAM 試験における作業記憶及び参照記憶の誤反応率がいずれも、PND1～PND4 の CPF 暴露雌で有意に改善し、雄と同様な誤反応率であったことは、行動における雌の雄化を示していると考えられ、このことから、CPF 暴露が行動パターンにおける性分化の発達を妨げる可能性が示唆される。今後この点を明らかにする必要がある。

備 考

文献等名 (和訳)	Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioral alterations. (クロルピリホスの出生前暴露はラットにおける持続的な行動変化を誘発する)		
著者名	Edward D. Levin, Nii Addy, Avanti Baruah, Alana Elias, N. Channelle Christopher, Fredric J. Seidler, Theodore A. Slotkin		
出典	Neurotoxicology and Teratology. 24; 733-741		
出版年	2002 年		
化学物質 の系統	有機リン系	化学物質名 (CAS 番号)	クロルピリホス(CPF) (2921-88-2)
背景・目的			
ラットにおいて、出生後の CPF 投与は認知機能を長期に変化させるが、出生前暴露の影響に関する情報はほとんど入手できない。そこで、神経新生のもっとも盛んな時期である、妊娠 17-20 日 (GD17-20) のラットに CPF を投与し、その仔の認知機能を種々の行動試験により、幼若期から成獣になるまで評価した。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与 (DMSO に溶解)
系統	SD 系	投与期間、頻度	GD17-20 (4 日間)、 1 回/日
性別	・投与; 雌 (母動物) ・検査; 雌雄 (出生仔動物: 幼若期から成獣になるまで)	投与開始時齢	GD17
匹数	・母動物; 記載なし ・出生仔動物; 10 匹/性/群 (計 60 匹)	設定用量	0 (対照群)、1、5 mg/kg ¹
観察手法、観察期間等 (統計解析を含む)			
妊娠中に CPF を投与された母動物から生まれた雌雄仔ラットを用いて、行動試験 (T 字型迷路における自発的交替行動 (生後 4-6 週)、8 の字型迷路における自発運動 (生後 4-6 週)、16 方向放射状迷路でのトレーニング (生後 8-13 週) 及び放射状迷路における薬物投与による作用 (14-17 週)) を、明暗を昼夜逆転させて実施した。なお、放射状迷路における薬物投与実験ではコリン作動性メカニズムへの依存を把握するために、ムスカリン性 ACh 受容体の拮抗薬としてスコポラミン (0、0.04、0.08、1.6 mg/kg の皮下投与) を、ニコチン性 ACh 受容体の拮抗薬としてメカミラミン (0、1.25、2.5、5 mg/kg の皮下投与) を用いた。			
データ解析は、正選択率及び反応潜時について ANOVA により評価し、有意差は主作用について $P < 0.05$ 、交互作用について $P < 0.1$ (片側 $P < 0.05$) とした。各群の事後検定については Fisher の多重比較を用いた。			
結果			
T 字型迷路における自発的交替行動については、出生前 CPF 投与による有意な変化は認められなかったが、反応潜時には 1 及び 2 回目の試行で対照群と比較して CPF 投与群で有意な減			

¹ 投与量は、胎仔成長阻害の閾値以下で、母動物の体重増加抑制の閾値をまたぐ値である旨、本文中に記載されている。

少が見られた。

8の字型迷路における自発運動については、投与群と対照群とで平均自発運動量に有意差は認められなかったが、試行回数に伴う活動レベルの馴化に有意差が見られた(CPF×Block; $P<0.03$, CPF×Sex×Block; $P<0.005$)。雌では出生前 CPF 投与群(1, 5 mg/kg)における馴化が有意に遅かったが、雄では有意差は見られなかった。

放射状迷路における記憶獲得については、出生前 CPF 暴露により、作業記憶及び参照記憶とも、18回の獲得学習期間において正選択率が低下した。作業記憶については CPF 1 mg/kg 投与群で有意($P<0.01$)に誤反応が多かったが、CPF 5 mg/kg 投与群では有意差は見られなかった。参照記憶についても、同様に 1mg/kg 投与群で有意($P<0.05$)に誤反応が多かったが、軽度であった。なお、この作用は雌にのみ限定されていて、雄には影響は見られなかった。

放射状迷路における薬物投与実験では、スコポラミン投与により対照群及び CPF 5 mg/kg 投与群の雌に用量依存的な作業記憶の障害が見られたが、CPF 1 mg/kg 投与群の雌ではスコポラミンによる作業記憶障害は見られなかった。雄では出生前 CPF 暴露に関わりなく、スコポラミンに対する妥当な反応が見られた。参照記憶の誤反応に関して、CPF 1 mg/kg 投与群は 5 mg/kg 投与群と比較して有意にスコポラミンによる用量-反応関係を低下させたが、参照記憶という観点からは、対照群と比較して有意差は認められなかった。また、CPF 1 mg/kg 投与群は対照群及び CPF 5 mg/kg 投与群と比較してスコポラミンに対する反応の反応潜時を延長させた。この作用は雄より雌で強かった。メカミラミンの作業記憶及び参照記憶に対する CPF 出生前暴露の有意な影響は見られなかった。

考察

以上の結果から CPF の発達神経毒性に関して以下のように結論する。

1. 認知機能障害が胎仔の脳 AChE をより強く阻害する高用量暴露により相殺されるという事実は、低用量暴露においては非コリン性メカニズムがより重要であることを示唆している。
2. 幾つかの認知機能障害において、単調でない用量-反応関係が見られていることは、単調な古典的リスク評価手法が、CPF 及び複数の作用機序を持つその他の神経毒性物質では適切ではないかもしれないことを示唆している。
3. 本試験の結果から、CPF の有害作用を詳細に説明するのに必要な戦略に影響する 2 つの重要な要因が示唆された。それは性選択性の有無及び基礎的な行動学的手法以外の手法を試みる必要性である。

今後、CPF の発達神経毒性の決定要因として内分泌の要因や脳の発達における雌雄差に着目して研究を行うこと、さらに、障害された脳において基本的な機能獲得を可能にする代償経路、及びその代償経路がどのように影響するかを明らかにすることが必要である。

備考

文献等名 (和訳)	Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: What is the vulnerable period? (クロルピリホスの発達神経毒性: 脆弱な時期とは?)		
著者名	Dan Qiao, Frederic J. Seidler, Stephanie Padilla, and Theodore A. Slotkin		
出典	Environmental Health Perspectives. 110(11); 1097-1103		
出版年	2002 年		
化学物質 の系統	有機リン系	化学物質名 (CAS 番号)	chlorpyrifos (CPF)
背景・目的			
ラット新生仔の CPF 暴露は脳細胞の損傷や消失の原因となり、シナプスの発達に異常を生じることが報告されている。脆弱性の感受性期を定義するため、出生前に CPF 暴露されたラットを用い、脳発達のバイオマーカーと胎仔脳コリンエステラーゼ阻害の関連を比較検討した。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与(溶媒; dimethylsulfoxide)
系統	SD(Sprague-Dawley)	投与期間、 頻度	妊娠 9 日(GD9)~GD12(神経管形成期)あるいは GD17~GD20(神経新生ピーク期)の 4 日間、非妊娠雌は 0~2 日目までの 3 日間。 いずれも 1 回/日。
性別	雌	投与開始時齢	GD9、GD17 (非妊娠雌については記載なし)
匹数	・非妊娠雌; 11 匹/群 ・GD9~GD12 投与; 7~10 匹/群 ・GD17~GD20 投与; 7~9 匹/群	設定用量	・非妊娠雌; 10、20、40、80、120 mg/kg ・GD9~GD12 投与; 0(対照群)、1、2、5 mg/kg ・GD17~GD20 投与; 0(対照群)、1、2、5、10、20、40 mg/kg (対照群; DMSO)
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
GD9~GD12 投与群; GD17、GD21 に測定。GD17~GD20 投与群; GD21 に測定。心臓、肝臓、脳を胎仔から採取、脳は GD21 の採取時に前脳と脳幹に分離。 細胞発達のバイオマーカー; 細胞 packing 密度(DNA/g 組織)、細胞数(DNA 含有量)、細胞サイズ(タンパク質/DNA 比)。DNA の検出は蛍光色素結合法(修正)、タンパク質の検出は Folin 試薬を使用。 コリン作動性シナプス発達の指標; ChAT 活性(コリン作動性神経終末の指標。[¹⁴ C]アセチル CoA からの ¹⁴ C-アセチルコリン生成で測定)、放射性リガンドの m ₂ AChR 結合能(コリン作動性シグナル伝達メディエーター。[³ H]AFDX384、ChE 活性・自動分光光度分析を用いて測定)。 統計解析; ANOVA、事後解析。有意水準は p < 0.05			
結果			
非妊娠雌では、20 mg/kg 以上の CPF 投与により体重増加抑制がみられた。 GD17~GD20 投与群では、5 mg/kg (母獣毒性の閾値)以上の CPF 投与により母獣の体重増加抑制が有意にみられたが、5 mg/kg 以下の CPF 投与では胎仔毒性(指標; 胎仔数、胎仔体			

重、組織重量)はみられなかった。10 mg/kg(胎仔毒性の閾値)以上の CPF 投与で、胎仔体重の減少、脳重量/胎仔体重比の増加、肝重量/胎仔体重比の減少が有意にみられた。肝臓でのみ、細胞 packing 密度指数(CPF 10 mg/kg 投与)、細胞数(CPF 10 mg/kg 以上投与)への影響がみられ、脳の細胞サイズの変化は、母獣毒性の閾値以下の1あるいは2 mg/kgの CPF 投与で有意にみられた。ChE 阻害は2 mg/kg(ChE 阻害の閾値)以上の CPF 投与で有意にみられ、より高用量の CPF 投与により ChAT 活性低下(CPF 20 mg/kg 以上投与)、脳の m₂AChR 低下(CPF 5 mg/kg 以上投与)が有意にみられた。

GD9~GD12 投与群では、GD17、GD21 での評価ともに、母獣毒性の閾値(5 mg/kg)以下の CPF 投与による胎仔毒性(指標; 胎仔数、胎仔体重、組織重量)、細胞 packing 密度指数への影響はみられなかった。また、GD17 での評価で、コリン作動性指標(ChAT 活性、m₂AChR)の増加が1 mg/kgの CPF 投与でみられたが、5 mg/kgの CPF 投与では逆に低下した。

考察

以上から、CPF 暴露による胎仔の脳発生への影響は、妊娠早期(GD9~12)と妊娠後期(GD17~20)で本質的に異なる事が示唆された。

本研究における CPF 暴露による影響は過去の新生仔への暴露研究と比較して胎仔体重の減少の閾値により近い用量でみられた事から、胎仔脳の脆弱性は新生仔脳に比べて低い事が示唆される。今後、本研究でみられた影響の結果として生じる機能変化を特定するため、遅発性のシナプスの変化や行動変化についての長期的研究が必要である。

備考

		文献 No.	動-5
文献等名 (和訳)	Chlorpyrifos exposure of developing zebrafish: effects on survival and long-term effects on response latency and spatial discrimination. (発育中のゼブラフィッシュへのクロルピリホス暴露: 生存率に対する影響及び反応潜時並びに空間弁別に及ぼす長期影響)		
著者名	Edward D. Levin, Elizabeth Chrysanthis, Kari Yacisin, Elwood Linney		
出典	Neurotoxicology and Teratology. 25; 51-57		
出版年	2003 年		
化学物質 の系統	有機リン系	化学物質名 (CAS 番号)	クロルピリホス(CPF)
背景・目的			
哺乳動物を用いて CPF 誘発性の行動障害に関する一連の分子メカニズムを調べるのは、出生前発生に対するアクセス困難のために難しい。魚類のような補完的な非哺乳類モデルは発生の過程を連続的に見ることができ、その後の行動試験も非侵襲条件で実施可能である。今回は魚類のゼブラフィッシュを用い、CPF 暴露による行動への影響を調べるとともに、この試験モデルの有用性についても検討を加えた。			
試験方法			
動物種	ゼブラフィッシュ (<i>D. rerio</i>)	投与経路	飼育水内投与 (溶媒; dimethyl sulfoxide)
系統	—	投与期間、頻度	2-16 細胞期から孵化後 5 日まで暴露。 (飼育水を毎日交換)
性別	—	投与開始時齢	2-16 細胞期
匹数	12-16 匹/群	設定用量	0(対照群)、10、100 ng/mL
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
2-16 細胞期から孵化後 5 日まで CPF に暴露し、20 週齢で行動試験を開始した。行動試験前に蛍光染料マーカーを皮下注射して個体識別し用いた。プレキシガラス(アクリル樹脂)製のゼブラフィッシュ用 3-コンパートメント迷路を用いて空間弁別及び反応潜時に対する影響を検討した。 3-コンパートメント迷路は同じ大きさの中央と左右の 3 のチャンバーから成り、隔壁に垂直に動くドアを有する。あらかじめどちらが不正解のチャンバーであるかを 1 匹ずつに対して設けておき、同時に左右のドアを開け、もしも不正解のチャンバーに入った場合には隔壁が移動して狭まり、行動を制限する装置である。各ゼブラフィッシュに設けた不正解のチャンバーは、左右半々とし、試行回数は 18 回とした。 統計解析: データの有意性について ANOVA で解析し、Dunnet の検定を用いて対照群との比較(両側)を行った。また死亡率に対する影響については χ^2 検定を用いた。			
結果			
CPF 暴露による死亡率に対する影響は初期には見られなかったが、26 週以降、高濃度群で有意に増加した(P<0.01)。 3-コンパートメント迷路における 18 回試行時の平均正解率は対照群と比較して低濃度(P<0.05)及び高濃度(P<0.01)で有意に低かった。また、高濃度での正解率は試行回数が進むにつれて対照群と比較してより低くなった。 3-コンパートメント迷路における反応潜時(平均値)については、対照群と比較して低濃度群で有意に長く、高濃度群で有意に短かったが、13-18 回目の試行では差が認められなくなった。			

考察

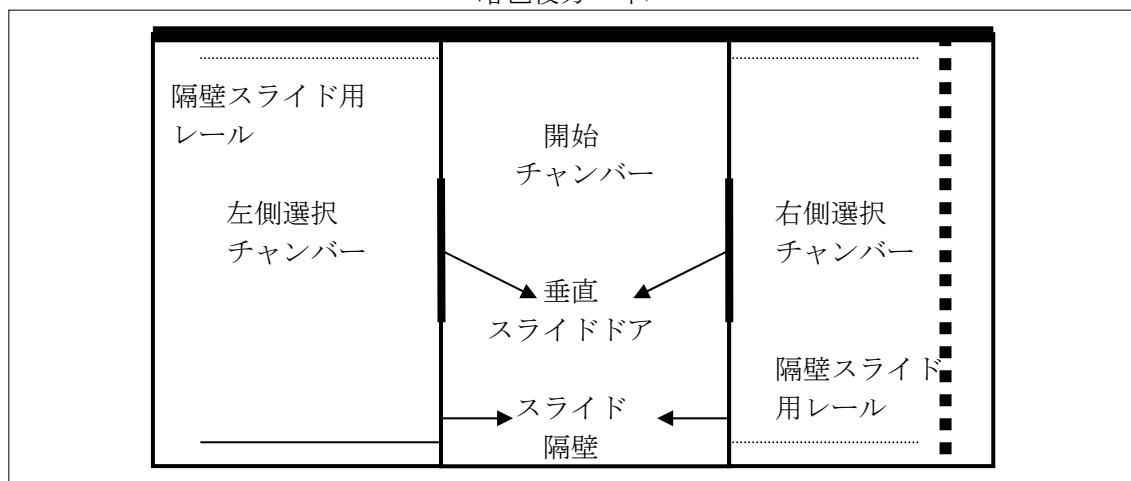
CPF 暴露の反応潜時に対する影響は 2 相性であり、CPF の毒性発現が複数のメカニズムによる可能性を示唆している(同研究室が以前に実施した、出生前 CPF 暴露ラットでの放射状迷路試験¹でも非単調な用量-反応関係が認められている)。高濃度暴露群においてより後期に正解率の低下が発現したことに関して、この現象を説明するための更なる研究が必要である。

このゼブラフィッシュのモデルは、CPF の発生初期暴露による持続的な影響に関する分子メカニズムを解明するのに役立つと思われる。ゼブラフィッシュは神経発達の分子生物学的特徴を反映する中心的なモデルであり、ゼブラフィッシュの透明な卵膜と速い成長は、分子に基づく神経行動毒性研究を促進し、発達中の神経系を可視化する手段を提供する。ゼブラフィッシュ用に良く開発された分子マイクロアレイなどの技術は、CPF により誘発される長期にわたる行動異常の原因である神経発達の変化に関する分子メカニズムをマッピングするのに利用可能である。

備考

ゼブラフィッシュの学習評価用 3-チャンバー試験水槽

暗色後方パネル



1. 開始チャンバーに魚を入れる
2. 60 秒後に左右の垂直スライドドアを同時に開ける
3. 正解方向のチャンバーに入った場合には、ドアを閉めて 30 秒間そのまま放置する
4. 不正解方向のチャンバーに入った場合には、ドアを閉めてから側壁の 2 cm 手前まで隔壁をスライドさせ 10 秒間放置する
5. 20 秒間どちらにも入らない場合には、開始チャンバーに魚網を入れドアと平行に動かし、選択させる
6. 魚の半数を右側、残り半数を左側のチャンバーが正解となるようにトレーニングした
7. 選択の正解率と反応潜時とを記録した
8. 試行を 18 回行い、6 回ずつを一塊として平均値を用いて解析した

¹ 本調査における動-3 に該当。

		文献 No.	動-6
文献等名 (和訳)	Developmental exposure of rats to chlorpyrifos leads to behavioral alterations in adulthood, involving serotonergic mechanisms and resembling animal models of depression. (発達期ラットのクロルピリホス暴露は成熟期における行動変化を誘発する—セロトニン作動性メカニズムの関与とうつ病の動物モデルとしての類似性)		
著者名	Justin E. Aldridge, Edward D. Levin, Fredric J. Seidler, and Theodore A. Slotkin		
出典	Environmental Health Perspectives. 113(5); 527-531		
出版年	2005 年		
化学物質 の系統	有機リン系	化学物質名 (CAS 番号)	クロルピリホス(CPF) (CAS 2921-88-2)
背景・目的			
CPFは米国で最も多く使用されている有機リン系殺虫剤であるが、発達神経毒性のため使用が制限されてきている。有機リン剤の全身毒性におけるコリンエステラーゼ阻害作用とコリン作動性神経を過剰刺激する役割が既知であることを前提として、長期間のコリン作動性神経障害とその関連行動に焦点を当てた多くの動物試験が行われている。しかし、胎仔又は新生仔への CPF 投与後の長期変化についてはコリン作動系に限定されるものではなく、種々の神経伝達物質、その中でも特にセロトニン(5-HT)に作用することが確認されている。そこで本研究では、新生仔への CPF 暴露が成獣になった際の行動に及ぼす影響について検討した。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与(溶媒; dimethylsulfoxide)
系統	SD	投与期間、頻度	生後 1 日(PND1)~PND4 ¹ の 4 日間、 1 回/日
性別	雌雄	投与開始時齢	PND1
匹数	9 匹/性/群	設定用量	0(対照群)、1 mg/kg ²
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
室内の明暗を昼夜逆転させ、括弧内に記載の時期に行動試験を行った: 高架式十字迷路試験(PND52~53)、チョコレートミルク嗜好試験(PND54)、放射状迷路(RAM; PND64 から 5 週間)試験及び、5-HT ₂ 受容体拮抗薬のケタンセリン投与(0、0.5、1、2 mg/kg)による RAM 試験における影響を調べた試験(16~17 週齢)。			
統計解析については、CPF の影響とその他の変数との関係を確立するために新生仔投与、性について ANOVA を実施し(分散が均一ならばデータを log 変換)、同じ動物について複数回解析した。CPF 投与と他の変数とに関連が見られた場合は、データを再分割し、低次の ANOVA を実施した。その後、妥当な場合は Fisher の多重比較検定を行った。有意水準は p<0.05 とした。			
結果			
高架式十字迷路試験では、オープンアーム滞在時間は一般的に雌より雄のほうが短い、CPF 暴露された雄のオープンアーム滞在時間は雌とほぼ同程度まで有意に上昇した。一方、雌に対しては影響がなく、性選択性があった。高架式十字迷路の中央を通過する回数で測定した自発運動量についても同様に、雄で有意な増加が観察された。			
チョコレートミルク嗜好試験(anhedonia 試験)では、対照群は雌雄ともチョコレートミルクと水とに同等の好みを示したが、CPF 暴露群では雌雄ともチョコレートミルク/水の嗜好比率の有意な減			

¹ 他の論文(Aldridge et al. 2003, 2004)を引用し、「発達中のラット脳において 5-HT 作動性シナプス機能のバイオマーカーで検出される長期変化等の神経毒性の感受性が高い時期」としている。

² 「古典的に subtoxic と考えられるレベル」との記載あり。

少が見られた。総水分摂取量に変化はみられなかった。

RAM 試験については、以前に実施された試験 (Icenogle et al. 2004; 動-2、動-3) で示唆されたように、訓練期間中の作業記憶の誤反応率に性差があり、対照群の雄の誤反応率は雌より少なかった。CPF 暴露による影響には強い性選択性があり、雄では誤反応率が上昇する傾向にあったが、雌では有意に減少し、その結果、CPF 暴露群の雌雄は同等の値を示した。参照記憶の誤反応率についても同様の結果が得られた。一方、CPF 暴露による反応潜時に対する影響は見られなかった。

記憶に対する 5-HT₂ 受容体の作用を評価するため、18回の訓練終了時 (CPF 暴露群における誤反応率が対照群と同様になる時点) にケタンセリンを投与して RAM 試験を行ったが、対照群では作業記憶及び参照記憶に対する影響は見られなかった。一方、CPF 暴露群では作業記憶及び参照記憶の誤反応率がケタンセリン投与により有意に増加した。また、この影響は参照記憶よりも作業記憶に対するほうが大きく、性選択性は見られなかった。

考察

以上より、生後早期の CPF 暴露は 5-HT 作動性シナプスに長期的な神経化学的変化を生じ、うつ病の動物モデルで見られるものと類似した 5-HT 神経系の機能障害に対応した行動変化を呈することが示唆された。また、CPF の 5-HT 系に関連した影響の多くは脳の性分化時期における神経発達の擾乱を反映したものであり、このため、雌雄で異なる影響が見られた。

備考

文献等名 (和訳)	Prenatal chlorpyrifos exposure elicits presynaptic serotonergic and dopaminergic hyperactivity at adolescence: Critical periods for regional and sex-selective effects. (出生前クロルピリホス暴露は思春期にシナプス前セロトニン及びドパミン作動性神経の過活動を誘発する: 部位及び性選択的影響の感受性期)		
著者名	Theodore A. Slotkin, Frederic J. Seidler		
出典	Reproductive Toxicology. 23: 421-427		
出版年	2007年		
化学物質 の系統	有機リン系	化学物質名 (CAS 番号)	クロルピリホス(CPF)
背景・目的			
CPFはコリンエステラーゼ (ChE) 阻害により神経毒性を生じると考えられているが、実際には多数の機序が存在する。中でもセロトニン (5-HT) 系は CPF 暴露による影響を特に受けやすく、この感受性が最も高い時期は脳の性分化の時期に相当する。また以前の研究において、一般毒性の閾値以下の暴露量でも影響が見られること、生後 1~4 日の CPF 暴露により 5-HT に関連した行動やシナプス活性の変化が見られ、その変化は長く続くことが見出されている。以上より、胎仔脳コリンエステラーゼ (ChE) 阻害の閾値付近の CPF を、脳の性分化の間及び前に暴露した場合の 5-HT 系への影響について思春期に評価するとともに、CPF 暴露に対する感受性が 5-HT 系、ドパミン (DA) 系のどちらでより高いかを検討した。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与(溶媒; dimethylsulfoxide)
系統	Sprague-Dawley	投与期間、頻度	妊娠 9 日 (GD9) ~GD12 又は GD17~20 の 4 日間、 1 回/日
性別	・投与; 雌(妊娠) ・検査; 雌雄(生後 30 日(PN30))	投与開始時齢	GD9 又は GD17
匹数	・妊娠雌; 記載なし ・PN30; GD9~12 投与は 8 匹/性/群、 GD17~20 投与は 12 匹/性/群	設定用量	0(対照群)、1 及び 5 mg/kg ¹
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
投与群、対照群とも出生日に新生仔を無作為に抽出して母動物に哺育させ、PN21 の離乳後、PN30 に同腹仔から雌雄各 1 匹を選んで屠殺し、脳を摘出した。脳は小脳を除去した ² 後、大脳皮質、海馬、線条体、中脳及び脳幹 ³ に分けて保存した。これら 5 領域の脳組織における 5-HT、5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)、DA、homovanillic acid (HVA)、dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) を電気化学的検出装置付き HPLC で分析した(結果は ng/g 組織で計算された)。また、5-HIAA/5-HT、[DOPAC+HVA]/DA を各々の代謝回			

¹ 投与量は、胎仔脳コリンエステラーゼ活性、胎仔の成長阻害、母動物の体重増加抑制の閾値であり、この用量より低濃度では影響は見られない旨、本文中に記載されている。

² 小脳は 5-HT 及び DA 投射が少ないため、と本文中に記載されている。

³ DA 投射が多い領域は大脳皮質、線条体と本文中に記載されている。

転の指標として用いた。

統計解析は ANOVA、及び可能な場合は Fisher の制約付最小有意差検定を行ない、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結果

GD17~20 に CPF を投与した群における 5-HT 活性 (5-HT の turnover) は、雄では脳の多くの領域で増加し、その増加は (対照群に比べて) 両投与群で有意であったが、雌では影響が小さく、5 mg/kg 投与群にのみ有意な増加が見られた。また、GD17~20 の CPF 投与群の雌雄を合わせた DA 活性 (DA の turnover) は、大脳皮質において、軽度ではあるが有意に増加した。

GD9~12 に CPF を投与した両群では 5-HT 活性が (対照群に比べて) 有意に増加したが、増加が見られたのは大脳皮質のみであり、雌雄の違いはなかった。DA 活性についても 5-HT と同様に、ただしより小規模の活性増加が大脳皮質で認められた。

以上より、発生期の CPF 暴露は様々な神経伝達物質の回路に”誤配線”を生じ、その感受性は 5-HT 系が最も高いことが示唆された。

考察

CPF 暴露によりコリン作動性以外の神経伝達系にも悪影響が見られたことから、暴露評価のための行動試験一式に、より多様な指標を含める必要がある。また、胎仔脳の ChE 活性阻害の閾値より低用量の CPF 暴露によってこれらの影響が生じたことから、発達神経毒性を生じる重要な作用機序が他にもあり、ChE 活性のみを暴露評価の指標とするのは適切ではないことが示唆された。

備 考

		文献 No.	動-8
文献等名 (和訳)	Repeated exposures to low-level chlorpyrifos results in impairments in sustained attention and increased impulsivity in rats. (低濃度クロルピリホスの反復暴露により生じるラットの持続的注意障害及び衝動性増加)		
著者名	M.L. Middlemore-Risher, J.J. Buccafusco, A.V. Terry, Jr		
出典	Neurotoxicology and Teratology. 32; 415-424		
出版年	2010年		
化学物質 の系統	有機リン系(OP)	化学物質名 (CAS番号)	クロルピリホス(CPF)
背景・目的 有機リン系農薬の急性暴露が認知障害の原因となることはよく知られているが、低濃度での毎日 或いは間欠的な暴露の影響については知られていない。低濃度 CPF の反復暴露の影響を、持 続的注意に関する評価法(5-CSRTT)を用いて検討した。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与 (溶媒: 3%DMSO/97%落花生油)
系統	Wistar (albino)	投与期間、頻 度	14日間毎日、又は30日間隔日。 1回/日。 (いずれの群も投与後、CPF free- washout 期間として30日間を設けた)
性別	雄	投与開始時齢	約2ヶ月齢
匹数	8-10匹/群 計2群	設定用量	0(対照群)、18 mg/kg(閾値下 (subthreshold)レベル)
観察手法、観察期間等(統計解析を含む) ・行動評価(5-CSRTT 指標: 正解(正選択)率、無反応試行率、尚早反応率、固執反応率、完了 トライアル数、正解潜時、不正解潜時、報酬潜時); 投与期間、washout 期間、washout 期間終 了後に実施。 ・ChE 活性測定(Ellman method); 最終投与24時間後あるいは washout 期間終了翌日の血 中、脳組織(前脳基底核、大脳皮質、海馬、前頭前皮質、線条体)における酵素活性を測定。 ・統計解析; 2元配置 ANOVA、事後分析(Student-Newman-Keuls 多重比較法)。有意水 準; $p < 0.05$			
結果 14日間毎日あるいは30日間隔日で CPF を投与した全てのラットで、5-CSRTT における正解 率低下、無反応試行率及び尚早反応率の増加が有意にみられた。また、これらは washout 期間 中にもみられた。また、固執反応率の低下が投与期間中に、正解潜時延長が投与期間中及び washout 期間中(14日間投与のみ)に、不正解潜時延長が投与期間中に有意にみられた。一方、 報酬潜時(モチベーション指標)、完了トライアル数に有意な差はみられず、また明らかな毒性兆候 (筋攣縮、運動失調、振戦、流涎、流涙、下痢、鼻漏)はみられなかった。 ChE 活性は、14日間及び30日間隔日投与翌日には、血漿、前脳基底核、大脳皮質、海馬、 前頭前皮質、線条体において有意に減少したが、washout 期間後は有意な回復(線条体、前脳			

¹ “subthreshold exposure”は、コリン作動性の明らかな毒性徴候(例; 筋攣縮、痙攣、下痢、多尿、流涎等)を示さない用量として定義。

基底核は除く)がみられた。

CPF 暴露による行動障害は ChE 活性が有意に回復した washout 期間にも見られたことから、ChE 抑制のみでは CPF 暴露による行動障害を説明できないことが示唆された。

考察

本研究から、低濃度 CPF による反復暴露は、ラットの持続的注意障害及び衝動性増加の原因となることが示唆された。今後、長期間低濃度の OP 系農薬に暴露されることが認知機能を司る生体組織に与える影響をより明確にするために、追加の研究が必要である。

備 考

5-CSRTT 指標：正解(正選択)率(% correct)、無反応施行率(% omissions)、尚早反応率：衝動性(% Premature responses (Impulsivity))、固執反応率(% Perseverative responses (Compulsivity))、完了トライアル数(Trials completed)、正解潜時(Latency to correct)、不正解潜時(Latency to incorrect)、報酬潜時(Latency to reward)

		文献 No.	動-9
文献等名 (和訳)	Anxiety in adult female mice following perinatal exposure to chlorpyrifos. (クロルピリホスに周産期暴露され成長した雌マウスにおける不安症状)		
著者名	Jean-Baptiste Braquenier, Etienne Quertemont, Ezio Tirelli, Jean-Christophe Plumier		
出典	Neurotoxicology and Teratology. 32; 234-239		
出版年	2010 年		
化学物質 の系統	有機リン(OP)系	化学物質名 (CAS 番号)	クロルピリホス(CPF)
背景・目的			
<p>OP の発達神経毒性の原因メカニズムとして非コリン作動性の作用が提唱されており、OP 系農薬の中でも研究例の多い CPF では、暴露により様々な細胞変化が示されている。ラットとマウスそれぞれ固有の周産期に比較的短期間、subtoxic な用量の CPF に暴露(皮下投与)させた後の行動学的試験では、不安様行動の減少が観察されている。</p> <p>本試験では、subtoxic な用量で持続的に暴露した場合の行動影響を評価するため、脳発達の特定時期に 3 用量の CPF に暴露させたマウスの不安レベルの変化を調べた。</p>			
試験方法			
動物種	マウス	投与経路	強制経口投与
系統	CD-1	投与期間、頻度	18 日間(~出生後 14 日(PND14))、 1 回/日
性別	雌	投与開始時齢	妊娠 15 日(GD15)
匹数	記載なし	設定用量	0(対照群)、0.2、1、5 mg/kg
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
<p>投与終了後数週間の回復期間を経て、成長した雌マウスに 3 種類の神経行動学的試験(自発運動試験、明暗箱試験、高架式十字迷路試験)を実施した。予備試験において、毒性を生じない用量での CPF 暴露後に不安レベルに関する発達変化が観察されたのは雌のみであったので、神経行動学的試験の対象は雌(1 匹/腹/群)に限定した。脳中アセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性の減少が 20%未満の用量(5 mg/kg/日)を最高用量に設定したが、PND1 に 5 mg/kg/日投与群の動物の一部をと殺して全脳中 AChE 活性阻害が 20%を超えていないか確認した。</p> <p>自発運動試験は、1 回/日、8 日間実施した。PND72 に明暗箱試験を実施し、暗箱で過ごした時間の割合、及び明箱での探索行動を不安レベルの尺度として評価した。自発運動に変化が観察されない場合には、明暗箱間の横断回数を不安レベルの評価に使用した。高架式十字迷路試験では、不安レベルを(オープンアーム滞在時間)/総時間と(オープンアームへの進入回数)/総進入回数で評価した。</p> <p>それぞれの神経行動学的試験の CPF による影響については、混合モデル又は一方向分散分析(ANOVA)により統計解析し、できるだけ Dunnett の検定も適用した。有意水準は $p < 0.05$ とした。</p>			
結果			
<p>CPF 5 mg/kg/日投与群(PND1)における AChE 活性は、対照群に比べて 14%減少した。</p> <p>CPF に周産期暴露され、成長した雌マウスの自発運動には対照群と有意差は見られなかった。</p> <p>明暗箱試験において、暗箱で過ごした時間の割合で評価した不安レベルは、どの CPF 暴露群でも有意な増加を示さなかった。しかし、明箱での探索行動を指標とした場合、CPF 1 mg/kg 投与群におけるチェンバー中心で過ごす時間が対照群に比べて有意に減少したことから、不安レベ</p>			

ルの上昇が示唆された。暴露群と対照群では同じような自発運動が観察されたので、明暗箱間の横断回数がマウスの不安レベルの目安となり、これは CPF 1 mg/kg 投与群でのみ対照群に比べて有意に ($p < 0.02$) 減少していた。明暗箱試験における 2 つの指標による評価をまとめると、CPF 1 mg/kg 投与群の雌マウスでは、不安レベルが上昇していることが示唆された。

高架式十字迷路試験において、CPF 1 mg/kg 投与群のみ(オープンアーム滞在時間)/総時間、及び(オープンアーム進入回数)/総進入回数のいずれにおいても、対照群に比べて有意に減少(それぞれ $p < 0.002$ と $p < 0.004$)しており、不安レベルの上昇が示唆された。

考察

本試験において、周産期に subtoxic な用量の CPF に暴露され、成長した雌マウスでは、自発運動に対する影響は見られなかったが、不安レベルの上昇が見られた。今後、雌雄同じ条件での試験を実施し、CPF 暴露による影響の性依存性を調べる必要がある。本試験において不安レベルの上昇が CPF 1 mg/kg 投与群にのみ見られた原因としては、①母動物から仔への希釈効果、②腸での解毒効果、③母動物の肝臓での解毒効果の 3 つの要素が考えられる。

本試験の結果から、CPF 暴露によるコリンエステラーゼ活性阻害作用が不安レベルの上昇に直接的に関与していない可能性は十分にある。以前に、CPF 暴露により不安レベルが減少したとの報告があるが、これは、暴露期間(PND11-14)や投与方法(皮下投与)が本試験と異なることによると考えられる。どちらの場合も脳発達時期の OP 暴露は、不安レベルに影響を与えるといえる。

今後は、今回の動物モデルを使用して、低用量の OP 暴露によりヒトの不安レベルに関する発達リスクが生じるかどうかを評価することを計画している。

備考

		文献 No.	動-10
文献等名 (和訳)	Long-term sex selective hormonal and behavior alterations in mice exposed to low doses of chlorpyrifos in utero. (子宮内低用量クロルピリホス暴露マウスにおける性選択的、長期的なホルモン変調及び行動変化)		
著者名	Julia A. Haviland, Daniel E. Butz, Warren P. Porter		
出典	Reproductive Toxicology. 29; 74-79		
出版年	2010 年		
化学物質 の系統	有機リン系	化学物質名 (CAS 番号)	クロルピリホス(CPF)
背景・目的			
<p>明白な毒性がみられない低用量の CPF に子宮内暴露されたラットの雌では性選択的な神経活動障害がみられると報告されている。低用量の CPF に子宮内暴露されたマウスにおける長期的、性選択的なホルモン変調及び行動変化を新規に開発した食餌探索行動迷路 (foraging maze) 試験で検討した。</p>			
試験方法			
動物種	マウス	投与経路	皮下投与(溶媒:DMSO)
系統	Swiss Webster (ND4 系統)	投与期間、頻度	妊娠 17 日 (GD17) ~GD20 の 4 日間
性別	・投与; 雌(母動物) ・検査; 雌雄(出生仔)	投与開始時齢	GD17
匹数	8 腹/群、 出生仔 8 匹/腹	設定用量	0(対照群)、1、5 mg/kg
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
<ul style="list-style-type: none"> ・行動測定: 餌探索行動迷路試験及び放射状迷路 (RAM) 試験。各試験について 3 週間、3 回/週、計 9 セッション/匹を実施(約 60 日齢の時点)。測定結果は SAS proc 混合手法(反復測定自己相関)で解析。 ・血中甲状腺ホルモン濃度: 出生仔が 150 日齢の時点で血液採取。ELISA kit を用いて濃度測定。測定データは ANOVA、最小有意差事後分析を用いて解析。 ・有意水準; $p < 0.05$ 			
結果			
<p>血中甲状腺ホルモン濃度については、遊離型甲状腺ホルモン指標 (FTI) の有意な増加が CPF 5 mg/kg 投与群の雌でのみ見られた。</p> <p>餌探索行動迷路試験における餌認識学習は、CPF 1 mg/kg 投与群の雌において、セッション 1-8 で遅延を示したが、最終の試験実施時であるセッション 9 で対照群と同レベルとなった。CPF 5 mg/kg 投与群の雌では、全セッションを通して学習遅延がみられ、セッション 9 でも対照群あるいは CPF 1 mg/kg 投与群に比べて遅延がみられた。餌位置学習については、CPF 1 mg/kg 投与群の雌において、セッション 1-8 で遅延を示したが、セッション 9 で対照群と同レベルとなった。CPF 5 mg/kg 投与群の雌では、餌認識学習と同様の傾向が見られた。餌認識学習及び餌位置学習について、これらの影響は雄では見られなかった。また、食餌探索活動性については雌雄ともに CPF 暴露による影響は見られなかった。</p> <p>RAM 試験では、試験期間(9 セッション)における行動障害(指標; 参照記憶エラー)は見られなかった。</p>			

行動測定手法を比較した結果、餌位置学習による学習達成(食餌位置の完全な認識)までのセッション数は食餌探索行動迷路試験の 9 セッションに対し、RAM 試験は 18 セッションであった。

考察

本試験から、低用量 CPF の出生前暴露は、成熟後まで持続的に、雌マウスで性選択的に、ホルモン変調及び行動変化の原因となることが示唆された。また、性選択的な行動変化と FTI 増加の関連性から、正常な脳ではコリン作動性神経経路によってなされる神経伝達に対して、出生前に CPF に暴露された脳は非コリン作動性神経経路を代償的に用いている可能性が考えられる。本試験において用いた新規の食餌探索行動迷路試験は、汎用されている RAM に比較し、微弱的な行動変化を評価出来る優れた評価手法であることが示唆された。

本試験の結果は、物質の毒性評価に際し、子宮内における低用量暴露を考慮する必要があるという考えを支持するものである。

備 考

文献等名 (和訳)	Altered cholinergic metabolism and muscarinic receptor linked second messenger pathways after chronic exposure to dichlorvos in rat brain. (ジクロロボスに慢性的に暴露された後のラット脳におけるコリン作動性代謝及びムスカリン受容体連関セカンドメッセンジャー経路の変化)		
著者名	Geetu Raheja, Kiran Dip Gill		
出典	Toxicology and Industrial Health. 23; 25-37		
出版年	2007 年		
化学物質 の系統	有機リン(OP)系	化学物質名 (CAS 番号)	ジクロロボス
背景・目的			
ジクロロボスの急性毒性に関しては直接的な抗コリンエステラーゼ作用に起因することが実証されている。一方、ジクロロボスの低用量慢性暴露により神経行動学的／神経心理学的な影響が生じることは知られているが、介在する生化学的事象に関する情報は不足している。OPの慢性神経毒性のメカニズムとして、OPの抗コリンエステラーゼ活性とムスカリン自己受容体の直接相互作用が提案されているが、殆どが <i>in vitro</i> 試験である。本試験では、対象動物として従来の鶏の代わりにラットを用い、低用量反復暴露後のジクロロボスとコリン作動性神経系の直接的な相互作用、さらにその共役シグナル伝達に影響が生じる可能性を調べることを目的とした。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与
系統	Wistar	投与期間、頻度	8 週間、 1 回/日
性別	雄	投与開始時齢	12 週齢未満
匹数	記載なし	設定用量	0(対照群)、6 mg/kg
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
最終皮下投与の 24 時間後に動物をと殺し、大脳、小脳及び脳幹からそれぞれシナプトソーム及びシナプス膜画分(SPM)を調整して用いた。			
アセチルコリンエステラーゼ(AChE)活性、コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性及びコリン取り込み(高親和性(1 mMコリン)又は低親和性(100 mMコリン))、ムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)結合能、アデニル酸シクラーゼ活性をそれぞれ調べ、脳領域間の違い、ジクロロボス暴露による影響を評価した。mAChRの定量分析には、mAChRと特異的に結合するベンジル酸 3-キヌクリジニル(QNB)を使用した。アトロピンは mAChR と非特異的な結合を生じるため、QNBの全結合(アトロピン非共存下の結合)から非特異的な QNB 結合(アトロピン(1 μM)共存下の結合)を差し引いた値を、mAChR への特異的な QNB 結合(fmol QNB 結合/mg タンパク質)として適用し、データを Scatchard 解析して結合親和性(K _d)及び結合サイト数(B _{max})を求めた。また、OPは mAChR のサブタイプ M2 受容体と直接結合し、セカンドメッセンジャー経路に影響を与えて cAMP 生成を阻害することが示されているので、cAMP 量を逆相 HPLC により測定した。			
ジクロロボスによる影響の有無は Student の t 検定により統計解析し、有意水準は p<0.05 とした。			
結果			
ジクロロボス暴露により、対照群に比べて摂餌量には有意差は見られなかったが、有意な体重増加抑制は生じた。一方、ジクロロボス暴露群の AChE 活性は、3 つの脳領域全てで対照群より有意に減少し、減少率は大脳(69%)、脳幹(63%)、小脳(52%)の順に小さくなった。ジクロロボス			

暴露群の ChAT 活性は、3 つの脳領域全てで対照群より有意に増加し、増加率は 3 つの脳領域で同程度であった(大脳と脳幹は 1.8 倍 ($p < 0.001$)、小脳は 1.9 倍 ($p < 0.01$))。ジクロロボス暴露群の高親和性コリン取り込みは脳幹 (41%) と小脳 (24%) で対照群より有意に減少したが、大脳 (10%) では有意差はなく、低親和性コリン取り込みは、3 つの脳領域全てで対照群より有意に減少し、減少率は脳幹 (58%) が最大で、小脳 (24%)、大脳 (18%) の順に小さくなった。

ジクロロボス暴露群の mAChR 結合能は、小脳と脳幹において対照群に比べて有意に減少 (B_{max} の減少率はそれぞれ 24% と 29%。 K_d は有意差なし) したが、大脳では有意差はなかった。ジクロロボス暴露群のアデニル酸シクラーゼ活性は、3 つの脳領域全てで対照群に比べて有意に阻害され、阻害率は脳幹 (69%) が最大であり大脳 (42%) と小脳 (41%) は同程度であった。また、cAMP 量は、ジクロロボス暴露群の 3 つの脳領域全てで対照群より有意に減少しており(減少率は脳幹 (76%)、小脳 (51%)、大脳 (31%) の順)、ジクロロボスと M2/M4 受容体間の相互作用の存在が示唆された。

考察

本試験において、OP 系農薬のジクロロボスに慢性暴露すると、mAChR 数がダウンレギュレーションされ、M2/M4 サブタイプとの結合に続いて cAMP がセカンドメッセンジャーとして働く経路が影響を受けることが確認できた。以上の結果に基づくと、ジクロロボスの慢性神経毒性の新たな作用機序として、ジクロロボスとムスカリン受容体との直接相互作用に起因するシグナル伝達の変化を提案することができる。さらに、ジクロロボスのような OP 剤がムスカリン受容体作動物質として作用し、脳の認知機能に影響が生じると仮定すると、ムスカリン受容体を何らかの拮抗物質で遮断する方法が、OP の慢性神経毒性に適用可能な治療法になる可能性がある。

備考

当該試験は、ジクロロボス等有機リン剤の薬理作用に関する機序について研究したものである。

文献等名 (和訳)	Persistent cognitive alterations in rats after early postnatal exposure to low doses of the organophosphate pesticide, diazinon. (有機リン系農薬ダイアジノンに出生後早期に低用量暴露されたラットにおける持続的な認知機能変化)		
著者名	Olga A. Timofeeva, Cindy S. Roegge, Frederic J. Seidler, Theodore A. Slotkin and Edward D. Levin		
出典	Neurotoxicology and Teratology. 30(1); 38-45		
出版年	2008 年		
化学物質 の系統	有機リン(OP)系	化学物質名 (CAS 番号)	Diazinon (DZN)
背景・目的			
<p>OP 系農薬は ChE 活性阻害によりコリン作動性神経の過剰興奮が生じるのに加え、神経細胞の複製や分化の一連のメカニズムに直接作用して脳の発達に有害な影響を及ぼすことが知られている。OP 暴露は ChE 活性阻害を生じない低用量で神経行動障害を生じることから、ChE 活性阻害の他にも多様な発達神経毒性メカニズムが存在すると考えられる。本研究では、生後初期における ChE 活性を阻害しない低用量の DZN 暴露が、幼若期～成獣期の神経行動障害が持続的に生じるかどうかを検討するとともに、以前の研究における chlorpyrifos (CPF) 暴露による影響と比較した。</p>			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与(溶媒; dimethylsulfoxide)
系統	Sprague-Dawley	投与期間、頻度	1 日齢 (PND1) ~ PND4 の 4 日間、1 回/日
性別	雌雄	投与開始時齢	PND1
匹数	12 匹/性/群	設定用量	0(対照群)、0.5、2 mg/kg
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
<p>下記の行動学的試験をカッコ内に示した時期に実施した。 T字型迷路自発的交替行動試験(4~5週齢)、8の字型自発運動試験(6週齢)、プレパルス抑制試験(11~12週齢)、放射状迷路(RAM)試験 (19~28週齢)、及びその後のRAMにおける受容体拮抗薬投与の影響を調べた試験(19~28週齢)。受容体拮抗薬としては、ムスカリン受容体拮抗薬のスコポラミン (0、0.4、0.8、1.6 mg/kg¹)、5-HT₂受容体拮抗薬のケタンセリン (0、0.04、0.08、0.16 mg/kg²) を用い、RAM試験実施20分前に皮下投与した。 また、成長をチェックするため1回/週、体重を測定した。 DZN による影響の有無は ANOVA により解析し、有意水準は p<0.05 とした。また、progressive effect については線形及び二次トレンド(quadratic trend)解析を行なった。</p>			
結果			
<p>T 字型迷路自発的交替行動試験において DZN 暴露群は初回の試験で有意な多動性(反応潜時の短縮)を示した。8 の字型自発運動試験においては DZN 暴露による有意な変化は認められなかった。プレパルス抑制試験において、雄は両 DZN 暴露群でプレパルス抑制率が低下したが雌では DZN 暴露による変化が見られず(性選択的効果)、対照群で見られていた性差が DZN 暴露群では消失した。RAM 試験においては空間記憶障害(作業記憶の誤反</p>			

¹ 14 頁目の図 4 においては 0、0.04、0.08、0.16 mg/kg との記載があり、どちらが正しいか不明。

² 15 頁目の図 5 においては、0、0.5、1、2 mg/kg との記載があり、どちらが正しいか不明。

³ 0.04 mg/kg. subthreshold な用量との記載あり。

応の増加 (vs 対照群) が低用量の DZN 暴露群でのみ有意に見られた。また、受容体拮抗薬を用いた RAM 試験でも、スコポラミン投与³による作業記憶障害の増強が低用量の DZN 暴露群でのみ有意に見られ、単調な用量-反応関係ではないことが示唆された。

以前の CPF 暴露による影響との比較に関しては、DZN 暴露では RAM 試験における作業記憶障害に性差が見られなかったが、CPF による作業記憶障害には性差が認められていた。また、スコポラミンによる作業記憶障害への影響は DZN 暴露と CPF 暴露とで異なり、ケタンセリンも CPF 暴露動物には影響したが、DZN 暴露動物への影響は見られなかった。

考察

本研究から、全身毒性を生じず ChE 活性阻害閾値以下の用量の DZN であっても生後早期の暴露によりラットにおいて持続的な認知障害を生じることが示された。また、DZN 暴露による認知障害は CPF 暴露と共通点もあったが相違点も見られたことから、両者は記憶力をサポートする神経伝達システムに別個に作用することが示唆され、また、両者に共通の ChE 阻害とは別のメカニズムが関与している可能性が示唆された。

備 考

文献等名 (和訳)	Persistent behavioral alterations in rats neonatally exposed to low doses of the organophosphate pesticide, parathion. (出生直後に有機リン系農薬であるパラチオンに低用量暴露されたラットにおける持続的な行動変化)		
著者名	Olga A. Timofeeva, David Sanders, Kristen Seemann, Liwei Yang, Daniel Hermanson, Sam Regenbogen, Samantha Agoos, Anita Kallepalli, Anit Rastogi, David Braddy, Corinne Wells, Charles Perraut, Frederic J. Seidler, Theodore A. Slotkin, and Edward D. Levin		
出典	Brain Research Bulletin. 77(6); 404-411		
出版年	2008年		
化学物質の系統	有機リン系	化学物質名 (CAS番号)	パラチオン (PTN)
背景・目的			
出生直後のラットを低濃度(コリンエステラーゼ阻害活性閾値前後)の chlorpyrifos (CPF) や diazinon (DZN) に暴露させると、幼若期から成熟期にかけて神経行動学的試験で影響が見られる。そこで、同じく有機リン系農薬であり全身性毒性がより強い PTN について同様の実験を行い、持続的な行動障害が見られるかを調べ、CPF 及び DZN による影響と比較した。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	皮下投与(溶媒; dimethylsulfoxide)
系統	SD	投与期間、頻度	1日齢(PND1)~PND4までの4日間、1回/日
性別	雌雄	投与開始時齢	PND1
匹数	対照群 31 匹(雄 16 匹、雌 15 匹)、 0.1 mg/kg 群 36 匹 (雌雄各 18 匹)、 0.2 mg/kg 群 34 匹 (雄 16 匹、雌 18 匹)	設定用量	0(対照群)、0.1、0.2 mg/kg
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
下記の行動学的試験をカッコ内に示した時期に実施した。 T字型迷路自発的交替行動試験(T-maze spontaneous alternation) (PND35~45)、高架式十字迷路試験(Elevated Plus Maze) (PND50~53)、8の字型自発運動試験(Figure 8 locomotor activity) (PND 58~61)、Novelty Suppressed Feeding試験(PND 64~72)、プレパルス抑制試験(Prepulse Inhibition) (PND 78~81)、チョコレートミルク嗜好試験(Chocolate Milk Anhedonia Test) (PND 81~94)、放射状迷路(RAM)試験及び、RAMにおける受容体拮抗薬投与の影響を調べた試験(PND181~328)。受容体拮抗薬としては、ムスカリン受容体拮抗薬のスコポラミン(0、0.4、0.8、1.6 mg/kg ¹)、5-HT ₂ 受容体拮抗薬のケタンセリン(0、0.04、0.08、0.16 mg/kg ²)、NMDA受容体拮抗薬のジブシルピン ³ (0、12.5、25、50 µg/kg)、ニコチン受容体拮抗薬のメカミラミン(0、2、4、8 mg/kg)を用い、RAMの訓練を受けたラットのRAM試験実施20分前に皮下投与した。 PTNによる影響の有無はANOVAにより解析した。有意水準はp<0.05とした。			

¹ 16 頁目の図 5 においては 0、0.04、0.08 mg/kg との記載があり、どちらが正しいか不明。
² 6 ページ目の記載からは、投与量は 0.5~2 mg/kg とと思われるが、どちらの記載が正しいか不明。
³ 別名 MK-801。

結果

T字型迷路自発選択試験、8の字型自発運動試験、Novelty Suppressed Feeding試験、チョコレートミルク嗜好試験ではPTN暴露の影響は見られなかった。

高架式十字迷路試験では、0.2 mg/kgのPTN暴露群でオープンアーム滞在時間が有意に増加し、移所運動量も対照に比較して有意に($p<0.05$)増加した。

接触刺激による驚愕反応はPTN暴露で有意に($p<0.05$)遅延したが、プレパルスによる驚愕反応の抑制についてはPTN暴露の影響は認められなかった。

RAM試験においては、0.1 mg/kgのPTN暴露群で作業記憶の獲得が有意に($p<0.05$)改善したが、0.2 mg/kg暴露群では対照群と有意差が見られなかった。

スコポラミン投与は、作業記憶の誤反応を有意に($p<0.001$)増加させたが、この影響にはPTN暴露群と対照群で有意差がなかった。スコポラミン投与は選択潜時を有意に($p<0.0001$)増加させ、この影響は0.1 mg/kgのPTN暴露群において有意に($p<0.05$)大きかった。

ケタンセリン投与は、以前のCPF暴露試験で作業記憶の障害を増強したが、PTN暴露ではそのような影響は見られなかった。

ジゾシルピン投与は作業記憶と参照記憶の誤反応を有意に($p<0.0001$)増加させたが、0.1 mg/kgのPTN暴露群における最高濃度のジゾシルピン投与による作業記憶と参照記憶の障害は、対照群に比べて有意に($p<0.05$)低かった。

メカミラミン投与は作業記憶の誤反応、及び選択潜時を有意に増加させたが、この影響には対照群とPTN暴露群で有意差が見られなかった。

考察

生後初期のラットをコリンエステラーゼ阻害の閾値前後の低濃度PTNに暴露させた結果、幼若期及び成熟期まで続く行動変化が生じた。しかし、CPFやDZNの同様の暴露による影響と比較すると、PTNによる影響は限定されており、かつ弱いものであった。また、認められた影響の方向がCPFやDZNによる影響と異なるエンドポイントもあった。以上の結果とこれまでに得られた神経化学的な知見をあわせると、有機リン系農薬の全身毒性と発達神経毒性の生じやすさは異なっており、各有機リン系農薬は発達過程にある脳においてそれぞれ異なる特定の神経伝達システムを標的として作用することが示唆される。

備考

		文献 No.	動-14
文献等名 (和訳)	Behavioral characterisation of the effects of acute and repeated administration of GBR 12909 in rats: Further evaluation of a potential model of ADHD. (ラットにおける GBR 12909 の急性及び反復投与の効果による行動特性:ADHD モデルの可能性の評価)		
著者名	Katherine N. Hewitt, Charles A. Marsden, Chris P. Hollis, Kevin C.F. Fone		
出典	Neuropharmacology. 57; 678-686		
出版年	2009 年		
化学物質 の系統	ドパミントランスポーター(DAT)阻害薬	化学物質名 (CAS 番号)	GBR 12909
背景・目的			
ADHD の発現には DAT の関与が考えられているが、この DAT の阻害薬である GBR 12909 を幼若ラットに投与して ADHD の神経生物学的特徴を示すと考えられる低ドパミン作動状態を作出し、各種試験によって行動特性を調べることにより、ADHD における DAT の関与及び動物モデルとしての有用性の評価を行った。			
試験方法			
動物種	ラット	投与経路	腹腔内投与(溶媒; 滅菌水)
系統	Lister hooded	投与期間、頻度	出生後 24 日 (PND24)・PND27 の 4 日間
性別	雄	投与開始時齢	PND24
匹数	12 匹/群	設定用量	0, 30 mg/kg
観察手法、観察期間等(統計解析を含む)			
<p>実験1. GBR 12909 の行動に及ぼす急性効果を見るために、PND24-27 の投与 1 及び 4 日目に投与 15 分後から 60 分間の自発運動量及び立ち上がり行動を調べた(赤外線ビーム遮断により算出)。</p> <p>実験2. GBR 12909 の行動に及ぼす長期効果を見るために、投与終了の 10, 20, 30 日後に自発運動量及び立ち上がり行動を調べた。</p> <p>実験3. GBR 12909 投与終了の 34 日後に聴性驚愕反応プレパルス抑制試験を、投与終了の 27 日後に新奇物体認識試験を実施した。プレパルス抑制試験については、白色雑音(70 db)を流してあるチャンバー内で 15 分間馴化した後、15 秒間隔で 24 回、音驚愕刺激(110 db, 50 ms)を与え、そのうち半分にはプレパルス(80 db)を与えた。驚愕反応の程度は加速度計で測定した。新奇物体認識試験については、①アリーナへの馴化、②物体への馴化(試行 1)、③馴化させた物体を置いたアリーナと新奇物体を置いたアリーナに 1 分間隔で 3 分間入れ(試行 2)、探索行動を記録、の手順で実施。</p> <p>統計解析には二元配置 ANOVA 及び post hoc 検定、対応のない Student の t 検定、対応のある Student の t 検定等を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。</p>			

結果

実験 1. GBR 12909 投与 1 日目には投与群で自発運動量及び立ち上がり回数の有意な増加が見られたが、投与 4 日目には自発運動量の有意な増加が見られたのは観察開始から 10 分間のみで、立ち上がり回数には有意差は認められなかった。

実験 2. 投与終了 10 日後の検査では自発運動量及び立ち上がり回数に有意な増加が見られたが、投与 20 及び 30 日後には有意差は見られなかった。

実験 3-1. 聴性驚愕反応プレパルス抑制試験において投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

実験 3-2. 新奇物体認識試験の試行 1 における探索時間については投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。試行 2 では GBR 12909 投与群が新奇物体に対する探索時間が対照群と比較して有意に短かった。また、対照群では馴化物体よりも新奇物体に対する探索時間の割合が有意に多く ($p < 0.0001$)、両物体の区別が可能であったが、GBR 12909 投与群では馴化物体と新奇物体の探索時間に差は見られず、両物体の区別が出来なかった。このため、GBR 12909 投与群における学習記憶障害が示唆された。

考察

今回の試験から、ADHD の基盤となる神経生理に DAT が関与している可能性が強まった。また、DAT 阻害薬 GBR 12909 を幼若期のラットに短期間投与することでドパミン作動性神経系における長期的な変化を起こすことが示唆された。これによりヒトの ADHD で見られるいくつかの主要な症状を再現できると考えられ、動物モデルとして用いられる DAT ノックアウトマウスと比較し、DAT を有しているため ADHD の治療に使用される精神運動刺激薬の影響を観察できる点で有用である。この動物実験系の有益性については更なる調査と評価を行うことが必要であるが、ADHD の新規治療薬の効果を評価するのに有用な動物モデルである可能性が示唆された。

備考

5. 海外におけるリスク管理措置、リスク評価

5.1 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る調査方法

5.1.1 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に関する情報の収集

有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレスロイド系の 4 系統の農薬のうち、海外（米国、欧州（EU））におけるリスク管理措置、リスク評価の状況について情報を収集した。調査手法について食品安全委員会事務局と相談の上、以下のとおりとした。

5.1.1.1 調査対象文書

リスク管理措置文書に関して、上記 4 系統の農薬の使用禁止・登録削除、及び使用制限に関するものを調査対象とした。

リスク評価文書に関しては、リスク管理措置について調査対象とされた農薬についてのリスク評価文書を収集した。この際、リスク管理措置が行われる前に公表され、全般的なリスク評価について記載されている直近のリスク評価文書を調査対象文書として選択した。

米国、EU のいずれか一方のみのリスク管理措置文書が入手された場合は、双方のリスク管理措置及びリスク評価結果を比較できるよう、再度、入手可能性を検討し、出来る限り双方の文書を揃えるよう努めた。

リスク評価、リスク管理措置に係る文書を併せて計 80 報程度を目安とし、2011 年 1 月末までに公表されていた文書を収集した。

5.1.1.2 リスク管理措置文書の収集方法（米国）

米国 Environmental Protection Agency (EPA) で公開している農薬ニュース¹を調べ、2010 年 11 月 4 日に調査した時点で公開されていた 2008 年 1 月 3 日～2010 年 11 月 2 日のニュースから、上記 5.1.1.1 の調査対象に該当するニュースを選択した。

加えて、食品安全委員会による食品安全総合情報システム²の『食品安全関係情報』に掲載されている情報について、「農薬」をキーワードとし、情報源を米国 EPA に限定して検索した（2010 年 11 月 11 日～2010 年 11 月 17 日に検索実施）。検索結果から、調査対象に該当する情報を選択した。

これらの作業後に米国 EPA の農薬ニュースと食品安全委員会の食品安全関係情報との重複を除外した。そして、調査対象として選択された情報のリンク先や米国 EPA の関連ホームページ (HP) ³、米国政府の法規、規制

¹ URL は <http://cfpub.epa.gov/pesticides/news.cfm>。

² URL は <http://www.fsc.go.jp/fsciis/foodSafetyMaterial/search>。

³ URL は <http://www.epa.gov/pesticides/regulating/>。

関係の HP⁴等から、これら情報の基となったリスク管理措置文書を検索、収集した。

また、EU のリスク管理措置について調査対象とされたが米国のリスク管理措置に関して調査対象となっていない農薬については、主に上記の米国 EPA の関連 HP の他、米国の国立農薬情報センター⁵の HP 等を検索し、可能な限りリスク管理措置文書を収集できるよう努めた。

5.1.1.3 リスク管理措置文書の収集方法 (EU)

食品安全委員会による食品安全総合情報システムの『食品安全関係情報』に掲載されている情報について、「農薬」をキーワードとし、情報源を EU に限定して検索した (2010 年 11 月 15 日に検索実施)。検索結果から、上記 5.1.1.1 の調査対象に該当する情報を選択した。

調査対象として選択された情報のリンク先や EU 農薬データベース⁶、EU の法規関係の HP⁷等から情報の基となったリスク管理措置文書を検索、収集した。

また、米国のリスク管理措置について調査対象とされたが EU のリスク管理措置に関して調査対象となっていない農薬については、主に上記の EU 農薬データベースを検索し、可能な限りリスク管理措置文書を収集できるよう努めた。

5.1.1.4 リスク評価文書の収集方法 (米国、EU)

米国及び EU のリスク管理措置に関する調査対象とされた農薬について、リスク管理措置の直前に公表された全般的なリスク評価文書を、各農薬に対し米国、EU で各々収集した。米国のリスク評価文書については EPA の関連 HP から、EU のリスク評価文書については EU 農薬データベースから入手した。

5.1.2 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に関する情報の整理

5.1.2.1 海外におけるリスク管理措置に関する情報の整理

米国、EU の各リスク管理措置文書について、発行機関、文書名、発行年、農薬名及び農薬系統、これまでのリスク管理措置などに係る経緯、新たなリスク管理措置の概要とその経緯・根拠等の情報を抜粋し、和訳して抄録としてまとめた。

⁴ URL は <http://www.gpoaccess.gov/fr/advanced.html>、及び <http://www.regulations.gov/#!/home>。

⁵ URL は <http://npic.orst.edu/>。

⁶ URL は http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.selection。

⁷ URL は <http://eur-lex.europa.eu/en/index.htm>。

各文書において略語が用いられている場合はそれに準じて記載した。リスク管理措置の抄録中で用いた略語については、略語リストを作成した。

農薬名の A-Z 順に、各農薬について米国、EU のリスク管理措置に係る抄録を順に並べ、文書番号「管-○」を連番で付し、この文書番号を各抄録の右肩に記載して整理した。また、当該農薬についてリスク管理措置に係る抄録を複数作成した場合（米国と EU の両方でリスク管理措置が実施されている場合、及び米国または EU のいずれかで複数のリスク管理措置が実施された場合）は、抄録上部の「文書分類／発行機関」欄に関連の抄録の文書番号を全て記載した。さらに、当該農薬のリスク評価に関する抄録の文書番号も同様に記載した。

なお、以上の抄録に記載する項目、書式等は食品安全委員会事務局の承認を受けた。

5.1.2.2 海外におけるリスク評価に関する情報の整理

米国、EU の各リスク評価文書について、発行機関、文書名、発行年、農薬名及び農薬系統、リスク評価の背景、毒性に関する科学的知見（急性毒性、発がん性、生殖発生毒性、慢性毒性、神経毒性等）及びリスク評価（リスク評価に用いたエンドポイント、評価結果等）の概要についてまとめた。また、食品安全委員会における評価の有無を調査⁸し、評価がなされている場合には ADI もあわせて記載した。

各文書において略語が用いられている場合はそれに準じて記載した。リスク評価の抄録中で用いた略語については、略語リストを作成した。

農薬名の A-Z 順に、各農薬について米国、EU のリスク評価に係る抄録を順に並べ、文書番号「評-○」を連番で付し、この文書番号を各抄録の右肩に記載して整理した。また、リスク管理措置に係る抄録と同様に、当該農薬に関するその他の抄録の文書番号全てを抄録上部の「文書分類／発行機関」欄に記載した。

なお、以上の抄録に記載する項目、書式等は食品安全委員会事務局の承認を受けた。

5.1.2.3 米国、EU におけるリスク管理措置、リスク評価の比較整理

海外における農薬規制状況を比較するため、米国、EU における 23 農薬に関するリスク評価、リスク管理措置の概要についての一覧表を作成した。

表には基本的に、各文書に関する抄録から抜粋した結論を記載した。

なお、表に記載する項目、書式等は食品安全委員会事務局の承認を受け

⁸ URL は <http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/list>。

た。

5.2 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る調査結果

5.2.1 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る調査対象文書の選定
上記 5.1.1 の方法で、有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレスロイド系の 4 系統の農薬から、米国及び／又は EU において使用禁止・登録削除、使用制限がなされていた 23 農薬（有機リン系 15 農薬、カーバメート系 8 農薬）を調査対象農薬として選択した。

そして、これら 23 農薬に関するリスク管理措置文書として、米国については 21 農薬 27 報、EU については 21 農薬 22 報の計 49 報を選定した。さらに、これら 23 農薬に関するリスク評価文書として、米国については 21 農薬 22 報、EU については 16 農薬 16 報の計 38 報を選定した。

なお、上記 5.1.1 に記載のとおり、米国、EU のいずれか一方の機関のみのリスク管理措置文書が入手された場合は、規制状況を比較するため、もう一方の機関についても文書を収集するよう努めたが、このようにして収集された文書には、本来の調査対象である使用禁止・登録削除、使用制限ではない管理措置に係る文書が含まれている。

5.2.2 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る調査対象文書一覧

上記 5.2.1 で収集した米国及び／又は EU のリスク管理措置文書 49 報を表 5、リスク評価文書 38 報を表 6 に示す。

米国あるいは EU のどちらか一方のみのリスク管理措置が調査対象とされており、比較対照のためにもう片方の機関について収集したリスク管理措置文書については、表 5 の米国、EU のリスク管理措置に係る調査対象文書一覧において文書番号に※を付した。

表5 米国、EU のリスク管理措置に係る調査対象文書一覧

文書番号	農薬名	農薬系統名	機関	発行年	文書名
管-1	aldicarb	カーバメート系	米国	2010	Memorandum of Agreement between the Environmental Protection Agency and Bayer CropScience, regarding the registration of a pesticide product containing Aldicarb
管-2*	aldicarb	カーバメート系	EU	2003	COMMISSION DECISION of 18 March 2003: concerning the non-inclusion of aldicarb in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance.
管-3	azinphos-methyl	有機リン系	米国	2006	Final decisions for the remaining uses of Azinphos-methyl. November 16, 2006.
管-4	benfuracarb	カーバメート系	EU	2007	COMMISSION DECISION of 20 September 2007: concerning the non-inclusion of benfuracarb in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance
管-5*	cadusafos	有機リン系	米国	2009	Petition to revoke tolerances for 13 pesticides; notice of availability
管-6	cadusafos	有機リン系	EU	2007	COMMISSION DECISION of 18 June 2007 concerning the non-inclusion of cadusafos in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance
管-7	carbaryl	カーバメート系	米国	2005	Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl, and Vinclozolin; tolerance revocations.
管-8	carbaryl	カーバメート系	米国	2006	Petition to revoke tolerances established for Carbaryl; notice of availability.
管-9	carbaryl	カーバメート系	EU	2007	COMMISSION DECISION of 21 May 2007: concerning the non-inclusion of carbaryl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance
管-10	carbofuran	カーバメート系	米国	2006	U.S. continues to set bar on pesticide safety
管-11	carbofuran	カーバメート系	米国	2008/1	Draft: Carbofuran: Intent to cancel all registrations for pesticide products containing Carbofuran
管-12	carbofuran	カーバメート系	米国	2008/7	Carbofuran; proposed tolerance revocations; proposed rule
管-13	carbofuran	カーバメート系	米国	2009	Carbofuran; final tolerance revocations; final rule
管-14	carbofuran	カーバメート系	EU	2007	COMMISSION DECISION of 13 June 2007: concerning the non-inclusion of carbofuran in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance.

文書 番号	農薬名	農薬系統名	機関	発行年	文書名
管-15	carbosulfan	カーバメート系	E U	2007	COMMISSION DECISION of 13 June 2007 concerning the non-inclusion of carbosulfan in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance
管-16	diazinon	有機リン系	米国	2005	Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl, and Vinclozolin; tolerance revocations.
管-17	diazinon	有機リン系	E U	2007	COMMISSION DECISION of 6 June 2007: concerning the non-inclusion of diazinon in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance
管-18	dichlorvos	有機リン系	米国	2006	Dichlorvos (DDVP); termination of certain uses and label amendments.
管-19	dichlorvos	有機リン系	米国	2007	Dichlorvos (DDVP); termination of certain uses and label amendments
管-20	dichlorvos	有機リン系	E U	2007	COMMISSION DECISION of 6 June 2007: concerning the non-inclusion of dichlorvos in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance
管-21	disulfoton	有機リン系	米国	2005	Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl, and Vinclozolin; tolerance revocations.
管-22	disulfoton	有機リン系	米国	2007	Disulfoton; order to amend registrations to terminate uses.
管-23*	disulfoton	有機リン系	E U	2002	COMMISSION REGULATION (EC) No 2076/2002 of 20 November 2002 extending the time period referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC and concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to that Directive and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances.
管-24	ethoprop	有機リン系	米国	2006	Ethoprop; notice of receipt of request to voluntarily amend to terminate uses of pesticide registration.
管-25*	ethoprop	有機リン系	E U	2007	COMMISSION DIRECTIVE 2007/52/EC of 16 August 2007: amending Council Directive 91/414/EEC to include ethoprophos, primiphos-methyl and fipronil as active substances
管-26	ethyl parathion	有機リン系	米国	2006	Ethyl Parathion; product cancellation order
管-27*	fenitrothion	有機リン系	米国	2008	Aldicarb, Ametryn, 2,4-DB, Dicamba, Dimethipin, Disulfoton, Diuron, et al.; tolerance actions

文書番号	農薬名	農薬系統名	機関	発行年	文書名
管-28	fenitrothion	有機リン系	E U	2007	COMMISSION DECISION of 25 May 2007: concerning the non-inclusion of fenitrothion in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance.
管-29	indoxacarb	カーバメート系	米国	2007	Indoxacarb; pesticide tolerance
管-30*	indoxacarb	カーバメート系	E U	2006	COMMISSION DIRECTIVE 2006/10/EC of 27 January 2006: amending Council Directive 91/414/EEC to include forchlorfenuron and indoxacarb as active substances
管-31*	malathion	有機リン系	米国	2010	Notice of receipt of requests to voluntarily cancel certain pesticide registrations
管-32	malathion	有機リン系	E U	2007	COMMISSION DECISION of 6 June 2007 concerning the non-inclusion of malathion in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance
管-33	malathion	有機リン系	E U	2010	COMMISSION DIRECTIVE 2010/17/EU of 9 March 2010 amending Council Directive 91/414/EEC to include malathion as active substance
管-34*	metam	カーバメート系	米国	2010	Malathion, Diquat Dibromide, Metam-potassium and Metam-sodium; notice of receipt of requests to amend pesticide registrations to delete uses in certain pesticide registrations
管-35	metam	カーバメート系	E U	2009	COUNCIL DECISION of 13 July 2009 concerning the non-inclusion of metam in Annex I to Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance
管-36*	methamidophos	有機リン系	米国	2009	Disulfoton and Methamidophos; product cancellation order
管-37	methamidophos	有機リン系	E U	2006	COMMISSION DIRECTIVE 2006/131/EC of 11 December 2006: amending Council Directive 91/414/EEC to include methamidophos as active substance
管-38	methidathion	有機リン系	米国	2007	Chloroneb, Cypermethrin, Methidathion, Nitrapyrin, Oxyfluorfen, Pirimiphos-methyl, Sulfosate, Tebuthiuron, Thiabendazole, Thidiazuron, and Tribuphos; tolerance actions
管-39*	methidathion	有機リン系	E U	2004	COMMISSION DECISION of 30 January 2004: concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances
管-40*	methomyl	カーバメート系	米国	2010	Methomyl; cancellation order for amendments to terminate use of Methomyl on grapes.

文書番号	農薬名	農薬系統名	機関	発行年	文書名
管-41	methomyl	カーバメート系	EU	2007	COMMISSION DECISION of 19 September 2007: concerning the non-inclusion of methomyl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance.
管-42	methyl parathion	有機リン系	米国	2010	Methyl Parathion; notice of receipt of request to voluntarily cancel pesticide registrations
管-43*	methyl parathion	有機リン系	EU	2003	COMMISSION DECISION of 10 March 2003: concerning the non-inclusion of parathion-methyl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance
管-44*	oxydemeton-methyl	有機リン系	米国	2007	Methamidophos, Oxydemeton-methyl, Profenofos, and Trichlorfon; proposed tolerance actions
管-45	oxydemeton-methyl	有機リン系	EU	2007	COMMISSION DECISION of 21 May 2007: concerning the non-inclusion of oxydemeton-methyl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance
管-46	phorate	有機リン系	米国	2006	Notice of receipt of request for amendments to delete uses in certain pesticide registrations
管-47*	phorate	有機リン系	EU	2002	COMMISSION REGULATION (EC) No 2076/2002 of 20 November 2002; extending the time period referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC and concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to that Directive and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances
管-48*	phosalone	有機リン系	米国	2008	Azinphos-methyl, Disulfoton, Esfenvalerate, Ethylene oxide, Fenvalerate, et al.; proposed tolerance actions
管-49	phosalone	有機リン系	EU	2006	COMMISSION DECISION of 22 December 2006: concerning the non-inclusion of phosalone in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance

*： 米国あるいは EU のどちらか一方のみのリスク管理措置が調査対象とされており、比較対照のためにもう片方の機関について収集したリスク管理措置文書。

表 6 米国、EU のリスク評価に係る調査対象文書一覧

文書番号	農薬	農薬系統名	機関	発行年	文書名
評-1	aldicarb	カーバメート系	米国	2007	Reregistration Eligibility Decision (RED) document for Aldicarb
評-2	azinphos-methyl	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Azinphos-methyl
評-3	benfuracarb	カーバメート系	EU	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance benfuracarb.
評-4	cadusafos	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Cadusafos
評-5	cadusafos	有機リン系	EU	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance; cadusafos
評-6	carbaryl	カーバメート系	米国	2004	Carbaryl IRED FACTS (revised 10/22/04)
評-7	carbaryl	カーバメート系	米国	2007	Reregistration Eligibility Decision(RED) for Carbaryl
評-8	carbaryl	カーバメート系	EU	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbaryl.
評-9	carbofuran	カーバメート系	米国	2006	Interim Reregistration Eligibility Decision; Carbofuran.
評-10	carbofuran	カーバメート系	EU	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbofuran
評-11	carbosulfan	カーバメート系	EU	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbosulfan
評-12	diazinon	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision(RED) for Diazinon
評-13	diazinon	有機リン系	EU	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance diazinon
評-14	dichlorvos	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision(RED) for Dichlorvos (DDVP)
評-15	dichlorvos	有機リン系	EU	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlorvos
評-16	disulfoton	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Disulfoton.
評-17	ethoprop	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Ethoprop
評-18	ethoprop	有機リン系	EU	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ethoprophos
評-19	ethyl parathion	有機リン系	米国	2000	RED Facts; ethyl parathion
評-20	fenitrothion	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Fenitrothion

文書番号	農薬	農薬系統名	機関	発行年	文書名
評-21	fenitrothion	有機リン系	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenitrothion
評-22	indoxacarb	カーバメート系	米国	2007	Indoxacarb; pesticide tolerance.
評-23	indoxacarb	カーバメート系	E U	2005	Review report for the active substance indoxacarb Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 23 September 2005 in view of the inclusion of indoxacarb in Annex I of Directive 91/414/EEC
評-24	malathion	有機リン系	米国	2009	Reregistration Eligibility Decision (RED) for Malathion
評-25	malathion	有機リン系	E U	2009	Conclusion on pesticide peer review; Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance malathion
評-26	metam	カーバメート系	米国	2009	Amended Reregistration Eligibility Decision (RED) document for Methylthiocarbamate salts (Metam-sodium, Metam-potassium) and Methyl Isothiocyanate (MITC)
評-27	metam	カーバメート系	E U	2008	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metam
評-28	methamidophos	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Methamidophos.
評-29	methidathion	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Methidathion
評-30	methomyl	カーバメート系	米国	1998	Reregistration Eligibility Decision (RED) Methomyl.
評-31	methomyl	カーバメート系	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methomyl.
評-32	methyl parathion	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Methyl Parathion.
評-33	methyl parathion	有機リン系	E U	2002	Review report for the active substance parathion-methyl: Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 18 October 2002 in support of a decision concerning the non-inclusion of parathion-methyl in Annex I of Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance
評-34	oxydemeton-methyl	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Oxydemeton-methyl (ODM)

文書 番号	農薬	農薬系統名	機関	発行 年	文書名
評-35	oxydemeton-methyl	有機リン系	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance oxydemeton-methyl
評-36	phorate	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Phorate
評-37	phosalone	有機リン系	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Phosalone
評-38	phosalone	有機リン系	E U	2006	Conclusion on pesticide peer review; Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance phosalone.

5.2.3 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る比較

調査対象 23 農薬 (有機リン系 15 農薬、カーバメート系 8 農薬) について、リスク管理措置、及び摂食暴露リスク評価の参照値とリスク評価結果の概要を米国、EU で比較対照した表 7 を作成した。

なお、表 7 の最右列の『比較対象』に☆印がついているものは、米国あるいは EU のどちらか一方のみのリスク管理措置が調査対象とされており、比較対照のためにもう片方の機関について収集したリスク管理措置文書であることを示す。また、左から 2 列目の『農薬系統』における「CA 系」は「カーバメート系」、「OP 系」は「有機リン系」の略である。

表 7 海外におけるリスク管理措置、リスク評価に係る比較

農薬原体名	農薬系統	リスク評価				リスク管理				比較収集
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
aldicarb	CA系	米国	評-1	2007/9	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.00065 mg/kg/日； ヒト研究における RBC の ChE 阻害の BMDL₁₀ 0.013 mg/kg、UF 10、FQPA SF 2 から。 ・ ジョージア州においてらっかせい／綿花に aldicarb を使用し、井戸との set back を 300 ft とした場合の乳幼児における地下水源からの飲料水及び食物からの急性複合暴露リスク（食物、飲料水）が懸念あり（%aPAD = 139～147%）。それ以外は懸念なし。 労働者に対するリスク懸念なし。 陸生生物、水生生物へのリスク懸念あり。 	米国	管-1	2010/8	Bayer 社による Temik 15G の自主的な取消しと家庭用製品の製造中止の合意書。	
		EU	—			EU	管-2	2003/3	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止	☆
azinphos-methyl	OP系	米国	評-2	2006/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.0033 mg/kg/日； ラット急性神経毒性試験における血漿・RBC・脳の ChE 阻害に基づく LOAEL 1 mg/kg/日、UF 300、FQPA SF 1 から。 ・ cPAD = 0.00149 mg/kg/日； イヌ 1 年間慢性毒性試験における RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.149 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 急性、慢性摂食暴露リスクとも全集団で懸念なし。 飲水リスクは乳児及び/又は子供で懸念レベルの表層水暴露が一部用途で見られたが、リスク削減策により懸念はなくなると推測される。 労働者リスクあり。 魚類や水生無脊椎動物、鳥類、哺乳類、蜂へのリスク懸念あり。 	米国	管-3	2006/11	条件付き、期限付きで再登録適格とされていた 10 用途の段階的使用中止までの期間を条件付きで延長； メキャベツ、苗木、アーモンド、ピスタチオ、クルミ、りんご、ナシ、ブルーベリー、さくらんぼ、パセリ	
		EU	—			EU	—		理事会指令 91/414/EEC Annex I の非収載物質	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価				リスク管理				比較収集
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
benfuracarb	CA系	米国	—			米国	—			
		EU	評-3	2006/7	<p>※暫定評価。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ADI = 0.01 mg/kg/日； イヌ 13 週間試験、ラット二世世代試験における生殖影響（雄の授精能減少等）及び母動物の体重減少に基づく NOAEL 1.2 mg/kg/日、SF = 100 から。 ・ARfD = 0.02 mg/kg/日； ラット 28 日間神経毒性試験における脳 AChE 活性阻害に基づく NOAEL 1.81 mg/kg/日、SF = 100 から。 <p>急性摂食暴露リスク懸念あり（慢性摂食暴露リスク懸念なし）。 作業員暴露リスク懸念なし。 魚類及び水生無脊椎動物へのリスク懸念あり。</p>	EU	管-4	2007/9	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止	
cadusafos	OP系	米国	評-4	2006/7	<p>※残留基準値がある輸入バナナの摂食のみを評価。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・aPAD = 0.00007 mg/kg/日； イヌ 14 日間経口試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.02 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3 から。 ・cPAD = 0.000003 mg/kg/日； イヌ 1 年間混餌試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.001 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3 から。 <p>急性、慢性摂食暴露リスクとも全集団で懸念なし。</p>	米国	管-5	2009/9	米国内で登録されていない輸入バナナに対する残留基準値を取消すようにとの米国鳥類保護委員会からの請願書を公開し、これに対するパブコメを募集していることを公示。	☆
		EU	評-5	2006/5	<ul style="list-style-type: none"> ・ADI = 0.0004 mg/kg/日； ラット 2 年間試験における RBC の AChE 阻害に基づく NOAEL 0.045~0.056 mg/kg/日、SF 100 から。 ・ARfD = 0.003 mg/kg/日； ウサギ発生毒性試験における初期胚吸収増加に基づく NOAEL 0.3 mg/kg/日、SF 100 から。 <p>ジャガイモ残留による暴露のみの評価だが、評価レビュー過程でジャガイモへの使用の自主的な取消し表明が既にされており、その他の用途に関するデータ不足のため現時点で消費者暴露及びヒト健康リスクに関する明確な結論を導くことはできない（労働者リスクを含む）。 食虫鳥類、ミミズへのリスク懸念あり。鳥類、哺乳類へのリスクはデータ不足のため不明。</p>	EU	管-6	2007/6	理事会指令 91/414/EEC の Annex I への収載中止。	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要	
carbaryl	CA系	米国	評-6 2004/10	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.01 mg/kg/日； ラット発達神経毒性試験における FOB 変化の割合増加に基づく NOAEL 1 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 ・ cPAD = 0.01 mg/kg/日； イヌ慢性毒性試験における血漿・脳 ChE 阻害に基づく LOAEL 3.1 mg/kg/日、UF 300、FQPA SF 1 から。 ・ 摂食暴露による生涯発がんリスク（最大値）； 2.14×10^{-8}。食物を介した急性、慢性摂食暴露リスク懸念なし。地下水からの飲水リスク懸念なし、表層水からの飲水リスク（モデル推算に基づく）は懸念ありだが、実際の暴露量は低いと推測される。居住リスク懸念あり。労働者リスク懸念あり。陸生生物、水生生物へのリスク懸念あり。 	米国	管-7 2005/8	<p>以下の残留基準値取消しに関する最終規則の公布。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 規制食品ではない（あまの未加工農産物（RAC）と考えられない）あまの茎の残留基準値取消し。 ・ 重要な家畜飼料とは考えられない豆のまぐさ、豆の乾草の残留基準値取消し。 ・ 規制食品ではない（パイナップルの RAC と考えられない）パイナップルブランの残留基準値取消し。 	
			評-7 2007/9	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.01 mg/kg/日； ラット ChE 阻害感受性比較試験における 11 日齢仔ラットの脳 ChE 阻害に基づく BMDL₁₀ 1.1 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 急性摂食暴露リスク懸念なし。居住リスク懸念なし。 		管-8 2006/10	<p>Washington Toxics からの carbaryl の全残留基準値取消し、全用途の使用禁止を求める請願に対するコメント受け付け（2006 年 11 月 13 日まで）の通知。</p> <p>EPA が食物への carbaryl の残留による有害性は無いことを合理的な確実性をもって見出すことができていないこと、及び環境への不適切な有害性を生じることなく意図された機能を発揮することはできないことに基づき請願。</p>	
		EU	評-8 2006/5	<p>※代謝物による暴露が考慮されておらず、親化合物のみの評価。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ADI = 0.0075 mg/kg/日； マウス発がん性試験における血管腫瘍に基づく LOAEL 15 mg/kg/日、SF 2000 から。 ・ ARfD 及び AOEL = 0.01 mg/kg/日； ラット強制経口投与 13 週間神経毒性試験における ChE 阻害に基づく NOAEL 1 mg/kg/日、SF 100 から。 <p>慢性摂食暴露リスク懸念なし。急性摂食暴露リスク懸念は今回の評価ではないが、代謝物による暴露を加えると乳児、幼児がリスク懸念ありに変わる可能性あり。個人保護具着用により作業者リスク懸念なし。食虫鳥類等への生態リスク懸念あり。</p>	EU	管-9 2007/5	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集		
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
carbofuran	CA系	米国	評-9	2006/8	<p>※慢性摂食暴露リスクについては急性暴露の参照値によりカバーできるとして検討せず。</p> <p>・ aPAD = 0.00006 mg/kg/日； ラット成獣と仔ラットの ChE 比較試験における仔ラットの脳 ChE 阻害に基づく BMDL₁₀ 0.03 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 5 から。</p> <p>急性摂食暴露リスク懸念あり（一般集団、乳幼児ともに）。表層水、地下水ともに飲水リスク懸念あり。</p> <p>職業暴露リスク懸念あり。</p> <p>鳥類、哺乳類、魚類、水生無脊椎動物、非特定生物等への生態リスク懸念あり。</p>	米国	管-10	2006/8	carbofuran の全使用取消し、全残留基準値取消しの提案。食物リスクのある残留が無く栽培者に中等度の利益があるアーティチョーク、唐辛子（米国南西部）、ウリ科植物（粒状の carbofuran のみ）、採種用ハウレン草、ひまわり、マツの苗（米国南東部）については4年間で段階的に失効、その他の用途は即時使用停止。輸入作物（バナナ、米、サトウキビ、コーヒー）の残留基準値のみ現行のまま維持。	
							管-11	2008/1	EPA が carbofuran 含有製品の登録削除を意図していること、及びヒアリング希望受付の公示。 ただし carbofuran の使用が栽培者にとって中等度の便益があり、手頃な代替品がないアーティチョーク、採種用ハウレン草、ひまわり、米国南東部のマツの苗については carbofuran の在庫品の販売、使用を最長3年間に限り継続することを許可。	
							管-12	2008/7	carbofuran の全残留基準値の取消しの提案、コメント募集（2008年9月29日まで）。 ただしひまわりの種（1.0 ppm）、アーティチョーク、花蕾（0.4 ppm）の残留基準値は2010年10月31日までに段階的に取消すことを提案。	
							管-13	2009/5	carbofuran に係る全残留基準値取消しについての最終規則を公布。本規則は2009年8月13日から発効（残留基準値取消しは2009年12月31日）。	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価				リスク管理				比較収集	
		文書番号	発行年/月	概要		文書番号	発行年/月	概要			
		E U	評 -10	2006/ 7	<p>※生殖毒性の可能性の懸念があり、SF が暫定値のため、リスク評価の参照値も暫定値。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・暫定 ADI = 0.001 mg/kg/日 ; イヌ 1 年間経口暴露試験における RBC AChE 阻害及び神経毒性臨床症状に基づく NOAEL 0.1 mg/kg/日、SF 100 から。 ・暫定 ARfD = 0.001 mg/kg/日 ; ラット発生毒性試験における母動物の神経毒性症状に基づく NOAEL 0.1 mg/kg/日、SF 100 から。 <p>急性摂食暴露量は幼児で暫定 ARfD を僅かに超過、慢性摂食暴露量が暫定 ADI を超えるものはなかった（2009 年 7 月 10 日発行の評価書更新版における評価では幼児で ADI 超過あり）。個人保護具着用により作業員暴露量は暫定 AOEL 以下。生態リスクに関してはデータ不足のため高リスクの懸念を払拭できない。</p>		E U	管-14	2007 /6	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止	
		米 国	—				米 国	—			
carbosulfan	CA 系	E U	評 -11	2006/ 7	<p>※不純物ニトロソアミンの量、発がん性に関する懸念、及び急性、亜慢性神経毒性試験データの欠如から、リスク評価の参照値は暫定値。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・暫定 ADI 及び暫定 ARfD = 0.01 mg/kg/日 ; ラット 2 年間試験における眼毒性及び AChE 阻害に基づく NOAEL 1 mg/kg/日、SF 100 から。 <p>消費者の急性、慢性摂食暴露リスクについて、現在の知見とデータ、リスク評価の暫定的な参照値から信頼できる評価はできない。</p> <p>作業員へのリスク評価は AOEL が暫定値のため確定できない。鳥類、哺乳類、水生生物、蜂、土壌中微生物や非特定植物等へのリスクについて今後評価する必要がある。</p>		E U	管-15	2007 /6	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価				リスク管理				比較収集
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
diazinon	OP系	米国	評-12	2006/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.0025 mg/kg/日 ; ラット急性神経毒性試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.25 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 ・ cPAD = 0.0002 mg/kg/日 ; イヌ及びラットの混餌投与7試験全体で一貫した ChE 阻害に基づく NOAEL 0.02 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 急性、慢性摂食暴露リスクとも全集団で懸念なし。 表層水、地下水の飲水リスク懸念なし（表層水の飲水暴露リスクが懸念レベルを超過したが、モデル推定暴露量は残留濃度を過剰評価しているため実際には懸念なしとされた）。 職業暴露リスク懸念あり。 鳥類、哺乳類、蜂、魚類、水生無脊椎動物に対する生態リスク懸念あり。	米国	管-16	2005/8	米国において現在登録されていないコーヒー豆、タンポポ、葉の残留基準値取消し。	
		E U	評-13	2006/8	<ul style="list-style-type: none"> ・ ADI = 0.0002 mg/kg/日 ; イヌ 90 日間及び 1 年間試験における RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.02 mg/kg/日、SF 100 から。 ・ ARfD = 0.025 mg/kg/日 ; ラット急性毒性神経毒性試験（3試験）における RBC の ChE 阻害及び神経毒性に基づく NOAEL 2.5 mg/kg/日、SF 100 から。 りんご又はナシを摂取する幼児の急性摂食暴露リスク懸念あり。幼児等の複数の亜集団で慢性摂食暴露リスク懸念あり。作業者リスク懸念あり（保護具使用の有無に関わらず）。 鳥類、哺乳類、水生生物、非特定節足動物等への生態リスク懸念あり。	E U	管-17	2007/6	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集	
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要		
dichlorvos	OP系	米国	評-14	2006/7	<p>・ aPAD = 0.008 mg/kg/日； ラット単回経口投与試験における脳 ChE 阻害に基づく BMDL₁₀ 0.8 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。</p> <p>・ cPAD = 0.0005 mg/kg/日； イヌ 52 週間混餌投与試験における血漿、RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。</p> <p>急性、慢性摂食暴露リスクとも全集団で懸念なし。飲水リスク懸念なし。</p> <p>居住リスク懸念なし。</p> <p>職業暴露リスク懸念が一部作業で懸念あり（登録者（registrant）により REI に係るラベル表示修正対応済み）。芝への使用による鳥類、哺乳類、水生無脊椎動物に対するリスク懸念あり（登録者による自主的な芝生、芝、鑑賞用植物への使用の登録削除要請が既にあり）、スプレー使用による鳥類、哺乳類に対するリスク懸念、bait による鳥類へのリスク懸念あり（いずれも過剰見積り可能性あり）。</p>	米国	管-18	2006/10	Amvac Chemical Corporation 製の 6 製品（DDVP Technical Grade（登録 No. 5484-96）、ALCO No-Pest Strip（登録 No. 5481-338）、AMVAC Insect Strip（登録 No. 5481-344）、ALCO Pest Strip（登録 No. 5481-348）、AMVOS Restech（登録 No. 5481-461）、AMVOS Liquitech（登録 No. 5481-462））の菌舎・温室・倉庫における手持ち噴霧器での使用、ひび割れや隙間への使用、Total Release Fogger、芝生・芝・鑑賞用植物、21 g Pest Strip、65 g Pest Strip、80 g Pest Strip、100 g Pest Strip への使用の中止、及びこれに伴うラベル改正の命令。
							管-19	2007/6	Amvac Chemical Corporation 製の 9 製品（ALCO Fly Fighter Fly Bait（登録 No. 5481-9）、DDVP Technical Grade（登録 No. 5481-96）、ALCO Flea Collar for Dogs-black（登録 No. 5481-341）、ALCO Flea Collar for Cats-white（登録 No. 5481-342）、ALCO Flea Collar for Dogs-clear（登録 No. 5481-343）、ALCO Flea Collar for Cats-clear（登録 No. 5481-345）、ALCO Flea Collar for Dogs-glitters（登録 No. 5481-346）、ALCO Flea Collar for Cats-glitters（登録 No. 5481-347）、AMVOS Restech（登録 No. 5481-461））の乾燥餌剤中、猫と犬の含浸樹脂製ノミよけ首輪中の使用中止、及びこれに伴うラベル改正の命令。

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集		
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
	E U	評-15	2006/5	<p>※変異原性に係る結論未定で閾値を適切に設定できないこと、毒性データ不足により、SF 及びリスク評価の参照値は暫定値。</p> <p>・暫定 ADI = 0.00008 mg/kg/日； イヌ 2 年間経口投与試験における ChE 阻害に基づく暫定 NOAEL 0.008 mg/kg/日、SF 100 から。</p> <p>・暫定 ARfD = 0.002 mg/kg/日； ラット催奇形性試験における値、SF 100 から。</p> <p>消費者の急性、慢性摂食暴露リスクは暫定参照値のため不明。作業員リスクも参照値が暫定値のため不明。</p> <p>代表的な用途による鳥類、哺乳類、水生生物、その他の非特定節足動物、ミミズやその他の非特定生物、土壌非特定微生物等への暴露は無視できる程度と推測され、生態リスクは低いと考えられる。</p>	E U	管-20	2007/6	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止		
disulfoton	OP 系	米国	評-16	2006/7	<p>・ aPAD = 0.0025 mg/kg/日； ラット急性神経毒性試験における筋攣縮、血漿・RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.25 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。</p> <p>・ cPAD = 0.00013 mg/kg/日； イヌ 1 年間毒性試験における血漿・RBC・角膜・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.013 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。</p> <p>急性、慢性摂食暴露リスクとも全集団で懸念なし。地下水の飲水リスク懸念はなし、表層水の飲水リスク懸念あり。</p> <p>居住リスク懸念なし。</p> <p>職業リスク懸念あり。</p> <p>鳥類、哺乳類、水生生物、危惧種への生態リスク懸念あり。</p>	米国	管-21	2005/8	ホップ、乾燥体の内部、表面の、O,O-diethyl S-[2-(ethylthio)ethyl] Phosphorodithioate 及びそのコリンエステラーゼ阻害代謝物をあわせた残留基準値の取消し。	
							管-22	2007/10	Bayer CropSciences 製の Di-Syston 15G (登録 No. 264-723) の豆類、メキャベツ、キャベツ、カリフラワー、綿花、らっかせい、ピーマン、採種用クローバー、採種用はつかだいこんへの使用禁止。ただし、ノースカロライナにおける Fraser fir Christmas trees 及びプエルトリコにおけるコーヒーの木への Di-Syston 15G の閉鎖系散布機による使用、Di-Syston 8E (液体乳剤) の閉鎖系散布機による使用は継続登録。	
	E U	—			E U	管-23	2002/11	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止	☆	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集		
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
ethoprop	OP系	米国	評-17	2006/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.00025 mg/kg/日 ; イヌ 90 日間混餌投与試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.025 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF から。 ・ cPAD = 0.0001 mg/kg/日 ; イヌ 5 ヶ月間及び 1 年間強制経口投与試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.01 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 ・ 摂食暴露による発がんリスク ; 1.1×10^{-8} 急性、慢性摂食暴露リスクとも (発がんリスクも含む) 全集団で懸念なし。 地下水及び表層水の飲水リスク懸念あり (登録者がモニタリング試験実施予定)。 職業リスク懸念あり (登録者がリスク削減対策等を実施予定)。 鳥類、哺乳類、魚類、無脊椎動物に対する生態リスク懸念あり。	米国	管-24	2006/5	Bayer CropScience から、乳剤 Ethoprop 含有農薬 (Mocap 6EC ; 登録 No. 264-458) のバナナ、きゅうり、パイナップル、タバコ作物の内部、表面への使用の自主的な中止申請を受理したことを告知。コメント募集 (2006 年 6 月 23 日まで)。	
		EU	評-18	2006/3	※最初の作物及び輪作作物における残留データが無いため、確定的な消費者リスク評価は出来なかった。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ADI = 0.0004 mg/kg/日 ; ラット 2 年間毒性試験における脳・RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.04 mg/kg/日、SF 100 から。 ・ ARfD = 0.01 mg/kg/日 ; ラット急性暴露試験における ChE 阻害に基づく NOAEL 1 mg/kg/日、SF 100 から。 ジャガイモへの ethoprophos 残留のみの消費者リスク懸念は急性、慢性暴露ともないが、実際の消費者リスクに係る最終結論は残留データが提出された後に決定。 作業員リスク懸念あり。 穀食性鳥類、ミミズを捕食する鳥類及び哺乳類、水生無脊椎動物、非特定節足動物への生態リスク懸念あり。	EU	管-25	2007/8	理事会指令 91/414/EEC の Annex I への収載決定。	☆

農薬原体名	農薬系統	リスク評価				リスク管理				比較収集
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
ethyl parathion	OP系	米国	評-19	2000/9	<p>※登録者は全製品の自主的な登録削除に合意している。</p> <p>・米国の乳幼児等を含む集団に対する食物を介した急性摂食リスクは parathion に関する aPAD の 3%以下、慢性摂食リスクは cPAD の 1%未満と推定。農薬処理される作物が少なく、処理作物は通常、消費前に高度に加工されるため、摂食リスクは低い。</p> <p>飲料水を介した摂食リスク懸念の可能性あり。</p> <p>労働者リスク懸念あり。</p> <p>陸生、水生環境中の非特定生物、鳥類、哺乳類、水生無脊椎動物への生態リスク懸念あり。</p>	米国	管-26	2006/12	Drexel Chemical Company から自主的な登録削除申請のあった Drexel Seis-TRES 6-3 (登録 No. 19713-322)、Drexel Parathion 8 (登録 No. 19713-323)、IDA Seis-Tres 6-3 (登録 No. 19713-324)、Drexel Parathion 4 EC (登録 No. 19713-325) の登録削除の命令。	
		EU	—			EU	—			
fenitrothion	OP系	米国	評-20	2006/7	<p>※現在、米国では蟻とゴキブリのわな用餌に使用されるのみで食物や飼料用作物への使用登録なし。残留基準値はオーストラリアから輸入される小麦グルテンに対してのみ設定。暴露なしと想定されるため、飲水リスク、居住リスク、労働者リスク、生態リスクの評価はされていない。</p> <p>・ aPAD = 0.13 mg/kg/日；ラット急性神経毒性試験における振戦及び協調運動の障害に基づく NOAEL 12.5 mg/kg/日、UF 10、FQPA SF 1 から。</p> <p>・ cPAD = 0.0013mg/kg/日；イヌ 1 年間混餌投与試験における血漿 ChE 阻害及びリンパ節の組織病理学的変化に基づく NOAEL 0.125 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。</p> <p>輸入小麦グルテンの急性、慢性摂食暴露リスク懸念なし。</p>	米国	管-27	2008/9	オーストラリアにおける保管された小麦への収穫後の殺虫剤使用による小麦グルテンの fenitrothion 残留基準値を、現行の O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphorothioate 及びその代謝物 O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphate と 3-methyl-4-nitrophenol の複合残留基準値として 30 ppm から、O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphorothioate の残留基準値として 3.0 ppm に下方修正。	☆
		EU	評-21	2006/1	<p>※分解産物の毒性や暴露量が不明なためリスク参照値は暫定。</p> <p>・暫定 ADI = 0.005 mg/kg/日；ラット 2 年間試験における RBC と脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.5 mg/kg/日、SF 100 から。</p> <p>・暫定 ARfD = 0.013 mg/kg/日；ラット 90 日間経口投与試験における体重減少、RBC 減少、脳 ChE 阻害に基づく NOAEL 1.32 mg/kg/日、SF 100 から。</p> <p>暫定 ADI を超える慢性摂食暴露はなし。ブドウの急性摂食暴露が暫定 ARfD を超過。</p> <p>個人保護具を着用しない作業者リスク懸念あり。</p> <p>鳥類、哺乳類、水生生物、蜂、非特定節足動物、ミミズ、土壌非特定生物、微生物への生態リスク懸念ありと暫定的に評価。</p>	EU	管-28	2007/6	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集		
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
indoxacarb	CA系	米国	評-22	2007/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.09 mg/kg/日； ラット急性神経毒性試験における体重減少に基づく NOAEL 9 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 ・ cPAD = 0.015 mg/kg/日； ラットの亜慢性毒性試験や神経毒性試験等における体重減少、摂餌量の変化、RBC・Hb・Ht の減少に基づく NOAEL 1.5 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 <p>急性、慢性摂食暴露リスクとも全集団で懸念なし。 食物及び飲料水の摂食、居住の複合暴露リスク懸念なし。</p>	米国	管-29	2007/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ indoxacarb とその光学異性体（R 体）を合せた残留基準値の設定； クランベリー、ナン以外の仁果類、核果類、ブドウ、干しぶどう、オクラ、pea, southern, seed、東洋ナン、ペパーミントの頭頂部、スペアミントの頭頂部、カブの葉、アブラナ科の葉物野菜、ウリ科野菜、アブラナ科を除く葉物野菜、塊茎及び球形野菜。 ・現在の残留基準値を取消して新しい残留基準値に置き換え； りんご、アブラナ科、葉球及び茎、結球レタス、非結球レタス、ジャガイモ。 ・失効した期限付き残留基準値の取消し； さくらんぼ、もも、ケール。 ・本官報の公布により不要となった期限付き（2007年12月31日まで）の残留基準値の取消し； クランベリー。 	
		EU	評-23	2005/9	<ul style="list-style-type: none"> ・ ADI = 0.006 mg/kg/日； ラット 2 年間試験における NOAEL 0.6 mg/kg/日、SF 100 から。 ・ ARfD = 0.125 mg/kg/日； ラット急性神経毒性試験における全身毒性に基づく NOAEL 12.5 mg/kg、SF 100 から。 <p>成人の慢性摂食暴露リスク懸念なし。成人、子供の急性摂食暴露リスク懸念なし。 作業者暴露リスクについては暴露シナリオの確認が必要。 生態リスクに関し、許容できない環境影響はない。</p>	EU	管-30	2006/1	理事会指令 91/414/EEC の Annex I への収載決定。	☆

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集	
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要		
malathion	米国	評-24	2009/5	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.14 mg/kg/日； 比較神経毒性試験における RBC の ChE 阻害に基づく仔動物の BMDL₁₀ 13.6 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 ・ cPAD = 0.07 mg/kg/日； 比較神経毒性試験における RBC の ChE 阻害に基づく仔動物の BMDL₁₀ 7.1 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 初期条件で飲料水モデルを用いた場合は暴露が aPAD を超えるケースがあったが、条件改良により急性摂食暴露リスク懸念なし。 慢性摂食暴露リスク懸念なし。 個人保護具着用、REI 設定により労働者に対するリスク懸念なし。 鳥類、ミツバチ、水生生物への生態リスク懸念あり。	米国	管-31	2010/6	malathion を含む、製品番号 034704-00110 (Clean Crop 6% Malathion Grain Protector)、066330-00212 (Malathion 25 WP)、066330-00213 (Stored Grain Dust M-1)、066330-00219 (Malathion ULV)、CA770445 (Niagara Citrus Sol Oil Light Medium Code 30390 and Gowan Malathion 8 Tank Mix) の 5 製品の登録者による自主的な登録削除申請受理の通告、パブコメ募集 (30 日間)。	☆
	OP 系	EU	評-25	2009/7	※消費者暴露に関連した光学異性体の代謝や分解に関する情報不足のためリスク評価は暫定。ただし、暫定値に基づく消費者暴露の安全マージンは十分大きいとされた。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ADI = 0.03 mg/kg/日； ラットの 90 日間混餌試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 29 mg/kg/日、SF 1000 (isomalathion 仕様含有量 0.2% の試料に対する SF 10 を追加) から。 ・ ①ARfD = 0.3 mg/kg/日； ウサギの発生毒性試験における親動物毒性及び催奇形性に基づく NOAEL 25 mg/kg/日、SF 100 から。 ・ ②ARfD = 1.5 mg/kg； ヒト単回経口摂取試験 (isomalathion 含有量 0.24%) における ChE 阻害に基づく NOAEL 15 mg/kg/日、SF 10 から。 急性、慢性摂食暴露リスクともに懸念なし (いずれも malaaxon の毒性等価係数を 30 と仮定)。 作業員暴露リスク懸念なし (re-entry 時には要手袋着用)。 哺乳類、果食性鳥類、魚類及び甲殻類のほとんどに対する生態リスクは低い、ハチに対する毒性は高い。	EU	管-32	2007/6	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止
						管-33	2010/3	理事会指令 91/414/EEC Annex I 収載を目的とした理事会指令 91/414/EEC の改訂	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集		
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
metam	CA系	米国	評-26	2009/5	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトによる可逆的な刺激性の NOAEL 220 ppb、UF 1 から算出した 22 ppb 以上の MITC に吸入暴露（1～8 時間）された場合、第三者及び操作者の急性吸入リスク懸念の可能性あり。 ・生態リスクについて、野生の哺乳動物への急性リスク懸念は示唆されず。鳥類はデータ不足のためリスク評価されず。陸生植物へのリスクの可能性、水生生物（甲殻類、魚類）の急性リスク懸念がある。 	米国	管-34	2010/2	登録者による metam potassium、metam sodium 製品（EPA 登録番号（製品名）；1448-74 (PNMDC)、1448-83 (SNMDC)、1448-85 (Busan 1020)、1448-107 (Metam Concentrate)、1448-361 (Busan 1236)、1448-362 (Busan 1180)）の農業用土壌燻蒸剤用途の登録削除申請受理の通告、パブコメ募集（2010 年 8 月 9 日まで）。	☆
		EU	評-27	2008/11	<p>※metam の代謝物が同定されておらず、不純物 DMTU の毒性データ不足のため、リスク評価は完了していない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ナトリウム塩としての ADI = 0.001 mg/kg/日；イヌの 1 年間経口投与試験における NOAEL 0.1 mg/kg/日、SF 100 から。MITC の ADI = 0.004 mg/kg/日；イヌの 90 日間飲水試験の NOAEL 0.4 mg/kg/日、SF 100 から。 ・ナトリウム塩としての ARfD = 0.1 mg/kg/日；ラット強制経口投与による発生毒性試験全体の NOAEL 10 mg/kg/日、SF 100 から。MITC の ARfD = 0.03 mg/kg/日；ラット発生毒性試験の母獣の NOAEL 3 mg/kg/日、SF 100 から。 <p>消費者リスク、作業員リスク評価は完了していないため、懸念の有無は不明。</p> <p>生態リスクに関しては、不純物 DMTU、TIMC による地下水暴露評価の必要性が提案されている。</p>	EU	管-35	2009/7	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価				リスク管理				比較収集
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
methamidophos	OP系	米国	評-28	2006/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.001 mg/kg/日 ; ラット急性神経毒性試験における血漿・RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.3 mg/kg/日、UF 10、FQPA SF 3 から。 ・ cPAD = 0.0001 mg/kg/日 ; ラット 8 週間経口毒性試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.03 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3 から。 急性、慢性摂食暴露とも全集団でリスク懸念なし。 表層水の急性、慢性飲水暴露リスク懸念があるが、予測に用いたモデルに影響され、実際の環境中濃度はリスク参照値より低いと考えられている（モニタリングデータが出される予定）。 地下水の急性、慢性飲水暴露リスク懸念なし。 労働者暴露リスク懸念があったが、一部用途の段階的廃止やラベル表示による制限により殆どのリスクを許容可能レベルまで減じることが可能と考えられた。 鳥類、哺乳類の生態リスク懸念及び、淡水無脊椎動物に対する若干のリスク懸念あり。	米国	管-36	2009/9	ジャガイモ、トマト、採種用アルファルファに使用する Bayer 製の methamidophos 全製品の登録削除の指令。	☆
		EU	—			EU	管-37	2006/12	18ヶ月間に限定した理事会指令 91/414/EEC の Annex I への掲載（2008年6月30日まで）。	
methidathion	OP系	米国	評-29	2006/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.0020 mg/kg/日 ; ラット亜慢性神経毒性試験における血漿・RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.2 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 ・ cPAD = 0.0015 mg/kg/日 ; イヌ慢性毒性試験における RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.15 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から。 急性、慢性摂食暴露とも全集団でリスク懸念なし。 表層水、地下水の飲水暴露リスク懸念なし。 職業暴露リスク懸念あり。 鳥類、哺乳類、水生生物に対する急性、慢性生態リスク懸念あり。	米国	管-38	2007/9	methidathion の残留基準値の変更。 <ul style="list-style-type: none"> ・ペカン、クルミ、もも ; 残留基準値の取消し。 ・アルファルファ、アルファルファの乾草、牧草、乾牧草 ; 商品用語の牧草をチモシーグラスに変更。局地的な残留基準値とし、値を下方修正。 	
		EU	—			EU	管-39	2004/2	理事会指令 91/414/EEC Annex I への掲載中止	☆

農薬原体名	農薬系統	リスク評価				リスク管理				比較収集
		文書番号	発行年/月	概要		文書番号	発行年/月	概要		
methomyl	CA系	米国	評-30	1998/12	<ul style="list-style-type: none"> ・ウサギ発生毒性試験における投与1～3日後の母動物死亡に基づくNOEL 6 mg/kg/日と急性摂食暴露量から算出したMOEは参照値300 (UF 100、FQPA SF 3から) に対し、適切なマージンあり (リスク懸念なし)。 ・慢性摂食リスクの参照値 = 0.008 mg/kg/日 ; イヌ2年間混餌投与試験における腎臓の組織病理学的影響に基づくNOEL 2.5 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3から。慢性摂食暴露リスク懸念なし。飲水暴露リスク懸念なし。労働者リスクに対しては個人保護具の着用、工学的制御の使用が必要。非特定の哺乳類、淡水無脊椎生物の慢性生態リスク懸念あり。 	米国	管-40	2010/12	Dupont Lannate SP Insecticide (EPA 登録 No. 352-342) 製品及び Dupont Lannate LV Insecticide (EPA 登録 No. 352-384) 製品のブドウへの使用取消しの指令。	☆
		EU	評-31	2006/6	<ul style="list-style-type: none"> ・ADI 及び ARfD = 0.0025 mg/kg/日 ; ラット急性神経毒性試験における脳のChE阻害 (可逆的、用量依存的) に基づくNOAEL 0.25 mg/kg/日、SF 100から。慢性摂食暴露リスク懸念なし。果菜類の急性摂食暴露リスク懸念はないが、テーブルグレープ (ワインを除く) について急性摂食暴露リスク懸念あり。作業員リスク評価は暫定であるが、懸念あり。鳥類、哺乳類、水生生物、蜂、非特定節足動物への生態リスク懸念あり。 	EU	管-41	2007/9	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価				リスク管理				比較収集
		文書番号	発行年/月	概要		文書番号	発行年/月	概要		
methyl parathion	OP系	米 国	評 -32	2006/ 7	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.00011 mg/kg/日； 神経症状、脳・血漿・RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.11 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 10 から。 ・ cPAD = 0.00002 mg/kg/日； 全身毒性、神経症状、RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.02 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 10 から。 急性、慢性摂食暴露リスク懸念なし（MOA のリスク削減策実行により）。 1～6 歳児で飲水暴露リスク懸念あり。 生態リスク懸念あり。	米 国	管-42	2010 /4	Cheminova Methyl Parathion Technical（登録 No. 4787-33。Cheminova A/S 製）、Cheminova Methyl Parathion 4 EC（登録 No. 67760-43。Cheminova, Inc. 製）、PENNCAP-M Microencapsulated Insecticide（登録 No. 70506-193。United Phosphorus, Inc. 製）のアルファルファ、アーモンド、大麦、なたね、とうもろこし（飼料用、爆裂種、スイート）、綿花、牧草（まぐさ）、オートムギ、玉ねぎ、いも類（かんしょ、ばれいしょ）、米、ライ麦、大豆、ひまわり、クルミ、小麦への使用の登録削除申請を受理したことの通告。パブコメ募集（2010 年 5 月 28 日まで）。	
		E U	評 -33	2002/ 10	物質の identity・物理化学的性質・分析方法、哺乳類毒性に係る一部の側面、環境中運命及び生態毒性、植物の代謝及び農薬処理された作物中の残留の情報不足。 このため、parathion-methyl に暴露される可能性がある作業者の安全の懸念、不特定の虫、鳥類、哺乳類に対する影響の可能性が指摘された。	E U	管-43	2003 /3	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。	☆

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集		
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
oxydemeton-methyl	OP系	米国	評-34	2006/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.008 mg/kg/日； ラット急性神経毒性試験における RBC、脳の ChE 阻害に基づく LOAEL 2.5 mg/kg/日、UF300 から。 ・ cPAD = 0.00013 mg/kg/日； イヌの慢性試験における RBC、脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.013 mg/kg/日、UF100 から。 急性、慢性摂食暴露リスク懸念なし。 急性、慢性飲水暴露リスク懸念なし。 作業員暴露リスク懸念があるが、使用量の削減や使用方法の制限、個人用保護具の着用。REI の延長等により、リスクを許容可能レベルまで軽減できると予想される。 鳥類、哺乳類の生態リスク懸念あり。ミツバチに対する毒性が高い。	米国	管-44	2007/5	下記の残留基準値の提案。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 残留基準値の取消し： りんご、ブドウ、プラム、プルーン、生鮮、インゲン豆、剥皮、インゲン豆、まぐさ、とうもろこし、穀粒、ナシ、カブ、カブの葉、飼料用とうもろこしのまぐさ。 ・ 残留基準値と名称の修正： とうもろこし、まぐさ 3.0 ppm→未成熟とうもろこし、まぐさ 1.0 ppm ・ 残留基準値と名称の修正： クローバー、乾草、採種用 11.0 ppm→クローバー、乾草 10.0 ppm ・ 残留基準値の下方修正： ライ豆 0.5 ppm→0.2 ppm、綿実種子 0.1 ppm→0.02 ppm、メロン 0.3 ppm→0.2 ppm、カボチャ 0.3 ppm→0.2 ppm、クルミ 0.3 ppm→0.05 ppm ・ 残留基準値の引き上げ： キャベツ 1.0 ppm→2.0 ppm ・ 残留基準値の設定： ブロッコリーラーブ 2.0 ppm、卵及び家きん 0.01 ppm 	☆
		EU	評-35	2006/6	※残留物に関する情報不足のため、リスク評価は未完了。 <ul style="list-style-type: none"> ・ ADI = 0.0003 mg/kg/日； ラット 27 ヶ月間発がん性試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.03 mg/kg/日、SF 100 から。 ・ ARfD = 0.0015 mg/kg/日； ラット 14 日間試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.15 mg/kg/日、SF 100 から。 急性、慢性の消費者リスクは不明。 作業員リスク懸念あり。 鳥類、哺乳類、水生生物、ハチの生態リスク懸念あり。	EU	管-45	2007/6	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止	

農薬原体名	農薬系統	リスク評価				リスク管理				比較収集
		文書番号	発行年/月	概要		文書番号	発行年/月	概要		
phorate	OP系	米国	評-36	2006/7	<ul style="list-style-type: none"> ・ aPAD = 0.00083 mg/kg/日 ; ラット急性神経毒性試験における縮瞳、脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.25 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3 から。 ・ cPAD = 0.00017 mg/kg/日 ; イヌ慢性毒性試験における RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3 から。 急性、慢性摂食暴露リスク懸念なし。 表層水、地下水ともに飲水暴露リスク懸念があるが、リスク削減策の実行により懸念が無くなると考えられる。 職業暴露リスクは、気中散布者のリスク懸念があるが、この使用を制限することで登録者と合意済み。その他の職業暴露リスク懸念はなし（農薬使用後のリスク評価は未定）。 鳥類、魚類、哺乳類、水生生物の生態リスク懸念あり。ミツバチへの急性毒性は中等度～高度。	米国	管-46	2006/9	登録者（Loveland Products, Inc.）から、phorate 含有製品である Clean Crop Phorate 20-G（登録 No. 034704-00259）の小麦への使用取消し申請を受理したことの告知。	
		EU	—			EU	管-47	2002/11	理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。	☆

農薬原体名	農薬系統	リスク評価			リスク管理			比較収集		
		文書番号	発行年/月	概要	文書番号	発行年/月	概要			
phosalone	OP系	米国	評-37	2006/7	<p>※米国内での登録なし。アーモンド等について9種類の輸入残留基準値が設定されているのみ。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一般母集団の aPAD = 0.03 mg/kg/日； ラット急性神経毒性試験における血漿中 ChE 阻害に基づく LOAEL 10 mg/kg/日、UF300 から。 ・13歳以上の女性の aPAD = 0.01 mg/kg/日； ウサギ発生毒性試験における着床後胚損失に基づく NOAEL 1 mg/kg/日、UF100 から。 ・cPAD = 0.002 mg/kg/日； ラット2年間試験における血漿、RBCのChE阻害、精巣重量減少及び精巣損傷に基づく NOAEL 0.2 mg/kg/日、UF100 から。 <p>急性、慢性摂食暴露リスク懸念なし。 飲水暴露は生じないため飲水暴露リスク評価はせず。</p>	米国	管-48	2008/12	<p>カナダにおける phosalone 使用の段階的廃止を受け、2013年9月30日までにアーモンド、りんご、アプリコット、さくらんぼ、ブドウ、もも、ナシ、プラム/プルーンの残留基準値の取消し、最終規則の官報発行日にアーモンドとアプリコットの残留基準値の取消しの提案。また、食品中の phosalone の許容量が記載された米国連邦規則集である 40 CFR 180.263 の改訂の提案。</p>	☆
		EU	評-38	2006/1	<p>※代謝物 oxophosalone、動物性加工品中の phosalone 残留物が毒性に寄与する程度が不明なので、リスク評価は暫定的。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ADI = 0.01 mg/kg/日； イヌ1年間試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.9 mg/kg/日、SF 100 から。 ・ARfD = 0.1 mg/kg/日； ウサギ発生毒性試験における胚吸収増加に基づく NOAEL 10 mg/kg/日、SF 100 から。 <p>慢性摂食暴露リスク懸念なし。幼児で急性摂食暴露リスク懸念あり。 作業員暴露リスク懸念なし（個人保護具着用）。 食虫鳥類、草食哺乳類、食虫哺乳類、ミミズ食哺乳類、ミツバチの生態リスク懸念あり。</p>	EU	管-49	2006/12	<p>理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。</p>	

5.2.4 海外におけるリスク管理措置文書の抄録

米国 27 報、EU22 報のリスク管理措置文書について内容を確認し、5.1.2.1 に記載のとおり抄録を作成した。抄録の詳細を次頁からの海外リスク管理措置文書抄録集に示す。

リスク管理措置文書において略語が用いられている場合はそれに準じて記載した。抄録中で用いた略語については別添資料 5 の海外規制状況調査に関する和文抄録に用いた略語一覧に示した。

海外リスク管理措置文書抄録集

文書番号	農薬名	機関	発行年	文書名	頁番号
管-1	aldicarb	米国	2010	Memorandum of Agreement between the Environmental Protection Agency and Bayer CropScience, regarding the registration of a pesticide product containing Aldicarb	180
管-2*	aldicarb	E U	2003	COMMISSION DECISION of 18 March 2003: concerning the non-inclusion of aldicarb in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance.	181
管-3	azinphos-methyl	米国	2006	Final decisions for the remaining uses of Azinphos-methyl. November 16, 2006.	183
管-4	benfuracarb	E U	2007	COMMISSION DECISION of 20 September 2007: concerning the non-inclusion of benfuracarb in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	185
管-5*	cadusafos	米国	2009	Petition to revoke tolerances for 13 pesticides; Notice of availability	186
管-6	cadusafos	E U	2007	COMMISSION DECISION of 18 June 2007 concerning the non-inclusion of cadusafos in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	187
管-7	carbaryl	米国	2005	Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl, and Vinclozolin; tolerance revocations.	189
管-8	carbaryl	米国	2006	Petition to revoke tolerances established for Carbaryl; Notice of availability.	190
管-9	carbaryl	E U	2007	COMMISSION DECISION of 21 May 2007: concerning the non-inclusion of carbaryl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	191
管-10	carbofuran	米国	2006	U.S. continues to set bar on pesticide safety	192
管-11	carbofuran	米国	2008/1	Draft: Carbofuran: Intent to cancel all registrations for pesticide products containing Carbofuran	193
管-12	carbofuran	米国	2008/7	Carbofuran; proposed tolerance revocations; proposed rule	196
管-13	carbofuran	米国	2009	Carbofuran; final tolerance revocations; Final rule	197
管-14	carbofuran	E U	2007	COMMISSION DECISION of 13 June 2007: concerning the non-inclusion of carbofuran in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance.	198

文書番号	農薬名	機関	発行年	文書名	頁番号
管-15	carbosulfan	E U	2007	COMMISSION DECISION of 13 June 2007 concerning the non-inclusion of carbosulfan in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	199
管-16	diazinon	米国	2005	Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl, and Vinclozolin; Tolerance revocations.	201
管-17	diazinon	E U	2007	COMMISSION DECISION of 6 June 2007: concerning the non-inclusion of diazinon in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	202
管-18	dichlorvos	米国	2006	Dichlorvos (DDVP): Termination of certain uses and label amendments.	203
管-19	dichlorvos	米国	2007	Dichlorvos (DDVP): Termination of Certain Uses and Label Amendments	204
管-20	dichlorvos	E U	2007	COMMISSION DECISION of 6 June 2007: concerning the non-inclusion of dichlorvos in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	205
管-21	disulfoton	米国	2005	Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl, and Vinclozolin; Tolerance revocations.	206
管-22	disulfoton	米国	2007	Disulfoton; Order to amend registrations to terminate uses.	207
管-23※	disulfoton	E U	2002	COMMISSION REGULATION (EC) No 2076/2002 of 20 November 2002 extending the time period referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC and concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to that Directive and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances.	208
管-24	ethoprop	米国	2006	Ethoprop; Notice of receipt of request to voluntarily amend to terminate uses of pesticide registration.	210
管-25※	ethoprop	E U	2007	COMMISSION DIRECTIVE 2007/52/EC of 16 August 2007: amending Council Directive 91/414/EEC to include ethoprophos, primiphos-methyl and fipronil as active substances	211
管-26	ethyl parathion	米国	2006	Ethyl Parathion; Product Cancellation Order	213
管-27※	fenitrothion	米国	2008	Aldicarb, Ametryn, 2,4-DB, Dicamba, Dimethipin, Disulfoton, Diuron, et al.; Tolerance actions	214
管-28	fenitrothion	E U	2007	COMMISSION DECISION of 25 May 2007: concerning the non-inclusion of fenitrothion in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance.	215
管-29	indoxacarb	米国	2007	Indoxacarb; Pesticide tolerance	216

文書 番号	農薬名	機関	発行年	文書名	頁 番号
管-30*	indoxacarb	E U	2006	COMMISSION DIRECTIVE 2006/10/EC of 27 January 2006: amending Council Directive 91/414/EEC to include forchlorfenuron and indoxacarb as active substances	217
管-31*	malathion	米国	2010	Notice of receipt of requests to voluntarily cancel certain pesticide registrations	219
管-32	malathion	E U	2007	COMMISSION DECISION of 6 June 2007 concerning the non-inclusion of malathion in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	220
管-33	malathion	E U	2010	COMMISSION DIRECTIVE 2010/17/EU of 9 March 2010 amending Council Directive 91/414/EEC to include malathion as active substance	221
管-34*	metam	米国	2010	Malathion, Diquat Dibromide, Metam-potassium and Metam-sodium; Notice of receipt of requests to amend pesticide registrations to delete uses in certain pesticide registrations	223
管-35	metam	E U	2009	COUNCIL DECISION of 13 July 2009 concerning the non-inclusion of metam in Annex I to Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	225
管-36*	methamidophos	米国	2009	Disulfoton and methamidophos; product cancellation order	226
管-37	methamidophos	E U	2006	COMMISSION DIRECTIVE 2006/131/EC of 11 December 2006: amending Council Directive 91/414/EEC to include methamidophos as active substance	228
管-38	methidathion	米国	2007	Chloroneb, Cypermethrin, Methidathion, Nitrpyrin, Oxyfluorfen, Pirimiphos-methyl, Sulfosate, Tebuthiuron, Thiabendazole, Thidiazuron, and Tribuphos; Tolerance actions	230
管-39*	methidathion	E U	2004	COMMISSION DECISION of 30 January 2004: concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances	232
管-40*	methomyl	米国	2010	Methomyl; cancellation order for amendments to terminate use of Methomyl on grapes.	234
管-41	methomyl	E U	2007	COMMISSION DECISION of 19 September 2007: concerning the non-inclusion of methomyl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance.	236
管-42	methyl parathion	米国	2010	Methyl Parathion; Notice of receipt of request to voluntarily cancel pesticide registrations	238

文書 番号	農薬名	機関	発行年	文書名	頁 番号
管-43※	methyl parathion	E U	2003	COMMISSION DECISION of 10 March 2003: concerning the non-inclusion of parathion-methyl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance	240
管-44※	oxydemeton-met hyl	米国	2007	Methamidophos, Oxydemeton-methyl, Profenofos, and Trichlorfon; Proposed tolerance actions	242
管-45	oxydemeton-met hyl	E U	2007	COMMISSION DECISION of 21 May 2007: concerning the non-inclusion of oxydemeton-methyl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	244
管-46	phorate	米国	2006	Notice of receipt of request for amendments to delete uses in certain pesticide registrations	245
管-47※	phorate	E U	2002	COMMISSION REGULATION (EC) No 2076/2002 of 20 November 2002; extending the time period referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC and concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to that Directive and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances	246
管-48※	phosalone	米国	2008	Azinphos-methyl, Disulfoton, Esfenvalerate, Ethylene oxide, Fenvalerate, et al.; Proposed tolerance actions	248
管-49	phosalone	E U	2006	COMMISSION DECISION of 22 December 2006: concerning the non-inclusion of phosalone in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance	250

		文書 No.	管-1	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-1	—	○	管-2
文書名 (和訳)	Memorandum of Agreement between the Environmental Protection Agency and Bayer CropScience, regarding the registration of a pesticide product containing Aldicarb. ¹ (aldicarb 含有農薬の登録に関する EPA と Bayer CropScienc の同意覚書)			
発行年	2010 年 8 月 16 日			
農薬名	aldicarb	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
2010 年 8 月 4 日に食物による急性の複合暴露リスク評価改訂版が発行され、その中で、乳児、1～2 歳児、3～5 歳児における暴露量が懸念レベル(aPAD)を超えており、暴露量への寄与はかんきつ類、ジャガイモ、水が大きいことが示された。				
新たなリスク管理措置の概要				
Bayer 社は Temik 15G(最終製品。EPA 登録番号 264-330)の全登録を 2018 年 8 月 31 日までに自主的に取り消す。リスクが高いかんきつ類、ジャガイモへの使用は即時に取り消し、地下水源を保護するため、綿花、乾燥豆類、らっかせい、大豆、サトウダイコン、かんしょへの使用は 2014 年 12 月 31 日までに取り消す。 Bayer 社は 2014 年 12 月 31 日以降は国内用の Temik 15G 製品の製造を中止し、輸出用製品のみ製造する。2010 年 9 月 1 日以降は Temik 15G のラベルに、記載用途以外の使用禁止、2018 年 8 月 31 日以降の使用の全面的な禁止を太字で記載する。ラベルには綿花、らっかせい、大豆への使用頻度及び量に関する制限について記載する。 EPA は使用中止が同意された製品に関連する残留基準値を取り消す予定である。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
最近提出された毒性情報を用いて EPA が新たに実施したリスク評価において、aldicarb は EPA の食品安全基準に合致せず、特に乳幼児に許容できない摂食リスクを生じる可能性があることが示唆されたため。				
その他				
この後、2010 年 10 月 7 日に、自主的な登録中止申請を受理したことが公示されている (FR 75-194 / Notices)				

¹ <http://www.regulations.gov/#!home> から入手可能。

		文書 No.	管-2	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-1	—	管-1	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 18 March 2003: concerning the non-inclusion of aldicarb in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2003年3月18日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への aldicarb の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2003年3月22日			
農薬名	aldicarb	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>英国がヒト健康、環境への影響評価を実施し、1996年4月30日に委員会に提出した。それをもって委員会は、加盟国の専門家、主要なnotifierであるRhone-Poulenc(現在のBayer CropScience)と協議した。英国による評価報告書は加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によりレビューされ、aldicarbを含む植物防疫製品が意図された使用条件下で理事会指令91/414/EECの5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすかどうかを決定するのに十分な情報が提出されていないようであった。また、小鳥の顆粒状農薬による暴露に関するリスク評価が、99%以上の顆粒状農薬が土壌に取り込まれるとした仮定に決定的に依存しており、この仮定は、理想的な条件下では生じ得るかもしれないが、通常の農薬使用条件下で継続的に達成することはできず、再評価が必要と委員会は考えた。他の不特定生物に関して、追加データの作成、提出、評価が保留中であり、現在利用できるデータからaldicarbの使用継続可否を評価することは出来なかった。以上から、2001年12月31日までの間に委員会はnotifierを招聘し、追加提出されたデータに基づき、2002年10月18日にレビュー報告書を完成させた。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>aldicarb の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。</p> <p>加盟国は以下の事項を保証すべきである: aldicarb を含有する植物防疫製品について、認可を2003年9月18日までに中止し、2003年3月18日以降は新たな認可や認可の更新をしない。この場合の使用期限は2004年9月18日を越えないこと。2007年6月30日まで認可を継続する場合は、市場に出回っている製品のラベルが使用条件の制限にあわせて確実に改訂されるようにし、ヒト・動物・環境を確実に保護するために、可能性のあるリスクを減らす適切な対策全ての実施を課し、代替製品や手段を探求すること。また、2004年12月31日に、これらに従った活動について委員会へ報告し、aldicarb の年間必須使用量の見積もりを提出すること。この場合の使用期限は2007年12月31日を越えないこと。</p>				

¹http://europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=EN&numdoc=32003D0199&model=guichett より入手可能。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

提出データに基づく評価では、aldicarbを含む植物防疫製品が意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすかもしれないことを、特に不特定生物に影響する可能性に関して示せなかった。

現在の顆粒状の aldicarb は特に小鳥に対するリスクが大きいため、本決定は妥当である。notifier が提出したデータから、顆粒状 aldicarb は典型的な使用により、土壌表面に残留することが示唆された。小鳥が顆粒を摂取して死亡する可能性を除外できない。notifier が準備し、英国が審査した確率論的リスク評価では、ある程度の局地的な影響は生じるかもしれないが、国全体のレベルで人々に影響するとは推測されないと結論された。しかし、このような確率論的リスク評価を解釈する基準についてはまだ合意が確立されておらず、リスクの可能性という観点からは、合意がなされるまで結論を先延ばしにすることは適切ではない。

さらに、レビューにおいてミズへのリスクが指摘されており、これらの懸念を完全に払拭するに足る field study の情報は得られていない。

以上より、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載が決定された。

その他

2003/199/EC として公布。

リスク評価文書は入手できていない。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-2	—	○	—
文書名 (和訳)	Final decisions for the remaining uses of Azinphos-methyl. November 16, 2006. ¹ (Azinphos-methyl の残りの用途についての最終決定； 2006 年 11 月 16 日)			
発行年	2006 年			
農薬名	azinphos-methyl (AZM)	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2001 年 10 月に IRED 公表。その中で、即時取消し又は 4 年以内に段階的使用中止とされた 35 用途は既に登録者(registrant)により登録削除済み。10 用途が条件付（追加データの提出等）で 4 年間に限定して再登録適格（Group3）とされた。2004 年 7 月に登録者から、これら 10 用途の使用期間制限の解除申請が出された。登録者から追加提出されたデータや新しい暴露情報等に加え、EPA がこれら用途について新たに評価した結果を 2005 年 12 月（生態評価、栽培者への影響評価）、2006 年 6 月（労働者の評価）に公表した。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>残り 10 用途の一部について、段階的使用中止までの期間を条件付きで延長（最終は 2012 年 9 月 30 日まで）。</p> <p>①2007 年 9 月 30 日まで：メキャベツ、苗木</p> <p>②2009 年 10 月 30 日まで：ナッツ(アーモンド、ピスタチオ、クルミ)</p> <p>③2012 年 9 月 30 日まで：果物(りんご、ナシ、ブルーベリー、さくらんぼ)、パセリ</p>				
新たなリスク管理措置の判断根拠				
<p>◇リスク懸念：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生態リスク懸念： IRED によるリスク軽減策の実行を考慮に入れても水生、陸生生物の懸念があり、太平洋北西部のサケ科 25/26ESUs に影響する可能性が指摘されている。 ・労働者リスク懸念： EPA の懸念レベルは MOE ≤100。新たなバイオモニタリングデータを用いて算出した MOE はりんご、ナシ、ナッツへの open cab での散布について 14~18、closed cab では 80~102、さくらんぼ、苗木への closed cab での散布に関する MOE は各々 205、155。農薬散布後の労働者の MOE はクルミ、アーモンドで > 100 だが、果物では 7~30。 <p>◇段階的使用中止までの期間延長の理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・②ナッツ；生態リスク、労働者リスクともに懸念され、段階的使用中止までの期間を 6 年間にするほどの便益（アフラトキシンの拡大阻止）はないが、2 年間追加延長する意味はあると考え、2009 年まで延長することとした。 ・③果実；生態リスク、労働者リスクともに懸念が残るが、早急な散布頻度の削減によりリスク低下を見込め、延長した期間における農薬使用量はそれほど増加しないこと、栽培者や登録者が、代替農薬が使用可能になるまでの期間を考えた場合に 6 年を妥当と主張しており、登録者はこの決定に従って自主的に登録修正を申請する予定であることから、2012 年まで延長することとした。 ・③パセリ；AZM の使用量が少ないため、生態及び労働者リスクはあるがかなり限定的。栽培者への影響を考えると、リスク削減策を追加しての AZM 使用による便益がリスクを上回ると考えられ、また、2012 年までには代替農薬に移行していくと思われるので、それま 				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0061-0207> から入手可能。

で期限を延長。

その他

当該 FR は見当たらず。

EU のリスク管理措置は適切な文書を手に入らず、不明。ただし、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載物質である。

		文書 No.	管-4	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	—	評-3	—	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 20 September 2007: concerning the non-inclusion of benfuracarb in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年9月20日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への benfuracarb の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2007年9月21日			
農薬名	benfuracarb	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
ベルギーがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年8月2日にEFSAに提出した。EFSAはピアレビューして結論を2006年7月28日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て2007年3月16日に委員会報告としてまとめた。				
新たなリスク管理措置の概要				
benfuracarb の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。 加盟国は、benfuracarb を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を12ヶ月間以内にし、農業従事者が本製品を使用できる期間が本決定の採用から18ヶ月間になるようにすべきである。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
benfuracarb の主要代謝物はより毒性の強い carbofuran であるため、消費者、特に子供の急性暴露の懸念が高いが、提出された情報が足りず、消費者リスクを完全に評価することが出来なかった。また、データ不足のため、carbofuran 以外の代謝物による地下水汚染リスクを完全に評価することも出来なかった。利用可能なデータを用いた評価では、鳥類、哺乳類、水生生物、地表生物、ミミズ、非特定生物に対するリスクが許容可能であることは示されず、理事会指令 91/414/EEC Annex I 収載基準を満たすと結論付けることはできなかった。この懸念は notifier により出されたコメントを以ってしても払拭されず、benfuracarb を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないとEFSAの専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。				
その他				
この後、2009年2月18日にEFSAによるピアレビュー結果が再度、出されている。 米国のリスク管理措置文書は入手できず、詳細不明。				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32007D0615:EN:NOT> より入手可能。

		文書 No.	管-5	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-4	評-5	○	管-6
文書名 (和訳)	petition to revoke tolerances for 13 pesticides; Notice of availability. ¹ (13 農薬の残留基準値取消しの請願; 請願書公開に関する通知)			
発行年	2009 年 9 月 1 日			
農薬名	cadusafos	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
2009 年 7 月 23 日に、米国鳥類保護委員会 (American Bird Conservancy; ABC) が、米国内で登録されていない 13 農薬の残留基準値を取消すよう EPA に対し請願した。				
新たなリスク管理措置の概要				
EPA は、ABC による米国内で登録されていない 13 農薬の残留基準値を取消すようにとの請願書を公開し、これに対するパブコメを募集していることを通知した。 コメント募集期間は 2009 年 11 月 2 日まで。 取消しを求められている cadusafos の残留基準値; 輸入バナナに対する、40 CFR 180.461 に規定された値 ² 。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
ABC は、残留基準値の継続は、中米及び南米の国々が、米国における被保護渡り鳥に許容できないリスクがあることが決定している農薬を作物に使用し続けることを許すことになると主張した。				
その他				
パブコメ募集終了後にどのような行動をとる予定なのかについては本官報において記載されていない。 FR 74-168(45200) / Notices として公布。 2006 年 7 月 31 日公表の cadusafos に関する RED においては、摂食リスクを評価した結果、リスク懸念が無いことに基づき、バナナ輸入残留基準値が据え置かれている (生態リスク評価はなされていない)。				

¹ <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2009/September/Dav-01/p21124.htm> から入手可能。

² 設定されている残留基準値は 0.01 ppm である。

		文書 No.	管-6
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA) 欧州(EFSA)
	評-4	評-5	管-5 ○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 18 June 2007 concerning the non-inclusion of cadusafos in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年6月18日委員会決定；理事会指令 91/414/EEC の Annex I への cadusafos の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)		
発行年	2007年6月21日		
農薬名	cadusafos	農薬の系統	有機リン系
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況			
<p>理事会指令 91/414/EEC の 8(2)条に規定された第 2 段階の計画実行の詳細な規則について、委員会規則(EC) No. 451/2000 及び(EC) No. 703/2001 に、評価すべき活性成分のリスク等が記載されており、そのリストに cadusafos も挙げられている。</p> <p>報告担当加盟国であるギリシャがヒト健康及び環境に関する評価を実施し、2004年6月1日に EFSA に提出した。EFSA はピアレビュー結果を 2006年4月24日に提出し、さらに加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て 2006年11月24日に結論を委員会レビュー報告としてまとめた。</p>			
新たなリスク管理措置の概要			
<p>cadusafos の理事会指令 91/414/EEC の Annex I への収載中止。</p> <p>加盟国は cadusafos 含有植物防疫製品の認可を 2007年12月18日までに取り消さなければならない。また、cadusafos 含有植物防疫製品の認可の更新を行ってはならない。</p> <p>加盟国は、cadusafos 含有植物防疫製品の既存の在庫を廃棄、保管、市場への出荷、使用するための猶予期間を 12ヶ月間以内にすべきである。</p> <p>加盟国が指令 91/414/EEC の 4(6)条の規定に従い認可する期間は出来る限り短くし、最長でも 2008年12月18日までとしなければならない。</p>			
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠			
<p>cadusafos の評価では、残留レベルの情報が不十分であったため、急性及び慢性摂取による消費者暴露量が許容可能なものであることを証明できなかった。また、地下水へのリスクもデータ不足のため評価できなかった。notifier との協議でもこれらの懸念が解消されず、提出された情報に基づき、cadusafos を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。</p>			

¹<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:160:0026:0027:EN:PDF> から入手可能。

その他

2007/428/EC として公布。

この決定後、notifier が提出した追加データを含む EFSA の追加レビューが 2009 年 5 月に公表されているが、現時点でリスク管理措置の変更の公表はない。

		文書 No.	管-7	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-6、7	評-8	○	管-9
文書名 (和訳)	Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl, and Vinclozolin; tolerance revocations. ¹ (Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl 及び Vinclozolin; 残留基準値取消し)			
発行年	2005年8月3日			
農薬名	carbaryl	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2005年3月23日公布の官報(FR vol.70 No.55, 14618)において、これらの残留基準値取消しが提案された。この日から60日間のパブコメ募集期間を経て、残留基準値を取消す最終規則(本官報)が公布された。2005年10月3日まで異議及び意見聴取請求を受け付ける。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>不必要な残留基準値や、既に米国において流通していない、あるいは登録されていない(原文: no longer current or registered)食品用途に関わる残留基準値を取り消す。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・あまの茎; 内部、表面のcarbaryl及びその加水分解産物である1-naphthol(1-naphthyl N-methylcarbamateとして計算)の残留基準値取消し。 ・豆のまぐさ、豆の乾草; 内部、表面のcarbaryl及びその加水分解産物である1-naphthol(1-naphthyl N-methylcarbamateとして計算)の残留基準値取消し。 ・パイナップルブラン; 内部、表面の carbaryl の残留基準値取消し。 				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<ul style="list-style-type: none"> ・あまの茎; 現在、規制食品ではない(あまの未加工農産物(RAC)と考えられない)ため。 ・豆のまぐさ、豆の乾草; 現在、重要な家畜飼料とは考えられないため。 ・パイナップルブラン; 現在、規制食品ではない(パイナップルの RAC と考えられない)ため。 				
その他				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0183-0001> より入手可能。

		文書 No.	管-8	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-6、7	評-8	○	管-9
文書名 (和訳)	Petition to revoke tolerances established for Carbaryl; Notice of availability. ¹ (carbaryl に関する残留基準値取消しの請願; availability の通知)			
発行年	2006 年 10 月 13 日			
農薬名	carbaryl	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
2004 年 10 月 27 日に公表された IRED に対し、Washington Toxics Coalition (Washington Toxics) が 2005 年 1 月 10 日に carbaryl の全残留基準値取消しを求める請願を出した。				
新たなリスク管理措置の概要				
Washington Toxics からの carbaryl の全残留基準値取消し、全用途の使用禁止を求める請願に対するコメントを 2006 年 11 月 13 日まで受け付ける。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
Washington Toxics は、EPA が食物への carbaryl の残留による有害性は無いことを合理的な確実性をもって見出すことができていないことに基づき、carbaryl の全残留基準値取消しを求める請願を出した。また Washington Toxics は、carbaryl は環境への不適切な有害性を生じることなく意図された機能を発揮することはできないと考え、carbaryl の全用途の使用禁止を請願した。				
その他				
FR 71-198 / Notices として公布。 Washington Toxics が 2005 年 1 月 10 日に出した請願書の中では、環境(益虫、鳥類、哺乳類、魚類、水生無脊椎動物、両生類)への有害性が論じられており、ヒトへの健康有害性については、魚の摂食による有害影響の可能性が触れられているのみのものであった。				

¹ <http://www.regulations.gov/#!home> から入手可能。

		文書 No.	管-9
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA) 欧州(EFSA)
	評-6、7	評-8	管-7、8 ○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 21 May 2007: concerning the non-inclusion of carbaryl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年5月21日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への carbofuran の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)		
発行年	2007年5月25日		
農薬名	carbaryl	農薬の系統	カーバメート系
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況			
スペインがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年4月29日にEFSAに提出した。EFSAはピアレビューして結論を2006年5月12日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て2006年9月29日に委員会報告としてまとめた。			
新たなリスク管理措置の概要			
carbarylの理事会指令91/414/EEC Annex Iへの収載中止。 加盟国は、carbarylを含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を12ヶ月間以内にし、carbarylを含有する植物防疫製品の許可を2007年12月21日までに取り消すべきである。			
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠			
<p>現在利用可能なデータに基づき、消費者暴露が許容可能なレベルであることを示せていない。また、活性成分 carbaryl と同等の毒性を有する代謝物が、毒性を懸念されるレベルで存在する可能性を排除できないことが示唆されている。さらに、活性成分 carbaryl は発がん性が懸念され、食虫鳥類への長期リスク、草食性哺乳類への急性リスク、水生生物への急性・長期リスク、有益な節足動物へのリスクも高い。</p> <p>これらの懸念は notifier により出されたコメントを以ってしても払拭されず、carbaryl を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a) 条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価された。</p> <p>以上より、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載が決定された。</p>			
その他			

¹ http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/l_133/l_13320070525en00400041.pdf から入手可能。

		文書 No.	管-10	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-9	評-10	○	管-14
文書名 (和訳)	U.S. continues to set bar on pesticide safety. ¹ (米国は農薬の安全性に対する制約を設け続ける)			
発行年	2006年8月3日			
農薬名	carbofuran	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>1969年に初めて農薬登録された。1994年以降、粒状の carbofuran は使用制限(年間使用量と使用作物)が課され、2006年現在、採種用ホウレン草、マツの苗、バナナ(ハワイのみ)、ウリ科植物に対してのみ使用許可。FIFRA Section 3 下での登録は technical が 1 用途、manufacturing が 2 用途、消費者製品 6 用途であり、FIFRA Section 24 (c) 下で 77 活性物質が Special Local Need 登録されている。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>carbofuran の全使用取消し、全残留基準値の取消しを提案。当該農薬の用途の大半については即時使用停止を求める一方、minor な 6 種類の作物に対する使用(食物リスクのある残留が無く、栽培者に中等度の利益がある用途；アーティチョーク、唐辛子(米国南西部)、ウリ科植物(粒状の carbofuran のみ)、採種用ホウレン草、ひまわり、マツの苗(米国南東部))については 4 年間で段階的に失効させ、その間に代替農薬を見つけることを提案。</p> <p>輸入作物(バナナ、米、サトウキビ、コーヒー)に対してのみ現行の残留基準値を維持。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>IRED において下記のリスク懸念が提唱されたため。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全用途で生態リスク、職業リスクが高く、作物の大半は carbofuran 使用の利益が少ない。 ・いくつかの用途で FEDCA 下の懸念レベルを超える食物リスクがあり、carbofuran の複合リスクを考慮した場合にこれらの用途が FQPA の安全基準を満たすか判断できない。 ・食物単独でリスク cup を超える(暴露が aPAD 100%超。子供に対しては aPAD の 490%)ため、飲料水への残留は全て、追加のリスク懸念となる。 				
その他				
<p>本ニュースは、同日に発表された IRED を基にしている。IRED 記載内容の詳細については、リスク評価に関する抄録を参照。</p>				

1

<http://yosemite.epa.gov/opa/admpress.nsf/a8f952395381d3968525701c005e65b5/1cbb1b3bd0c3947f852571bf0066fbf7!OpenDocument> から入手可能。

		文書 No.	管-11	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-9	評-10	○	管-14
文書名 (和訳)	Draft: Carbofuran: Intent to cancel all registrations for pesticide products containing Carbofuran ¹ (Draft: Carbofuran: Carbofuran 含有農薬製品の全ての登録を中止する意図の公示) ※Notice of Intent to Cancel (NOIC)			
発行年	2008年1月			
農薬名	carbofuran	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>1969年に初めて農薬登録された。1994年以降、粒状の carbofuran は使用制限(年間使用量と使用作物)が課され、現在、FIFRA Section3 下での登録は technical が 1 用途、manufacturing が 2 用途、消費者製品 6 用途であり、FIFRA Section 24(c) 下で 77 活性物質が Special Local Need 登録されている。本 NOIC は、これら全ての登録製品及び用途を包含する。</p> <p>2006年8月に IRED を公表し、全用途の登録不適格と結論。</p> <p>2007年12月13日に登録者は carbofuran の一部使用中止の条件付き提案を提出した。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>EPA が carbofuran 含有製品の登録削除を意図していることを公示する。ヒアリングを望む場合は、本公示日から 30 日以内に文書で要望を提出する。</p> <p>登録された carbofuran の使用による複合摂食暴露は FEDA section408 の「安全」に該当しない。また、利用可能な情報を用いたリスク/便益分析において、carbofuran 使用による便益がたとえ EPA の推算より大きかったとしても、継続使用による職業リスク及び生態リスクを上回らない。以上より、全ての carbofuran 製品は FIFRA section 2(bb)定義の「環境への非合理的な有害影響」を引き起こし、これは登録中止の正当な理由となると EPA は結論した。</p> <p>アーティチョーク、採種用ハウレン草、ひまわり、米国南東部のマツの苗への carbofuran の使用は栽培者にとって中等度の便益があり、手頃な代替品がないため、栽培者が現在の在庫の carbofuran 製品を 3 年間使用することを許可するのが適当であるとされた。この EPA による決定は、これらの用途が摂食リスク、地下水・表層水汚染に顕著に寄与しないと推測されることから支持された。これらの在庫製品の使用は、栽培地域の制限(アーティチョーク)、pH が高い地域か乾燥地における使用(ひまわり)、限定的な投与方法(マツの苗)により、地下水汚染には寄与しないと考える。</p> <p>本文書の公示日から最長 3 年間に限り、アーティチョーク、採種用ハウレン草、ひまわり、米国南東部のマツの苗への carbofuran の在庫品の販売、使用を継続することを許可する。</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-1088-0008> から入手可能。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

全ての登録製品は、広く共通して認識されている習慣的な用途で使用された場合、ヒト及び生態系に非合理的な有害性を一般的に生じると結論したため。

<リスク評価>

11 日齢ラット脳 AChE 阻害の BMDL₁₀ 0.03 mg/kg/日を使用。

SF は種間差 10、種内差 10、幼児や子供に対する FEDCA SF 5(低用量での試験データ不足、仔動物の脳の AChE 阻害より RBC の AChE 阻害のほうがより感受性が高い指標であると推測されることから)を使用。

幼児及び子供の aPAD は 0.00006 mg/kg/日。

職業暴露リスクに利用可能な経皮、吸入暴露試験データは無いので、RBC の AChE 阻害データのメタ解析から BMDL₁₀ を 0.024 mg/kg/日とした。経路間外挿には経皮吸収率 6%、吸入吸収率は 100% (デフォルト値)を使用。

幼児と子供以外の集団の aPAD は 0.0002 mg/kg/日。

食事を介した急性摂食暴露は全年齢の子供で EPA の懸念レベルを遥かに超過する(3~5 歳児の摂食暴露の 99%タイル値は 310 %aPAD)。

地下水、あるいは表層水の飲水を介した急性摂食暴露は大人も含めた全集団で EPA の懸念レベルを遥かに超過する(1 歳未満乳児の地下水、あるいは表層水を介した暴露の 99.9%タイル値はいずれも >10000 %aPAD)。

食事及び飲水を介した複合暴露は全集団で EPA の懸念レベルを遥かに超過する。

carbofuran について登録されている全ての用途が FEDCA section408 の安全基準を満たさないレベルの複合暴露を引き起こすことは、全登録の中止、及び関連の残留基準値取消しの正当な理由となる。

労働者暴露については、混合や散布を行う労働者、及び散布地域に散布後に立ち入る労働者のいずれも、ほとんどの暴露シナリオで、個人保護具の使用や工学的制御、REI の設定等の対策をとった場合にも EPA の懸念レベルを超えていた(MOE が<100)。

水生生物、陸生生物ともに生態リスクあり。

<便益の分析>

使用に係るデータに基づき、4 群に分類。

・第 1 群; 個々の栽培者、国レベルともに便益は最小の作物。コーヒー、あま、鑑賞用植物、サトウダイコン、タバコ。

・第 2 群; 個々の栽培者にはいくらかの便益を与える可能性があるが、国レベルではもし便益があったとしても最小の作物。アルファルファ、唐辛子、綿花、ブドウ、ソルガム、大豆、小穀粒(大麦、オートムギ、小麦)。

・第 3 群; 個々の栽培者、国レベルともにいくらかの便益がある作物。アーティチョーク、バナナ、おおばこ、マツの苗(米国南東部の州のみ)、採種用ハウレン草、サトウキビ、未成熟とうもろこし。

・第 4 群; 登録者が提出した便益評価に基づき、EPA が詳細な評価を実施した作物。とうもろこし、ジャガイモ、ひまわり、ウリ科植物(きゅうり、カボチャ(pumpkin・squash)、メロン)。

ウリ科植物、飼料用とうもろこし、サトウキビ、ひまわり、未成熟とうもろこしについては、代替農薬が高価、あるいは害虫制御の効果が低いため、栽培者個人に対する便益があるかもしれないが、これらの作物のうち農薬処理されているのは 5%未満でかなり散発的と思われ、国レベルでの影響は年々小さくなるだろう。バナナ、おおばこの栽培者、米国南東部のマツの種苗を育てる林業者にとっても、carborufan に代わる農薬がほとんどないため便益があるが、その影響は地域的、局所的であり、どの程度広範に carbofuran が使用されているのか EPA は決定できていない。アーティチョーク及び採種用ハウレン草の栽培者にとって、carbofuran は中等度から高い便益があり、

carbofuran の使用中止はこれらの栽培地域のかなりの割合に影響を与え得る。

その他

この NOIC は draft であり、正式な文書は見当たらなかった。

食品安全委員会の食品安全総合情報システムにおける同日のニュースにおいては、2006 年 8 月公表の IRED の内容を含めて掲載。

		文書 No.	管-12	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-9	評-10	○	管-14
文書名 (和訳)	Carbofuran; proposed tolerance revocations; proposed rule. ¹ (Carbofuran; 残留基準値取消し提案; 規則の提案)			
発行年	2008年7月31日			
農薬名	carbofuran	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2006年7月に摂食による急性リスク評価の改訂を終了した。その後、登録者から提出された追加データを用いて評価した NOIC draft 版(2008年1月公表)において見出された子供に対する懸念について迅速に対応することを決定した。2008年5月に唯一の登録者(FMC Corp.)が、一部作物への使用中止、農薬使用に伴う地下水や表層水の汚染を軽減するための使用制限の追加を願い出たが、安全基準や登録基準を満たさないいくつかの用途の認可継続を条件としていたため、EPAはこの申請を受領せず、FMCが取り下げた。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>carbofuran の全残留基準値の取消しを提案、コメントを募集(2008年9月29日まで)。 ただしひまわりの種(1.0 ppm)、アーティチョーク、花蕾(0.4 ppm)の残留基準値は2010年10月31日に取消すことを提案。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>carbofuran 使用による複合暴露リスクは FEDCA section 408(b)(2)の安全基準を満たさない(aPAD; 0.000075 mg/kg/日を超える)と判断されたため。 食物のみからの carbofuran 暴露は子供において懸念レベルを超過する(aPADの160%(6~12歳児)~210%(3~5歳児))。暴露されやすい地域における水源からの飲料水暴露が懸念レベルを超過し、また、そのような地域の地下水の飲水と食物摂食による複合暴露は懸念レベルを超過する(aPADの1100%(50歳以上の大人)~10000%(乳幼児))。以上から、carbofuran による複合暴露は安全ではないと結論された。</p>				
その他				
Federal Register vol.73、No.148 / Proposed Rules				

¹ <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2008/July/Day-31/p17660.htm> より入手可能。

		文書 No.	管-13	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-9	評-10	○	管-14
文書名 (和訳)	Carbofuran; final tolerance revocations; Final rule. ¹ (Carbofuran; 最終的な残留基準値取消し; 最終規則)			
発行年	2009年5月15日			
農薬名	carbofuran	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2006年8月に発表された IRED において、全使用取消し、全残留基準値の取消しが提案された。その後、登録者から提出された追加データを用いて評価した結果を NOIC draft 版として 2008年1月に公表し、FIFRA SAP からの意見を考慮した上で、全残留基準値を取消すステップとして、2008年7月31日に全残留基準値の取消し提案を公布した。2008年9月29日までのパブコメ募集期間を経て、現在、carbofuran に関する全ての残留基準値取消しの最終段階にある。2009年3月18日に登録者の使用中止により、一部の残留基準値は不要とされ、現在は 11 の残留基準値(バナナ、コーヒー豆、とうもろこし、穀粒、とうもろこし、かいば、とうもろこし、まぐさ、乳、ジャガイモ、カボチャ、米、穀粒、サトウキビ、ひまわりの種)が存在する。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>carbofuran に係る全残留基準値取消し。本規則は 2009年8月13日から発効(残留基準値取消しは 2009年12月31日)。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>carbofuran 使用による複合暴露リスクは FEDCA section 408(b)(2)の安全基準を満たさない(aPAD; 0.000075 mg/kg/日を超える)と判断されたため。</p> <p>carbofuran に暴露されやすい地域における水源からの飲料水暴露が懸念レベルを超過すること、また、そのような地域の地下水の飲水と食物摂食による複合暴露が懸念レベルを超過すること(aPAD の 780%(50歳以上の大人)~9400%(乳幼児))から、安全とはいえないと判断された(ただし、食物摂食のみからの暴露による懸念はなし)。</p>				
その他				
<p>Federal Register vol.74、No.93 / Rules and Regulations に該当。</p> <p>この後、2009年10月30日に、carbofuran を 2009年12月31日以降は食用作物に使用してはならない旨、生産者に周知徹底するとの発表がなされている。</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0162-0575> から入手可能。

		文書 No.	管-14	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-9	評-10	管-10、11、12、13	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 13 June 2007: concerning the non-inclusion of carbofuran in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年6月13日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への carbofuran の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2007年6月16日			
農薬名	carbofuran	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
ベルギーがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年8月2日に EFSA に提出した。EFSA はピアレビューして結論を 2006年7月28日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て 2006年12月24日に委員会報告としてまとめた。				
新たなリスク管理措置の概要				
carbofuran の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。 加盟国は、carbofuran を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を 12 ヶ月間以内にし、carbofuran を含有する植物防疫製品の許可を 2007年12月13日までに取り消すべきである。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>法定期限内に notifier が提出したデータは、有害性を有するいくつかの代謝物に関する情報が不十分であったため、地下水汚染によるリスク評価の結論を出せなかった。現在利用可能なデータに基づき、消費者暴露が許容可能なレベルであることを示せていない。また、関連する一部の残留物についての情報が欠けているため、消費者リスクについて、感受性の高い消費者集団、特に子供の急性暴露についての懸念が高いものの、結論を出せていない。さらに、法定期限内に notifier が提出したデータが不十分であったため、EFSA は生態毒性影響を評価できず、結果として、鳥類、哺乳類、水生生物、蜂、不特定の節足動物、ミミズ、不特定の土壌生物についてのリスク懸念を排除できていない。これらの懸念は notifier により出されたコメントを以ってしても払拭されず、carbofuran を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価された。</p> <p>以上より、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載が決定された。</p>				
その他				

¹ http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/l_156/l_15620070616en00300031.pdf より入手可能。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	—	評-11	—	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 13 June 2007 concerning the non-inclusion of carbosulfan in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年6月13日委員会決定：理事会指令91/414/EEC Annex I への carbosulfanの非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2007年6月16日			
農薬名	carbosulfan	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>ベルギーが carbosulfan のヒト健康及び環境への影響評価を行い、評価報告書を2004年8月11日に EFSA に提出した。この報告書は EFSA のレビューを受け、その結果が2006年7月28日に委員会に提出された。さらに加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によりレビューされ、2006年11月24日に委員会によるレビュー報告書が最終決定された。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>carbosulfan の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。</p> <p>加盟国は carbosulfan を含む植物防疫製品の認可を2007年12月13日までに取り消さなければならない。また、2007年6月16日以降、carbosulfan を含む植物防疫製品の認可または更新を行ってはならない。</p> <p>加盟国は、carbosulfan を含む植物防疫製品の既存の在庫品を廃棄・保管・市場への出荷・使用するための猶予期間を12ヶ月間以内にすべきである。</p> <p>加盟国が理事会指令 91/414/EEC の4(6)条の規定に従って認可する期間は出来る限り短くし、最長でも2008年12月13日までに期限切れにすべきである。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>carbosulfan の使用により有害な代謝物が生じるため、この代謝物への消費者暴露及び地下水汚染の可能性が懸念されたが、notifier が期限内に提出したデータではこの懸念は解消されなかった。さらに、carbosulfan の原体は不純物として発がん性の N-nitrosodibutylamine を懸念されるレベルで含んでいたが、notifier が期限内に提出したデータはこの懸念を解消するものではなく、作業員へのリスクを適切に評価することができなかった。さらに、notifier が期限内に提出したデータは鳥類、哺乳類、水生生物、ミツバチ、非特定節足動物、ミミズ、非特定土壌微生物及び植物に対するリスクに適切に対応していなかった。notifier はレビュー結果に対しコメントを提出したが、これによっても懸念は払拭されず、carbosulfan を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で</p>				

¹ http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/l_156/l_15620070616en00280029.pdf より入手可能。

評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。

その他

		文書 No.	管-16	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-12	評-13	○	管-17
文書名 (和訳)	Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl, and Vinclozolin; Tolerance revocations. ¹ (Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl 及び Vinclozolin; 残留基準値取消し)			
発行年	2005年8月3日			
農薬名	diazinon	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
2005年3月23日公布の官報(FR vol.70 No.55, 14618)において、これらの残留基準値取消しが提案された。この日から60日間のパブコメ募集期間を経て、残留基準値を取消す最終規則(本官報)が公布された。2005年10月3日まで異議及び意見聴取請求を受け付ける。				
新たなリスク管理措置の概要				
米国において現在登録されていない食品用途に関わる残留基準値を取り消す。 コーヒー豆、タンポポ、葉の内部、表面のdiazinon (O,O-diethyl O-[6-methyl-2-(1-methylethyl)-4-pyrimidinyl]phosphorothioate)の残留基準値取消し。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
コーヒー豆は1995年以降、タンポポは1991年以降、diazinonの使用登録がなされていないため。				
その他				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0183-0001> より入手可能。

		文書 No.	管-17	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-12	評-13	管-16	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 6 June 2007: concerning the non-inclusion of diazinon in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年6月6日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への diazinon の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2007年6月9日			
農薬名	diazinon	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
ポルトガルが評価を実施し、2004年7月9日に EFSA に提出した。EFSA はピアレビューして結論を2006年6月23日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て2006年9月29日に委員会報告としてまとめた。				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>diazinon の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。</p> <p>加盟国は、diazinon を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を 12 ヶ月間以内にし、現在の在庫品を次の生育期に使用できるようにすべきである。</p> <p>diazinon 含有植物防疫製品の認可は2007年12月6日までに取消し。加盟国が独自に認可する期間は出来る限り短くし、遅くとも2008年12月6日までは期限切れにすべきである。</p> <p>本決定の公表日以降、diazinon 含有植物防疫製品の新たな認可、認可更新は行わない。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>diazinon についていくつかの懸念があるとされた。特に、利用可能なデータを用いた評価では、作業員、労働者、第三者 (bystander) への暴露が許容可能であることが示されなかった。また、いくつかの非常に毒性の高い不純物の情報が不十分で、それら不純物がヒトや生態への毒性が懸念されるレベルで存在する可能性を否定できない。これらの懸念は notifier により出されたコメントを以ってしても払拭されず、提出された情報に基づき、diazinon を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。</p>				
その他				
2007/393/EC として公布。				

¹ http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/l_148/l_14820070609en00090010.pdf から入手可能。

		文書 No.	管-18	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-14	評-15	○	管-20
文書名 (和訳)	Dichlorvos (DDVP): Termination of certain uses and label amendments. ¹ (Dichlorvos (DDVP): 一部用途の使用中止及びラベル改訂)			
発行年	2006年10月20日			
農薬名	dichlorvos (DDVP)	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2006年5月9日に Amvac Chemical Corporation から DDVP 製品の一部用途の使用中止を求める letter を受け取った。これを受け、2006年6月30日に、登録者からの DDVP 製品の自主的な一部用途の使用中止及びラベル改訂申請の受理に係る Federal Register Notice が公布された。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>下記6製品の、以下の用途での使用中止、及びこれに伴うラベル改訂の命令。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製品(いずれも Amvac Chemical Corporation 製): DDVP Technical Grade(登録 No. 5484-96)、ALCO No-Pest Strip(登録 No. 5481-338)、AMVAC Insect Strip(登録 No. 5481-344)、ALCO Pest Strip(登録 No. 5481-348)、AMVOS Restech(登録 No. 5481-461)、AMVOS Liquitech(登録 No. 5481-462)。 ・用途: 表面、内部への使用中止; 菌舎(手持ち噴霧器)、温室(手持ち噴霧器)、倉庫(手持ち噴霧器)、ひび割れや隙間への使用、Total Release Fogger²、芝生・芝・鑑賞用植物、21 g Pest Strip、65 g Pest Strip、80 g Pest Strip、100 g Pest Strip。 				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>自主的な一部用途の使用中止申請受理の公布日(2006年6月30日)から30日間のパブコム募集期間中に、これらの申請のさらなる検討に値するコメントは寄せられず、登録者による申請取下げもなされなかったため、FIFRA 6(f)(1)節に従い、本命令が公布された。</p>				
その他				
<p>FR 71-203/ Notices として公布。</p> <p>2005年7月21日には Amvac Chemical Corporation と EPA との会合が持たれているが、詳細な議事は公開されていない。また、2006年6月30日公布の FR 71-126(37571)の記載内容は本 FR と同じで、2006年5月9日の登録者からの letter については、詳細な内容は公開されていないため、自主的な使用中止申請に到った理由は不明。</p> <p>2006年7月31日に IRED が出されている。</p>				

¹ <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2006/October/Day-20/p8764.htm> から入手可能。

² 別名”bug bombs”。一定範囲を燻蒸消毒するために中身を一度に放出するエアロゾル噴射剤を含む殺虫剤。

		文書 No.	管-19	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-14	評-15	○	管-20
文書名 (和訳)	Dichlorvos (DDVP): Termination of Certain Uses and Label Amendments. ¹ (Dichlorvos (DDVP): 一部用途の使用中止及びラベル改訂)			
発行年	2007年6月27日			
農薬名	dichlorvos (DDVP)	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2007年3月2日及び同月8日に Amvac Chemical Corporation から DDVP 製品の一部用途の使用中止を求める letter を受け取った。これを受け、2007年3月23日及び同年4月13日に、登録者からの DDVP 製品の自主的な一部用途の使用中止及びラベル改訂の申請受理に係る Federal Register Notice が公布された(4月13日公布の FR は誤って再公布したもの)。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>下記9製品の、以下の用途での使用中止、及びこれに伴うラベル改訂の命令。 ・用途：乾燥餌剤中、猫と犬の含浸樹脂製ノミよけ首輪中の使用。 ・製品(いずれも Amvac Chemical Corporation 製)：ALCO Fly Fighter Fly Bait(登録 No. 5481-9)、DDVP Technical Grade(登録 No. 5481-96)、ALCO Flea Collar for Dogs-black(登録 No. 5481-341)、ALCO Flea Collar for Cats-white(登録 No. 5481-342)、ALCO Flea Collar for Dogs-clear(登録 No. 5481-343)、ALCO Flea Collar for Cats-clear(登録 No. 5481-345)、ALCO Flea Collar for Dogs-glitters(登録 No. 5481-346)、ALCO Flea Collar for Cats-glitters(登録 No. 5481-347)、AMVOS Restech(登録 No. 5481-461)。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>自主的な一部用途の使用中止申請受理の公布日から30日間のパブコメ募集期間中に、これらの申請に対するコメントは寄せられず、登録者による申請取下げもなされなかったため、FIFRA 6(f)(1)節に従い、本命令が公布された。</p>				
その他				
<p>FR 72-123(35235)/ Notices として公布。 2006年7月31日に IRED が出されている。 2007年3月23日公布の FR 72-56(13786)の記載内容は本 FR と同じで、2007年3月2日及び同月8日の登録者からの letter は入手できていないため、自主的な使用中止申請に到った理由は不明。なお、2007年2月12日及び同月27日に、DDVP について Amvac Chemical Corporation と EPA が(電話で)話し合ったとの記録がある。</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2002-0302-0096> から入手可能。

		文書 No.	管-20
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA) 欧州 (EFSA)
	評-14	評-15	管-18、19 ○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 6 June 2007: concerning the non-inclusion of dichlorvos in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年6月6日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への dichlorvos の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)		
発行年	2007年6月7日		
農薬名	dichlorvos	農薬の系統	有機リン系
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況			
<p>イタリアがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2003年10月20日に EFSA に提出した。EFSA はピアレビューして結論を2006年5月12日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て2006年9月29日に委員会報告としてまとめた。</p>			
新たなリスク管理措置の概要			
<p>dichlorvos の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。</p> <p>加盟国は、dichlorvos を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を12ヶ月間以内にし、dichlorvos を含有する植物防疫製品の認可を2007年12月6日までに取り消すべきである。また、本決定の公布日以降、dichlorvos を含有する植物防疫製品の新たな認可、認可の更新をすべきではない。</p> <p>加盟国による認可延長は出来る限り短くし、遅くとも2008年12月6日までに期限切れにすべきである。</p>			
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠			
<p>dichlorvos についていくつかの懸念があるとされた。</p> <p>特に、現在利用可能な毒性データに基づき、当該物質の遺伝毒性、発がん性の不確かさを考慮に入れ、全体的なデータの質の低さもあわせて考えた場合、作業員、労働者、第三者 (bystander) への推定暴露量が許容可能なレベルであることを示せなかった。</p> <p>この懸念は notifier により出されたコメントを以ってしても払拭されず、dichlorvos を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価された。</p> <p>以上より、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載が決定された。</p>			
その他			
2007/387/EC として公布。			

¹ http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/l_145/l_14520070607en00160017.pdf から入手可能。

		文書 No.	管-21
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA) 欧州(EFSA)
	評-16	—	○ 管-23
文書名 (和訳)	Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl, and Vinclozolin; Tolerance revocations. ¹ (Alachlor, Carbaryl, Diazinon, Disulfoton, Pirimiphos-methyl 及び Vinclozolin; 残留基準値取消し)		
発行年	2005年8月3日		
農薬名	disulfoton	農薬の系統	有機リン系
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況			
2005年3月23日公布の官報(FR vol.70 No.55, 14618)において、これらの残留基準値取消しが提案された。この日から60日間のパブコメ募集期間を経て、残留基準値を取消す最終規則(本官報)が公布された。2005年10月3日まで異議及び意見聴取請求を受け付ける。			
新たなリスク管理措置の概要			
不必要な残留基準値や、既に米国において流通していない、あるいは登録されていない(原文: no longer current or registered)食品用途に関わる残留基準値を取り消す。ホップ,乾燥体の内部、表面の、O,O-diethyl S-[2-(ethylthio)ethyl] Phosphorodithioateと、そのコリンエステラーゼ阻害代謝物(demetonとして計算)とをあわせた残留基準値の取消し。			
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠			
ホップ表面への disulfoton の使用は1991年以降、登録されていないため。			
その他			
2006年7月公表のREDに、既に登録されていない用途であり、残留基準値を取消すべきものの一つとしてホップが挙げられている。			

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0183-0001> より入手可能。

		文書 No.	管-22	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-16	—	○	管-23
文書名 (和訳)	Disulfoton; Order to amend registrations to terminate uses. ¹ (Disulfoton; 使用を中止するための登録変更の命令)			
発行年	2007年10月10日			
農薬名	disulfoton	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>Bayer CropSciences から 2004 年 9 月 30 日に、disulfoton15%含有粒剤(Di-Syston 15G)のほとんどの農業用途での使用を自主的に中止することを願い出る letter を受理した。これを受け、2004 年 12 月 15 日に、登録者から Di-Syston 15G の一部用途の自主的な使用中止申請を受理したことを官報 (FR 69-240, 75061) において公布した。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>Di-Syston 15G(登録No. 264-723、Bayer CropSciences製)の下記用途の使用禁止。 用途; 豆類、メキャベツ、キャベツ、カリフラワー、綿花、らっかせい、ピーマン、採種用クローバー、採種用はつかだいこん。 ただし、閉鎖系散布機を用いることを条件として、ノースカロライナにおけるFraser fir Christmas trees及びプエルトリコにおけるコーヒーの木へのDi-Syston 15Gの使用は今後も継続される。この他、Di-Syston 8E(液体乳剤)の使用(閉鎖系散布機を用いることを条件)は継続して登録される。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>自主的な一部用途の使用中止申請受理の公布日(2004年12月15日)から180日間のパブコメ募集期間中に、これらの申請のさらなる検討に値するコメントは寄せられず、登録者による申請取下げもなされなかったため、FIFRA 6(f)(1)節に従い、本命令が公布された。 なお、2004年12月15日公布のFR 69-240(75061)に、Bayer CropSciences は、IRED(2002年公表)において指示された暴露モニタリングデータ要求に応じるよりむしろ、自主的に使用を中止することにした²旨が、2004年5月20日にEPAが受けとったletterの中に示唆されている、との記載がある。</p>				
その他				
FR 72-195(57571) / Notices として公布。				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0340-0008> から入手可能。

² 2008年12月公表のIREDの補遺にも同様の記載あり。

		文書 No.	管-23
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA) 欧州 (EFSA)
	評-16	—	管-21、22 ○
文書名 (和訳)	<p>COMMISSION REGULATION (EC) No 2076/2002 of 20 November 2002 extending the time period referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC and concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to that Directive and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances.¹</p> <p>(2002年11月20日委員会規則(EC) No. 2076/2002: 理事会指令 91/414/EEC Annex I の 8(2)条に記載の期間延長、及び当該 Annex I への一部活性成分の非収載と当該成分を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)</p>		
発行年	2002年11月23日		
農薬名	disulfoton	農薬の系統	有機リン系
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況			
<p>植物防疫製品の市販に関し、1991年7月15日に理事会指令 91/414/EEC 公布。この指令 (の特に 8(2)条) は委員会指令 2002/81/EC により最終改訂された。理事会指令 91/414/EEC の 8(2)条に記載された第 2、第 3 段階の作業計画実行に係る詳細な規則が委員会規則 (EC) No. 451/2000 として 2000年2月28日に公布され、委員会規則 (EC) No. 1490/2002 により最終改訂された。</p>			
新たなリスク管理措置の概要			
<p>理事会指令 91/414/EEC の 8(2)条に規定された作業計画が進行中だが、未だ結論を出せていない活性成分があり、これらについては委員会規則 (EC) No. 1112/2002 記載の告知手続きも未だ終了していないため、これら活性成分の一部については期限延長の必要がある。</p> <p>委員会は 2001年7月26日に進捗報告を提示し、未だレビュー中の活性成分、又は期限内にさらに必要な書類を準備する約束を産業界が通知している活性成分について、期限を延長すべきであると結論した。</p> <p>さらなる必要書類を準備する約束が通知されていない活性成分については、理事会指令 91/414/EEC Annex I に収載すべきではなく、加盟国はそのような活性成分を含有する植物防疫製品の認可を全て取り消すべきである。</p> <p>活性成分の使用が必須用途であり、効果的な代替品がないことを証明する技術的証拠が追加提出されている用途については、代替品開発を可能にするために暫定的な対策が提示されるべきである。いくつかの用途について、それらの情報が提出され、加盟国の専門家と委員会とで評価されている。正当と思われ、懸念を生じない場合のみ特例は認められるべきであり、有害生物を制御する効果的な代替品がない用途のみに限定すべきである。</p> <p>disulfoton は理事会指令 91/414/EEC Annex I に非収載の活性成分一覧に含まれており、加盟国は、これらの活性成分を含有する植物防疫製品の認可を 2003年7月25日までに確実に取り消すこととし、最長でも 2003年12月31日を越えないこと。</p> <p>本規則は、Official journal of the European Communities に公表後 7 日目に発効する。</p>			

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32002R2076:EN:NOT> より入手可能。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

期限延長の要件(産業界による、さらなる必要書類を準備する約束の通知)が満たされていないため。

その他

リスク評価書は公表されていない。

委員会指令 67/548/EEC に基づく分類は T+; R27/28、 N; R50/53。

		文書 No.	管-24	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-17	評-18	○	管-25
文書名 (和訳)	Ethoprop; Notice of receipt of request to voluntarily amend to terminate uses of pesticide registration. ¹ (Ethoprop; 農薬登録使用中止の自主的な申請受理の通知)			
発行年	2006年5月24日			
農薬名	ethoprop	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
EPAは2006年2月17日にBayer CropScienceから、乳剤の形態のethopropを含有する農薬(Mocap 6EC)の一部用途の使用を自主的に中止するよう登録を変更することを申請するletterを受け取った。				
新たなリスク管理措置の概要				
登録者から、乳剤の形態のethopropを含有する農薬(Mocap 6EC; 登録No. 264-458; Bayer CropScience製)の下記用途の使用を自主的に中止するよう登録を変更することの申請を受理したことを告知する。 用途; バナナ、きゅうり、パイナップル、タバコ作物の内部、表面への使用。 本告知に対するコメントは2006年6月23日まで受け付ける。 乳剤の形態のethopropとして米国で登録されている農薬はMocap 6ECのみであるが、粒剤のethopropの使用(米国で登録されている用途での)は継続される。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
Bayer CropScienceは2006年2月17日のletterの中で、使用中止を求めた用途でのMocap 6ECの使用は皆無かそれに近いこと、及び/又は、2001年に公表されたIREDで要求されたような職業的取扱者の工学的制御方法でMocap 6ECを使用することはできないことを述べている。				
その他				
FR 71-100(29959) / Noticesとして公布。 Bayer CropScienceがEPAに2006年2月17日に出したletterは入手できていない。 2001年にIREDが、2006年2月25日にIREDの追加文書が公表されている。 欧州では理事会指令91/414/EEC Annex I収載物質である。				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2002-0269-0036>より入手可能。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-17	評-18	管-24	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DIRECTIVE 2007/52/EC of 16 August 2007: amending Council Directive 91/414/EEC to include ethoprophos, primiphos-methyl and fipronil as active substances. ¹ (2007年8月16日委員会指令2007/52/EC: 理事会指令91/414/EECに活性成分 ethoprophos、primiphos-methyl、fipronil を収載する変更)			
発行年	2007年8月17日			
農薬名	ethoprophos	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>英国がヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年1月19日にEFSAに提出した。EFSAはピアレビューして結論を2006年3月3日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て2007年3月16日に委員会報告としてまとめた。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>理事会指令91/414/EECのAnnex Iへのethoprophos収載。</p> <p>加盟国は、現行のethoprophos含有植物防疫製品の認可が理事会指令91/414/EECの特にAnnex Iに明記された関連条件や13条で規定された要求事項を確実に満たしていることを再検討するため、収載後6ヶ月間の猶予が認められる。</p> <p>加盟国は遅くとも2008年3月31日までに本指令に応じて必要な法律、規則、管理規定の変更、公表を行い、2008年4月1日からそれらの規定を適用すること。</p> <p>加盟国は2008年3月31日までに理事会指令91/414/EECに従い、必要に応じて現行のethoprophos含有植物防疫製品に関する認可を変更あるいは取り下げる。加盟国は、認可権限保持者が理事会指令91/414/EECの13条の条件に合致しAnnex IIの要求を満たす文書を有する、又はその文書を利用できる場合等を除き、この日までに理事会指令91/414/EECのAnnex Iの条件が満たされていることを確認すべきである。以上から逸脱した場合、加盟国は理事会指令91/414/EECのAnnex VIの統一原則に従って製品の再評価を行い、評価結果に基づき、理事会指令91/414/EECの4(1)の(b)、(c)、(d)、(e)条に明示された条件を満たすかどうか決定すべきである。この決定に従い、加盟国は2011年9月30日までに、ethoprophos含有製品に関する認可を必要に応じて変更あるいは取り下げる。</p> <p>本指令は2007年10月1日に発効する。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>ethoprophos含有植物防疫製品は様々な評価の結果、特に委員会報告で評価、詳述された用途に関して、理事会指令91/414/EECの5(1)(a)条及び(b)条に制定された要求事項を通常満たすと予測される。このため、指令に従って認可され得るethoprophos含有植物防疫製品が全ての加盟国により確実に認可されるように活性成分ethoprophosのAnnex Iへの収載が適切である。</p>				

¹ http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/l_214/l_21420070817en00030008.pdf より入手可能

収載決定に関わらず、ethoprophos に関する特定の点についてのさらなる情報を得ることが適切である。理事会指令 91/414/EEC の 6(1) 条に、Annex I への収載は条件に左右される可能性があることが示されているので、いくつかの事項に関するリスク評価を確認するため、通知機関により提示されたさらなる試験実施を要求することが適切である。

その他

理事会指令 91/414/EEC Annex I 収載の決定。

		文書 No.	管-26	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-19	—	○	—
文書名 (和訳)	Ethyl Parathion; Product cancellation order. ¹ (Ethyl Parathion; 製品取消しの命令)			
発行年	2006年12月13日			
農薬名	ethyl parathion	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2005年3月16日にEPAは、登録者(Drexel Chemical Company)から、ethyl parathion全製品(米国で使用登録されている最後のethyl parathion⁴製品)の登録を自主的に削除するとの申請を受けとった。これを受け、EPAは2005年4月27日に、上記の全製品登録削除申請を受理した旨のFRを公布した。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>Drexel Chemical Companyから自主的に申請され、EPAが受理した、ethyl parathionを含む下記農薬の登録削除を命令する。 農薬(いずれもDrexel Chemical Company製); Drexel Seis-TRES 6-3(登録No. 19713-322)、Drexel Parathion 8(登録No. 19713-323)、IDA Seis-Tres 6-3(登録No. 19713-324)、Drexel Parathion 4 EC(登録No. 19713-325)。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>自主的な登録削除申請受理の官報公布日から30日間のパブコメ募集期間に、これらの申請に対するコメントは寄せられず、登録者による申請取下げもなされなかったため、FIFRA 6(f)(1)節に従い、本命令が公布された。</p>				
その他				
<p>FR 71-239(74904) / Notices として公布。 2005年4月27日に公布されたのはFR 70-80(21761) / Notices。本FRと同じ内容が記載されており、自主的な登録削除申請の理由に関する記載はない。また、関連情報の入手先として記載されているOPP-2005-0098に、関連する詳細情報(2005年3月16日に受理された登録者からの申請等)は見当たらない。 2007年11月16日公布のFR 72-221(64622)に、2002年に米国で販売されている全製品の登録が自主的に削除されたが、この際にDrexel Chemical社製の4製品(その時点で何年も製造されていなかった)の登録が削除対象に含まれなかった旨の記載がある。 なお、2000年9月に公表されたRED Factsに、EPAと登録者は、労働者リスクと生態リスクを減じるため2003年10月31日までにethyl parathionの全使用を中止することで合意しているとの記載がある。</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0098-0002> から入手可能。

		文書 No.	管-27	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-20	評-21	○	管-28
文書名 (和訳)	Aldicarb, Ametryn, 2,4-DB, Dicamba, Dimethipin, Disulfoton, Diuron, et al.; Tolerance actions. ¹ (Aldicarb, Ametryn, 2,4-DB, Dicamba, Dimethipin, Disulfoton, Diuron 等; 残留基準値に関する措置)			
発行年	2008年9月24日			
農薬名	fenitrothion	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2008年6月4日公布の官報(FR vol.73 No.108, 31807)において、fenitrothion等の農薬の残留基準値に関する措置が提案された。2008年8月4日までのパブコメ募集期間を経て、それらの残留基準値に関する最終規則(本官報)が公布された。2008年11月24日まで異議及び意見聴取請求を受け付ける。</p> <p>なお、fenitrothionは1987年以来、米国における食用作物への使用に係る登録なし。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>オーストラリアにおける保管された小麦への収穫後の殺虫剤使用によるfenitrothion (O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphorothioate)の小麦グルテンの残留基準値を修正する。現行の残留基準値は、O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphorothioate及びその代謝物O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphateと3-methyl-4-nitrophenolの複合残留基準値として30 ppm。これをO,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphorothioateの残留基準値として3.0 ppmに下方修正する。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>農薬再登録、残留基準値再評価の過程で推奨された残留基準値を実行に移すため。</p> <p>利用可能なフィールド試験データに基づく、オーストラリアにおいて保管された小麦にfenitrothionを収穫後使用したことにより、小麦粒子の表面や内部、小麦グルテン内部に代謝物O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphateが残留するとは考えられないため、この代謝物を残留基準値の表現に含める必要はないとEPAは判断した。</p> <p>代謝物3-methyl-4-nitrophenolはChE阻害代謝物ではないと決定されたため、EPAはこの代謝物を残留基準値の表現に含める必要はないと判断した。</p> <p>利用可能なオーストラリアのフィールド試験データに基づく、小麦グルテン表面、内部のfenitrothion残留は約2.5 ppmであることが示唆されたため、EPAは小麦グルテンの残留基準値を30 ppmから3 ppmに下方修正することとした。</p>				
その他				
2006年7月公表のREDに同様の記載あり。				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0232-0013> から入手可能。

		文書 No.	管-28	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-20	評-21	管-27	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 25 May 2007: concerning the non-inclusion of fenitrothion in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年5月25日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への fenitrothion の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2007年6月2日			
農薬名	fenitrothion	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>英国が評価を実施し、2003年11月4日に EFSA に提出した。EFSA はピアレビューして結論を2006年1月13日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て2006年7月14日に委員会報告としてまとめた。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>fenitrothion の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。</p> <p>加盟国は、fenitrothion を含有する植物防疫製品の在庫の廃棄、保管、市場への出荷、使用を許可する猶予期間を12ヶ月間以内にし、現在の在庫品を次の生育期に使用できるようにすべきである。</p> <p>fenitrothion 含有植物防疫製品の認可は2007年11月25日までに取消し。加盟国が指令 91/414/EEC の4(6)条の規定に従い認可する期間は出来る限り短くし、遅くとも2008年11月25日までは期限切れにすべきである。</p> <p>本決定の公表日以降、fenitrothion 含有植物防疫製品の新たな認可、認可更新は行わない。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>fenitrothion についていくつかの懸念があるとされた。特に、利用可能なデータを用いた評価では、作業員、労働者への暴露が許容可能であることが示されなかった。また、生の作物や加工作物に含まれるかもしれないある種の分解産物の影響に関する情報が不十分なため、消費者において推定される急性暴露を許容可能とみなすことができなかった。以上より、利用可能な情報に基づき、fenitrothion が指令 91/414/EEC Annex I 収載の基準を満たすと結論できなかった。</p> <p>これらの懸念は notifier により出されたコメントを以ってしても払拭されず、提出された情報に基づき、fenitrothion を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。</p>				
その他				
2007/379/EC として公布。				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:141:0076:01:EN:HTML> から入手可能。

		文書 No.	管-29	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-22	評-23	○	管-30
文書名 (和訳)	Indoxacarb; Pesticide tolerance. ¹ (Indoxacarb; 農薬残留基準値)			
発行年	2007年7月11日			
農薬名	indoxacarb	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2003年7月2日に、E.I. Du Pont de Nemours and Company から Indoxacarb とその光学異性体 (R 体) を合せた残留基準値をブドウ等に対して設定するよう請願があったことを FR 68-127(39541)として公布。2004年5月5日に、Interregional Research Project No.4 (IR-4) からアブラナ科,葉球及びび茎に対する indoxacarb とその光学異性体 (R 体) を合せた残留基準値を取消し、アブラナ科,葉菜及びびカブに対する残留基準値に置き換えるよう請願があったことを FR 69-87(25104)として公布。2005年6月30日に、IR-4 から indoxacarb とその光学異性体 (R 体) を合せた残留基準値をホウレン草等に対して設定するよう請願があったことを FR 70-125(37852)として公布。2006年4月12日に、IR-4 から indoxacarb とその光学異性体 (R 体) を合せた残留基準値を核果類等に対して設定するよう請願があったことを FR 71-70(18738)として公布。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<ul style="list-style-type: none"> ・indoxacarb とその光学異性体 (R 体) を合せた残留基準値の設定; クランベリー、ナシ以外の仁果類、核果類、ブドウ、干しぶどう、オクラ、pea,southern,seed、東洋ナシ、ペパーミントの頭頂部、スペアミントの頭頂部、カブの葉、アブラナ科の葉物野菜、ウリ科野菜、アブラナ科を除く葉物野菜、塊茎及び球形野菜。 ・現在の残留基準値を取消して新しい残留基準値に置き換え; りんご、アブラナ科,葉球及びび茎、結球レタス、非結球レタス、ジャガイモ。 ・失効した期限付き残留基準値の取消し; さくらんぼ、もも、ケール。 ・2007年12月31日までの期限付き残留基準値の取消し(本官報の公布により不要となった); クランベリー。 				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>E.I. Du Pont de Nemours and Company 及び IR-4 からの申請による。 なお、EPA はリスク評価結果に基づき、合理的な確実性をもって、indoxacarb 残留物への複合暴露による一般人口、乳幼児、子供に対する有害性はないと結論している。</p>				
その他				
FR72-132(37633) / Rules and Regulations として公布。				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0149-0004> から入手可能。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-22	評-23	管-29	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DIRECTIVE 2006/10/EC of 27 January 2006: amending Council Directive 91/414/EEC to include forchlorfenuron and indoxacarb as active substances. ¹ (2006年1月27日委員会指令 2006/10/EC: 理事会指令 91/414/EEC に活性成分 forchlorfenuron、indoxacarb を収載する変更)			
発行年	2006年1月28日			
農薬名	indoxacarb	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>オランダ当局が 1997 年 10 月 6 日に出願者(Du Pont de Nemours)から理事会指令 91/414/EEC の Annex I への収載出願を受理した。委員会決定 1998/398/EC により、理事会指令 91/414/EEC の Annex II、III で要求される情報やデータが原則的に満たされていると考え得るため、書類は”完備(complete)”されていることを正式に発表した。</p> <p>担当国はヒト健康、環境への影響評価を実施し、評価報告書 draft 版(DAR)を 2000 年 2 月 7 日に委員会に提出した。加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て 2005 年 9 月 23 日に委員会報告としてまとめられた。</p> <p>また、植物に関する科学委員会(SCP)に、ラット RBC への影響に係る NOEL、及び ARfD 導出の適切な基情報の 2 項目について質問した。SCP は、いくつかの RBC の指標で観察された変化は一般的に僅かであり明確な網状赤血球増加を伴わないため、全体像としては軽度な溶血影響と考えられるが、明確な NOEL を設定できないため、この影響が見られた用量までは有害影響なしと結論した。また SCP は、ラット急性神経毒性試験で観察された一般的かつ非特異的な毒性徴候を ARfD 導出のための基情報として使用できると回答した。</p> <p>食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会において加盟国と委員会がさらなるレビューを行う中で、SCP による推奨も考慮し、SCP が指定した暴露レベルに基づいて参照エンドポイントが設定された。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>理事会指令 91/414/EEC の Annex I への indoxacarb 収載。</p> <p>加盟国は、現行の indoxacarb 含有植物防疫製品の暫定的な認可が理事会指令 91/414/EEC の特に Annex I に明記された関連条件や 13 条で規定された要求事項を確実に満たしていることを再検討するため、収載後 6 ヶ月間の猶予が認められる。加盟国は理事会指令 91/414/EEC に従って現行の暫定的な認可を修正または取消し、完全な認可に移行すべきである。</p> <p>加盟国は遅くとも 2006 年 9 月 30 日までに本指令に応じて必要な法律、規則、管理規定の変更、公表を行い、2006 年 10 月 1 日からそれらの規定を適用すること。</p> <p>加盟国は 2006 年 9 月 30 日までに理事会指令 91/414/EEC に従い、必要に応じて現行の</p>				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:025:0024:0027:EN:PDF> より入手可能

indoxacarb 含有植物防疫製品に関する認可を変更あるいは取り下げる。加盟国は、認可権限保持者が理事会指令 91/414/EEC の 13 条の条件に合致し Annex II の要求を満たす文書を有する、又はその文書を利用できる場合等を除き、この日までに理事会指令 91/414/EEC の Annex I の条件が満たされていることを確認すべきである。以上から逸脱した場合、加盟国は理事会指令 91/414/EEC の Annex VI の統一原則に従って製品の再評価を行い、評価結果に基づき、理事会指令 91/414/EEC の 4(1) の (b)、(c)、(d)、(e) 条に明示された条件を満たすかどうか決定すべきである。この決定に従い、加盟国は 2007 年 9 月 30 日までに、indoxacarb 含有製品に関する認可を必要に応じて変更あるいは取り下げる。

本指令は 2006 年 4 月 1 日に発効する。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

indoxacarb 含有植物防疫製品は様々な評価の結果、特に委員会報告で評価、詳述された用途に関して、理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a) 条及び (b) 条に制定された要求事項を通常満たすと予測される。このため、指令に従って認可され得る indoxacarb 含有植物防疫製品が全ての加盟国により確実に認可されるように活性成分 indoxacarb の Annex I への記載が適切である。

その他

理事会指令 91/414/EEC Annex I 記載の決定。

		文書 No.	管-31	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-24	評-25	○	管-32、33
文書名 (和訳)	Notice of receipt of requests to voluntarily cancel certain pesticide registrations. ¹ (一部殺虫剤製品登録自主的削除申請受理の通知)			
発行年	2010年6月16日			
農薬名	malathion	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>EPAによるmalathionの最初のリスク評価では、飲料水摂取、職業上の操作者、農薬使用後の作業員、住居の第三者(bystander)及び生態に対するリスク評価に懸念が見られていた。EPAは軽減対策を取り入れたmalathionに関するリスク評価を実施したところ、飲料水及び第三者リスクの懸念はなくなり、職業リスク、環境リスクの削減が見られたので、REDとして2006年7月に報告し、その改訂版を2009年5月に発表した。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>199の殺虫剤製品(malathionを含む製品は5製品)の登録の自主的削除を、登録者により申請されたため、殺虫剤製品登録の自主的削除申請受理を通知。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>199の殺虫剤製品(malathionを含む製品は5製品)登録の自主的削除を、登録者により申請されたため。</p> <p>登録削除申請受理後は、本通知に記載された製品の在庫の販売、流通、使用の認可は、最終指令に記載された条件と一致する場合に限定される。malathion含有製品は、製品番号034704-00110(Clean Crop 6% Malathion Grain Protector)、066330-00212(Malathion 25 WP)、066330-00213(Stored Grain Dust M-1)、066330-00219(Malathion ULV)、CA770445(Niagara Citrus Sol Oil Light Medium Code 30390 and Gowan Malathion 8 Tank Mix)である。登録者は、EPAに180日間のコメント募集期間の撤回を求め、EPAはそれに応え、コメント募集期間を30日間とする。在庫製品とは登録削除措置の実効日以前に梱包、ラベル付けを終え、出荷のために現時点で米国にある製品を示す。EPAはこれら殺虫剤製品に重大なリスク懸念を認めなかったため、官報における登録削除指令公布後1年間、登録者によるこれら製品の販売と流通の許可を予定している。その後は、FIFRA section 17と一致した輸出または適正な処理以外は、登録者による販売、流通は禁止される。登録者以外による在庫製品の販売、流通、使用は、以前に認可された登録削除予定製品のラベル付けと一致する条件に限定して、在庫がなくなるまで一般的に認可される。</p>				
その他				
<p>5製品の登録者はLoveland Products, Inc.とArysta Lifescience, California Dept. of Food and Agricultureであるが、これら登録者がEPAに宛てた登録削除申請文書は見つからず、申請に到った理由は不明。</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#/home>より入手可能。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-24	評-25	管-31	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 6 June 2007 concerning the non-inclusion of malathion in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年6月6日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への malathion の非収載及び当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2007年6月8日			
農薬名	malathion	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
フィンランドがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年2月2日に EFSA に提出した。EFSA はピアレビューして結論を2006年1月13日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て2006年9月29日に委員会報告としてまとめた。				
新たなリスク管理措置の概要				
malathion の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。 加盟国は、malathion を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を12ヶ月間以内にし、本製品の在庫を使用できる期間が一生育期を超えないようにすべきである。2007年12月6日までに malathion を含む植物防疫製品の認可は取消され、この決定の発行日以降は malathion を含む植物防疫製品の認可は保証されず更新されない。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
malathion の評価において、いくつかの懸念が確認された。malathion には不純物として isomalathion が存在し malathion の毒性プロフィールに大いに関与しているが、遺伝毒性の疑いが払拭されていないために、操作者、作業員、第三者(bystander)に対するリスク評価の結論が示されていないことが指摘された。さらに、毒性学的に重要な代謝物があるがそれらの毒性影響情報が不十分なために、食用作物の急性摂取及び慢性摂取から算出された消費者推定暴露量は認可されていないという懸念もある。この懸念は notifier により出されたコメントを以てしても払拭されず、malathion を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。				
その他				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:146:0019:01:EN:HTML> から入手可能。

		文書 No.	管-33	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-24	評-25	管-31	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DIRECTIVE 2010/17/EU of 9 March 2010 amending Council Directive 91/414/EEC to include malathion as active substance. ¹ (2010年3月9日の委員会指令 2010/17/EU:malathion の収載を目的とした理事会指令 91/414/EEC の改訂)			
発行年	2010年3月10日			
農薬名	malathion	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>委員会決定 2007/389/EC により、malathion は理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止が決定されたが、notifier による新規用途での収載要請に沿い、2009年2月にフィンランドに代わり英国が、notifier から提供された新規情報とデータの評価及び追加評価書作成を実施した。EFSA はその評価書をピアレビューし、結論を2009年6月17日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て、2010年1月22日に委員会報告としてまとめた。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>malathion の収載を目的とした理事会指令 91/414/EEC の改訂。 加盟国は、malathion を含む植物防疫製品の用途を限定した理事会指令 91/414/EEC Annex I 収載を可能とするために、理事会指令 91/414/EEC の改訂が適切であり、指令に適合するために必要な法律、規則及び管理規定を遅くとも2010年9月30日までに発効すべきである。指令は2010年5月1日までに発効すべきである。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>malathion の新規評価は、malathion 非収載の原因となった懸念事項²に集中した。遺伝毒性の疑いが払拭されていない不純物 isomalathion の存在と、毒性学的に重要な代謝物の毒性影響情報が不十分という懸念である。新規データの提出により、不純物 isomalathion の含有量が2g/kg 以下の malathion では遺伝毒性は除外できるので、操作者、作業員、第三者(bystander) における暴露許容量の決定が可能となったが、十分な保護具を装備しない素人による使用には懸念が生じる。理事会指令 91/414/EEC の6(1)条により Annex I への malathion 収載を条件付で可能とするため、認可前に消費者摂取、食虫鳥類に対する急性及び長期間リスクアセスメントに関連した情報、さらに malaoxon と malathion の異なる有効性の定量化に関する情報の提供を</p>				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:060:0017:01:EN:HTML> から入手可能。

² 委員会決定 2007/389/EC (No.149_malathion_EU_2007) 参照

notifier に要請することは妥当である。消費者暴露における安全マージンが大きければ、現在入手可能な情報によりリスクは許容範囲内と結論できる。

malathion を含む植物防疫製品は、特に委員会レビュー評価書で調査され詳細が記載されている用途に限定すると、理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすことが EFSA の専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 収載は可能である。

その他

		文書 No.	管-34	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-26	評-27	○	管-35
文書名 (和訳)	Malathion, Diquat Dibromide, Metam-potassium and Metam-sodium; Notice of receipt of requests to amend pesticide registrations to delete uses in certain pesticide registrations. ¹ (metam potassium 及びmetam sodium 他の活性成分; 一部殺虫剤用途登録 削除を目的とした殺虫剤登録改訂申請受理の通知)			
発行年	2010年2月10日			
農薬名	metam	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>EPA は 2008 年 7 月に、metam sodium の土壌、下水管樹根制御、抗菌用途、metam potassium の土壌、抗菌用途、MITC の抗菌用途に関する RED を報告し、その後 60 日間にわたり再登録適格条件として必要なリスク軽減対策の実施面に関するパブリックコメントを募集した。いくつかの機関より募集期間延長申請が提出されたことに応じて、2008 年 8 月 29 日に募集期間を 45 日間延長する旨の通知 (Federal Register vol.73、No.169) を発行した。パブリックコメント及び新規に提供されたデータ等のレビュー作業を経て 2009 年 5 月に改訂版 RED を報告したが、metam sodium と metam potassium に関するリスク評価の結論に変更はなく、変更点は第三者 (bystander) リスク及び作業員リスクを削減するために 2008 年 7 月の RED で確立された対策の一部の実施方法と時期に関する一部修正に限定された。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>malathion, diquat dibromide, metam potassium, metam sodium を含む一部殺虫剤用途登録削除を目的とした任意の登録改訂申請受理の通知。本報告書に係る metam potassium, metam sodium に関しては、一部製品の農業用土壌燻蒸剤用途の登録削除が申請されている。metam potassium, metam sodium 製品 (EPA 登録番号 (製品名): 1448-74 (PNMDC)、1448-83 (SNMDC)、1448-85 (Busan 1020)、1448-107 (Metam Concentrate)、1448-361 (Busan 1236)、1448-362 (Busan 1180)) に関するコメント募集は 2010 年 8 月 9 日までとする。申請受理後は、本通知に記載された製品の在庫の販売、流通、使用の認可は、最終指令に記載された条件と一致する場合に限定される。在庫製品とは登録削除措置の実効日以前に梱包、ラベル付けを終え、出荷のために現時点で米国にある製品を示す。EPA は、登録者には、改訂認可後 12 ヶ月間は以前に認可されたラベル付けでの製品の販売と流通を許可することを提案し、登録者以外については、以前に認可されたラベル付けと一致する用途であれば、在庫製品のラベルに登録削除用途が記載されていても販売または使用を可能とする取消し指令の発令を予定している。</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0979-0001> から入手可能。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

malation、diquat dibromide、metam potassium、metam sodium を含む一部殺虫剤用途の登録削除を目的とした任意の登録改訂を、登録者により申請されたため。metam potassium、metam sodium 製品の一部用途の登録削除申請は、2009 年 10 月 30 日付けの Buckman Laboratories からの書簡によるが、この書簡を入手できなかったため、自主的な登録削除を申請するに到った理由は不明。

その他

Federal Register vol.73、No.169 / Chloropicrin, Dazomet, Metam Sodium/ Potassium, and Methyl Bromide Reregistration Eligibility Decisions; Notice of Availability; Extension of Comment Period

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-26	評-27	管-34	○
文書名 (和訳)	COUNCIL DECISION of 13 July 2009 concerning the non-inclusion of metam in Annex I to Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2009年7月13日理事会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への metam の非収載及び当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2009年7月13日			
農薬名	metam	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
ベルギーがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2007年9月10日に EFSA に提出した。EFSA はピアレビューして結論を2008年11月26日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て2009年2月26日に委員会報告としてまとめた。				
新たなリスク管理措置の概要				
metam の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。 特定の加盟国における効果的な代替成分のない特定用途に限定すると、使用リスクを最小に抑える厳重な条件を設けた認可取消しの期間延長には正当性がある。加盟国は、metam を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を12ヶ月間以内にし、農業従事者が本製品を使用できる期間が本決定の採用から18ヶ月間になるようにすべきである。2010年1月13日までに metam を含む植物防疫製品の認可は取消され、この決定の発行日以降は metam を含む植物防疫製品の認可は保証されず更新されない。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
metam の評価において、いくつかの懸念が確認され、消費者暴露が許容可能であることを証明できなかった。とりわけ、残留試験が不十分であり、不純物として毒性学的に問題のある N,N-ジメチルチオ尿素(DMTU)を含有している懸念がある。さらに、metam の使用量が多いため、不純物の DMTU も大量に環境中に放出されているが、DMTU の環境中挙動に関するデータが不足している懸念もある。この懸念は notifier により出されたコメントを以ってしても払拭されず、metam を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。				
その他				
この後、特にピアレビューは出されていない。				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:196:0022:01:EN:HTML> から入手可能。

		文書 No.	管-36
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA) 欧州 (EFSA)
	評-28	—	○ 管-37
文書名 (和訳)	Disulfoton and methamidophos; product cancellation order. ¹ (disulfoton 及び methamidophos; 製品取消し指令)		
発行年	2009年9月23日		
農薬名	methamidophos	農薬の系統	有機リン系
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況			
<p>2009年6月16日及び18日に Bayer (Bayer CropScience, Bayer Environmental Science, Bayer Advanced の総称) は EPA に letter を出し、残りの methamidophos 製品登録を削除することを申請した。これにより、米国で使用登録されている残りの全 methamidophos 製品が中止される。</p> <p>これを受け、2009年7月22日に登録者から米国で使用登録されている最後の製品登録の自主的な削除に係る申請を受理したことを官報で公示し、30日間パブコメを募集した。</p>			
新たなリスク管理措置の概要			
<p>Bayer製の下表の製品の登録削除。 用途はジャガイモ、トマト、採種用アルファルファ²。</p>			
	登録No.	製品名	
	264-729	Monitor 4	
	264-741	Monitor Technical	
	264-744	Monitor 60% Concentrate	
	264-1020	Monitor 4 Spray	
	264-1021	Valent Monitor Technical	
	AR970004	Monitor 4	
	CA780163	Monitor 4	
	CA980013	Monitor 4	
	DE910002	Monitor 4	
	FL800046	Monitor 4	
	FL900003	Monitor 4	
	GA900001	Monitor 4	
	IN790001	Monitor 4	

¹ <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2009/September/Dav-23/p22921.htm> から入手可能。

LA040011	Monitor 4 Liquid Insecticide
MD910009	Monitor 4
NC890007	Monitor 4
NJ960010	Monitor 4
OH790008	Monitor 4
SC780007	Monitor 4 Liquid Insecticide
TN060002	Monitor 4 Liquid Insecticide
TX910016	Monitor 4
VA910005	Monitor 4

本指令は 2009 年 9 月 23 日に発効。登録削除は 2009 年 12 月 31 日に発効し、FIFRA 24(c) Special Local Need 登録削除も同日に発効する。

Bayer は現在の在庫である登録 No. 264-729、264-741、264-744、264-1020、264-1021 の製品を 2010 年 12 月 31 日まで販売、流通可能。州登録製品の現在の在庫の販売、流通も 2010 年 12 月 31 日まで。Bayer 以外の業者は現在の在庫がなくなるまで(ただし、以前に合意されたラベル表示の期間に従い)販売、流通が可能。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

自主的な製品登録削除申請受理の公布日(2009年7月22日)から30日間のパブコメ募集期間中に、これらの申請のさらなる検討に値するコメントは寄せられず、登録者による申請取下げもなされなかったため、FIFRA 6(f)(1)節に従い、本指令が公布された。

その他

FR 74-183(48551) / Notices として公布。

本指令に併せて記載されている disulfoton については、食品安全総合情報システムには情報が登録されていないため、本調査事業においては取り上げていない。

2009年7月22日公布のFR74-139(36204) / Notices には、登録者が自主的な登録削除申請に到った理由は記載されておらず、2009年6月16日及び18日に登録者がEPAに送った letter も入手できないので、登録削除申請の理由は不明。

² 2009年7月22日公布のFR74-139に記載されている。なお、綿花についても使用登録されていたが、2009年5月20日に登録削除指令の官報が公布されている。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-28	—	管-36	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DIRECTIVE 2006/131/EC of 11 December 2006: amending Council Directive 91/414/EEC to include methamidophos as active substance. ¹ (2006年12月11日委員会指令 2006/131/EC: 理事会指令 91/414/EEC に活性成分 methamidophos を収載する変更)			
発行年	2006年12月12日			
農薬名	methamidophos	農薬の系統	有機リン系	

リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況

報告担当国であるイタリアがヒト健康、環境への影響評価を実施し、1999年7月30日に委員会に提出した。評価報告書は加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によりレビューされた。レビューの過程で EFSA の PPR からいくつか未解決の問題が示され、PPR は、①異なる試験結果に基づき経皮吸収率を科学的に定義すること、及び②回避行動、処理地域において捕食採集に費やす時間やそこから得られる食物の汚染割合の推定をレビューし、鳥類や哺乳類への急性、短期、長期暴露の推定との関連事項について助言することを求められた。PPR は①について、希釈剤の経皮吸収率推定値は約5%と結論した。また、②については2生物種(黄色セキレイ、モリネズミ)に注目して評価を行い、黄色セキレイに対して notifier と報告担当国が提案した食事の汚染割合、及び黄色セキレイ及びモリネズミについて推定された食事構成に関する値に意義を唱え、これらの値により、各動物の急性暴露量が過小評価されたことを指摘した。また、回避行動による影響の可能性を評価する代替アプローチを開発した。黄色セキレイ、モリネズミとも、現場条件下で死亡するに十分な餌を短時間で摂食することが可能なようであった。

この場合は、理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載期間及び認可作物を制限することが必要と考えられ、収載期間を7年に限定することが動物衛生に関する常任委員会に提案された。共同体で求められている高いレベルの保護との矛盾を避けるため、理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載を、実際に評価され、理事会指令 91/414/EEC の条件に従っていると考えられる用途に限定することが意図された。これにより、この評価に全くあるいは部分的にしか含まれていない用途については、理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載を考える前に、まず評価を完遂する必要性が示唆された。

新たなリスク管理措置の概要

委員会は、ヒトと動物の健康、持続的な環境について共同体内で求められる高いレベルの保護を正確に反映するため、Annex I への収載期間を18ヶ月間に減じることが適当と判断した。これにより methamidophos の再評価が確実に優先され、さらにリスクが減じられる。

理事会指令 91/414/EEC の Annex I への methamidophos 収載(2008年6月30日までの期限付き)。

認可されるのは、0.5 kg 活性成分/ha/回を超えない使用量で、1シーズン最大3回までのジャガイモへの殺虫剤としての使用のみ。空中散布、ナップザック散布や全手持ち操作散布(使用者

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:349:0017:01:EN:HTML> から入手可能。

がアマチュア、プロに関わらず)、家庭園芸使用を認可してはいけない。

加盟国は特に鳥類及び哺乳類の保護(これらの種の暴露を適切に避け、最小化するような形態、物理的状態の製剤の選択及び賢明な投与時期等)、水生生物及び非特定節足動物の保護(耕作地からの距離と同様、農薬処理地域と表層水との間に適切な距離を設けなければならない、この距離は農薬使用、又はドリフトを減らす技術の有無に拠る)、作業員保護(適切な保護具の着用が必須)に特別な注意を払い、適切な全リスク削減策の採用を保証すべきである。

収載決定に関わらず、methamidophos に関する特定の点についてのさらなる情報を得ることが適当なので、鳥類と哺乳類のリスク評価を確証するさらなる試験を実施し、それらの試験結果を notifier が提出することを求めるのが適切である。また、加盟国は認可取得者に、作業員の健康に係る事例を含め、methamidophos 使用に関する情報を提供するように要求すべきである。

加盟国は、現行の methamidophos 含有植物防疫製品の認可が理事会指令 91/414/EEC の特に Annex I に明記された関連条件や 13 条で規定された要求事項を確実に満たしていることを再検討するため、収載後 6 ヶ月間の猶予が認められる。加盟国は 2007 年 6 月 30 日までに理事会指令 91/414/EEC に従い、必要に応じて現行の methamidophos 含有植物防疫製品に関する認可を変更あるいは取り下げる。methamidophos が有害な場合、methamidophos 含有植物防疫製品が Annex VI の規定に従うかどうかを加盟国が確かめる期間は、18 ヶ月間を超えてはいけない。

加盟国は遅くとも 2007 年 6 月 30 日までに本指令に応じて必要な法律、規則、管理規定の変更、公表を行い、2007 年 7 月 1 日からそれらの規定を適用すること。

加盟国は、認可権限保持者が理事会指令 91/414/EEC の 13 条の条件に合致し Annex II の要求を満たす文書を有する、又はその文書を利用できる場合等を除き、この日までに理事会指令 91/414/EEC の Annex I の条件が満たされていることを確認すべきである。以上から逸脱した場合、加盟国は理事会指令 91/414/EEC の Annex VI の統一原則に従って製品の再評価を行い、評価結果に基づき、理事会指令 91/414/EEC の 4(1)の(b)、(c)、(d)、(e)条に明示された条件を満たすかどうか決定すべきである。この決定に従い、加盟国は 2008 年 6 月 30 日までに、methamidophos 含有製品に関する認可を必要に応じて変更あるいは取り下げる。

本指令は 2007 年 1 月 1 日に発効する。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

必要なリスク削減策が講じられた場合、委員会レビュー報告書において調べられ、詳述された用途に関して、理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条に制定された要求事項を満たすと予測されるため。

その他

期限、用途を限定しての理事会指令 91/414/EEC Annex I 収載の決定。

リスク評価書は入手できなかった。

2008 年 6 月 30 日に Annex I への収載が期限切れとなり、2011 年 3 月現在、Annex I 非収載。

		文書 No.	管-38	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-29	—	○	管-39
文書名 (和訳)	Chloroneb, Cypermethrin, Methidathion, Nitrapyrin, Oxyfluorfen, Pirimiphos-methyl, Sulfosate, Tebuthiuron, Thiabendazole, Thidiazuron, and Tribuphos; Tolerance actions. ¹ (Chloroneb, Cypermethrin, Methidathion, Nitrapyrin, Oxyfluorfen, Pirimiphos-methyl, Sulfosate, Tebuthiuron, Thiabendazole, Thidiazuron, and Tribuphos; 残留基準値の法的措置)			
発行年	2007年9月19日			
農薬名	methidathion	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2007年5月2日公布の官報(FR vol.72 No.84, 24198)において、標題と同じ農薬の残留基準値について取消し(revoke)、除外(remove)、修正、新規設定が提案された。この日から60日間のパブコメ募集期間を経て、残留基準値のそれら提案に係る最終規則(本官報)が公布された。2007年11月19日まで異議及び意見聴取請求を受け付ける。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>methidathion に関する RED の提案を実行し、米国での使用パターンを反映するように残留基準値に関して働きかけた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ペカン、クルミ、もも； 残留基準値(いずれも 0.05 ppm)の取消し。 ・アルファルファ、アルファルファの乾草、牧草、乾牧草； 商品用語の牧草をチモシーグラスに変更。局地的な(regional)残留基準値とし、値を下方修正(12.0→5.0 ppm)。 				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<ul style="list-style-type: none"> ・ペカン、クルミ、もも； 各々、ナッツ、核果類のグループとしての残留基準値でカバーされるので個々の残留基準値は必要ないと判断されたため。 ・アルファルファ、アルファルファの乾草、牧草、乾牧草； 収穫前間隔(PHI)を21日間設け、チモシーグラス/アルファルファの cutting 当たり 1lb.になるように1エーカー当たりの活性成分の用量を制限するよう登録改訂することを条件に、乾草、green chopping、家畜飼養のための放牧地で栽培されるアルファルファ、牧草への使用を認める FIFRA section24(c)登録が存在したため。農薬使用12日後の methidathion の残留は 0.13~25.0 ppm、残留物は時間とともに急速に減少することが field trial データにより示されており、EPA は 21 日間の PHI 中に残留濃度が 5.0 ppm 未満になると計算した。現在存在する、チモシーグラス及びチモシーグラスの乾草への methidathion 使用に関する FIFRA section24(c)登録では、21 日間の PHI、1 lb./acre/cutting の使用率、ヒトの食物鎖に入る可能性がある動物の飼料用の牧草に農薬処理されたチモシーグラスを用いることや栽培することの制限等がなされているが、これらの登録の一つで、アイダホ州において 2007 年 12 月 31 日に期限切れとなる予定の登録は、農薬処理された乾草、種子、種子スクリーニングがヒトの食物鎖に入ることに係る制限を明記していない。それ故 EPA は、牧草及び乾牧草の残留基準値はアイダホ州の登録が期限切れになる 2007 年 12 月 31 日以降は必要なくな 				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0036-0015> から入手可能。

ると考える。このため EPA は牧草及び乾牧草の残留基準値を再度成文化(recodify)し、残留基準値を 5.0 ppm に下げ、2008 年 3 月 31 日の期限切れ/取消し日にそれらを取消すこと、商品用語をそれぞれチモシーグラス,まぐさ、チモシーグラス,乾草に改訂することとする。

種子用、非食/非飼料用に栽培されているアルファルファへの methidathion 使用についても上記のチモシーグラスと同様、アイダホ州の登録が期限切れになる 2007 年 12 月 31 日以降は残留基準値が必要なくなると EPA は考え、アルファルファとアルファルファ,乾草の残留基準値を 5.0 ppm に下げ、2008 年 3 月 31 日の期限切れ/取消し日にそれらを取消すこと、及び、商品の用語をアルファルファからアルファルファ,乾草に改訂することとする。

その他

詳細な内容は 2007 年 5 月 2 日公表の官報に記載されているので、主にそちらを確認して抄録を記載した。

なお、規制緩和策であるために抄録には記載しなかったが、かんきつ類(マンダリンを除く)の残留基準値の上方修正(2.0→4.0 ppm)(オレンジに 3.6 ppm の残留を示すデータが得られたため。この上方修正は安全と判断された)も行う旨の記載がある。

		文書 No.	管-39	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-29	—	管-38	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 30 January 2004: concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances ¹ . (2004年1月30日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への一部活性成分 ² の非収載とそれら当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2004年2月10日			
農薬名	methidathion	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>植物防疫製品の市販に関し、1991年7月15日に理事会指令 91/414/EEC 公布。この指令（の特に 8(2)条の第 4 副段落）は委員会指令 2003/119/EC により最終改訂された。理事会指令 91/414/EEC の 8(2)条に記載された第 2、第 3 段階の作業計画実行に係る詳細な規則が委員会規則(EC) No. 451/2000、委員会規則(EC) No. 1490/2002 として公布された。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>methidathion の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。</p> <p>当該活性成分を含有する植物防疫製品の取消しに係る事前広告の期間が短期間しかない場合、当該活性成分を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を 12 ヶ月間以内にするのが妥当である。</p> <p>加盟国は当該活性成分を含有する植物防疫製品の認可を 2004年3月31日までに確実に取消すべきであり、遅くとも 2004年12月31日までに期限切れにすべきである。</p> <p>上記の例外として、加盟国は当該懸念物質の効果的な代替品の開発を可能にするため、2007年6月30日まで認可を継続することが可能であり、methidathion については以下の用途が該当する；フランスにおけるりんご、ナシ、プラム、かんきつ類への使用、ドイツにおける油糧用なたねへの使用、イタリアにおけるオリーブへの使用、ポルトガルにおけるりんご、ナシ、もも、オリーブ、ぶどうの木、かんきつ類、マンゴー／バンレイシへの使用、スペインにおけるかんきつ類とオリーブへの使用、ギリシャにおけるオリーブ、りんご、ナシへの使用。これらの認可は遅くとも 2007年12月31日までに期限切れにすべきである。</p> <p>ただし例外的な認可継続に当たっては、以下の項目；(a)継続使用は、ヒト又は動物への健康有害影響及び許容不可能な環境影響が無い限りにおいてのみ認められる、(b)2004年3月31日以降に市場で取り扱われる当該植物防疫製品は使用条件の制限に合致するようにラベルを貼り変える、(c)可能性のあるリスクを減らすため、適切なリスク削減対策が課される、(d)当該用途に係る代替品の探索が真剣になされる、に該当する必要がある。(例外的な認可継続を実施する) 関連加盟国は、これらの項目に応じて採る対策について、2004年12月31日までに委員会に通知すべきである。</p>				

¹<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:037:0027:0031:EN:PDF> から入手可能。

² 文書番号 C(2004)152 で通知。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

methidathion は委員会規則(EC) No. 703/2001 で取り扱われた第 2 段階の作業計画対象物質。

提出書類が不完全な活性成分、あるいは指示された期限内に書類を提出しないことを通知機関が申告した活性成分は、理事会指令 91/414/EEC の Annex I に収載すべきでなく、加盟国はそれら活性成分を含有する植物防疫製品の認可を全て取消すべきであり、methidathion はこのカテゴリーに分類されるため。

その他

2004/129/EC として公布。

		文書 No.	管-40	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-30	評-31	○	管-41
文書名 (和訳)	Methomyl; Cancellation order for amendments to terminate use of Methomyl on grapes. ¹ (Methomyl; ブドウに対する methomyl 使用中止の指令)			
発行年	2010年12月8日			
農薬名	methomyl	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>2007年10月24日公布の官報(72 FR 60634)において、登録者が自主的に全製品のブドウへの使用登録を削除する改訂を申請し、それを EPA が受理したことが公知された。この官報において、2008年4月21日までの180日間のパブコメ募集期間中にこれらの申請のさらなる検討に値するコメントが寄せられるか、登録者が申請を取り下げない限り、EPA は使用中止に係る改訂を実行するよう指令を公布するであろうことを示唆されていた。</p> <p>2008年4月14日に登録者は、自主的なブドウへの使用中止を取り下げ、ブドウ栽培者からのブドウ残留モニタリングデータを提出してブドウへのmethomyl使用変更に係るPesticide Registration Improvement Act (PRIA)行動を起こした。新しい情報はEPAの過去の結論を変えるほどではなかったため、登録者は2010年4月9日にPRIA行動を取り下げた。これに伴い、EPAは使用中止の申請を認め、中止指令を本官報において公示した。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>Dupont Lannate SP Insecticide (EPA 登録No. 352-342) 製品及びDupont Lannate LV Insecticide (EPA 登録No. 352-384) 製品のブドウへの使用取消し。</p> <p>製品のラベルに使用取消し申請を反映することとし、登録者は過去に合意されたラベル表示(使用が取り消される用途が記載されている)の製品の販売、流通は2012年6月8日(本指令公布から18ヶ月間)まで許可されることで合意した。登録者はFIFRA 17節に一致した輸出用、又は適切な廃棄用を除き、この期間後の取消し用途を含むラベル表示製品の販売、流通を禁止される。</p> <p>登録者以外の人は、ラベル表示された過去に承認された期間に一致する場合、供給品が無くなるまで取消し用途をラベル表示に含む現在の在庫製品を販売、流通、使用するかもしれない。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>2007年10月24日公布の官報(72 FR 60634)において、登録者が自主的に全製品のブドウへの使用登録を削除する改訂を申請し、EPA がその申請を受理したため。</p>				
その他				
<p>2007年10月24日公布の官報 (vol. 72, No. 205, 60364-60365) を確認したが、自主的な使用登録削除申請理由の記載なし。</p> <p>2007年6月19日公表の”Methomyl. Acute, Probabilistic Aggregate Dietary (Food and Drinking Water) Exposure and Risk Assessments for the Reregistration Eligibility Decision”に、急性摂食暴露リスクが懸念レベルを超過し、この暴露への寄与が最も高い食</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0975-0010> から入手可能。

物はブドウへの残留であった旨の記載がある。この文書との関連が疑われるが、実際に登録者がこれを自主的な登録削除申請の理由としたかどうかは不明。

		文書 No.	管-41	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-30	評-31	管-40	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 19 September 2007: concerning the non-inclusion of methomyl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年9月19日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への methomyl の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2007年9月29日			
農薬名	methomyl	農薬の系統	カーバメート系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>植物防疫製品の市販に関し、1991年7月15日に理事会指令 91/414/EEC 公布。</p> <p>理事会指令 91/414/EEC の8(2)条に記載された第2段階の作業計画実行に係る詳細な規則が委員会規則(EC) No. 451/2000、委員会規則(EC) No. 703/2001として公布された。これらの委員会規則に従い、報告担当加盟国である英国が評価を実施し、2004年5月3日に EFSA に提出した。EFSA と加盟国は評価報告書をピアレビューし、結論を2006年6月23日に委員会に提出した。この報告書はさらに加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によりレビューされた。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>methomyl の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。</p> <p>加盟国は、methomyl を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を12ヶ月間以内にし、次の生育期に現在の在庫品を使用できるようにすべきであり、これにより農業従事者が methomyl 含有植物防疫製品を本決定の採用から18ヶ月間、継続利用することが保証される。</p> <p>加盟国は methomyl を含有する植物防疫製品の認可を2008年3月19日までに取消すべきであり、本決定の公表日以降、新たな認可等をすべきでない。</p> <p>加盟国が理事会指令 91/414/EEC の4(6)条の規定に従って認可する期間は出来る限り短くし、2009年3月19日には期限切れにすべきである。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>methomyl についていくつかの懸念があるとされた。</p> <p>利用可能な情報に基づき、作業員曝露が AOEL(許容可能な作業員曝露レベル)を超過し、労働者や第三者(bystander)の曝露が許容可能であることが証明されなかった。また、鳥類、哺乳類、水生生物、蜂、非特定節足動物へのリスクが高いため、生態毒性に関する懸念がある²。</p>				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:255:0040:01:EN:HTML> から入手可能。

² これらのリスク懸念については、2006年6月23日公表のリスク評価書” Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methomyl”に記載されている。詳細は methomyl の EU におけるリスク評価に係る抄録参照。

この懸念はnotifierにより出されたコメントを以ってしても払拭されず、methomylを含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。

その他

2007/628/EC として公布。

「食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会は委員長及び委員により規定された期限内に意見を出さなかったため、これらの対策に関する提案を理事会に提出した。理事会指令 91/414/EEC Annex I の 19(2)条の第 2 副段落に規定された期限切れに当たり、理事会は提案された実行作業を採用も反対表明もしなかったため、委員会はこれら対策を採用することとなる」旨の記載あり。

この後、再度リスク評価がなされ、2008 年 12 月 19 日に” Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methomyl”として公表され、食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会等のレビューを経て 2009 年 6 月 12 日に結論が出された。

このリスク評価改訂版の中で新たに、保護具を着用するならば作業員暴露は許容レベルにおさまることが示され、再提出された文書内で指定された用途から労働者及び第三者への許容できないリスクは予測されないことが明確になった。また、指定された最小の投与率を用い、適切なリスク削減対策が実行されるならば、鳥類、哺乳類、水生生物、蜂、非特定節足動物へのリスクは許容可能であると考えられるかもしれないとされた。以上から、Annex I 非収載の原因となった懸念を排除でき、その他の科学的な疑問が出てこなかったため、Annex I 収載が適当とされた(ただし、意図的、非意図的な毒性リスクを除外するため、repelling 剤及び/又は催吐薬を methomyl 含有植物防疫製品に含めるよう要求すること、及び専門家のみで使用を認めることが適切であるとされた)ことが 2009 年 8 月 31 日の委員会指令 2009/115/EC として公布されている。このため、2011 年現在、methomyl は Annex I に収載されている。

		文書 No.	管-42	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-32	評-33	○	管-43
文書名 (和訳)	Methyl Parathion: Notice of receipt of request to voluntarily cancel pesticide registrations. ¹ (メチルパラチオン; 農薬の自主的な登録削除申請の受理に係る通知)			
発行年	2010年4月28日			
農薬名	methyl parathion	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>methyl parathion に関して、2003年5月にIREDが、2006年7月にREDが公表され、登録見直し過程で2009年11月にFinal Work Planが出された。その後、2014年1月までにリスク評価の改訂を終了させ、2015年に決定を公表する予定で登録見直し作業が進んでいたが、登録者(Cheminova A/S及びCheminova, Inc., United Phosphorus, Inc.)から、自主的な登録削除を希望するとの連絡がEPAに入り、2010年3月29日に登録者とEPAは、本官報に記載されている製品の全用途の登録を自主的に削除する合意文書(MOA)を交わした。²これにより、米国で登録されているmethyl parathion製品は全て登録削除される予定であることが明らかになった。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>下記農薬製品及び用途(米国で登録されている最後の用途)の登録削除申請を受理したことの通知。</p> <p>2010年5月28日までのパブコメ募集期間中に、これらの申請のさらなる検討に値するコメントが寄せられず、登録者による申請取下げもなされなかった場合、本官報に記載された用途登録は削除される。これにより、現在ある製造用途製品の在庫の使用、販売、流通は全て2012年12月31日まで、最終用途製品の販売、流通は全て(輸出を除く)2013年8月31日までに禁止され、全ての在庫及び最終製品の使用は2013年12月31日までに禁止される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製品名; Cheminova Methyl Parathion Technical(登録No. 4787-33. Cheminova A/S製)、Cheminova Methyl Parathion 4 EC(登録No. 67760-43. Cheminova, Inc.製)、PENNCAP-M Microencapsulated Insecticide(登録No. 70506-193. United Phosphorus, Inc.製) ・用途; アルファルファ、アーモンド、大麦、なたね、とうもろこし(飼料用、爆裂種、スイート)、綿花、牧草(まぐさ)、オートムギ、玉ねぎ、いも類(かんしょ、ばれいしょ)、米、ライ麦、大豆、ひまわり、クルミ、小麦 				

¹ <http://www.regulations.gov/#/documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2009-0332-0009> から入手可能

² ここまでの記載は、2010年9月24日公表の”Methyl parathion; registration review final decision, September 2010”から抜粋。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

2010年3月29日に登録者とEPAとの間で交わされたMOAを確認したが、登録削除理由についての記載がなく、不明。

2010年9月24日公表の”Methyl parathion; registration review final decision, September 2010”にも自主的な登録削除に到った理由は記載されていない。なお、このレビューには、米国における全製品の自主的な登録削除が公表されたため新しくリスク評価を実施する必要はないと判断したこと、及びREDに記載されたリスク軽減策が既に実施されており、この対策を登録削除期限まで続ければ、ヒト、生態への不合理なリスクはないと考えられる旨が記載されている。

その他

FR 75-81(22402) / Notices として公布。

当該官報では詳細不明であったため、2010年9月24日公表の”Methyl parathion; registration review final decision, September 2010”も確認した。

2010年7月16日公布のFR 75-136(41484) / Noticesにおいて、本官報における登録削除が正式に指令されたが、このFR 75-136(41484)においては登録有効期間の記載誤りがあったため、さらに同月27日にFR 75-143(43981) / Noticesが修正として出されている。

		文書 No.	管-43	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-32	評-33	管-42	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 10 March 2003: concerning the non-inclusion of parathion-methyl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance. ¹ (2003年3月10日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への parathion-methyl の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2003年3月12日			
農薬名	parathion-methyl	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>理事会指令 91/414/EEC の 8(2) 条において、1993 年 7 月 25 日時点で上市されていた植物防疫製品に使用された活性成分を調査する作業プログラムが規定され、計画実行の詳細な規則については 1992 年 12 月 11 日公布の委員会規則 (EEC) No. 3600/92 に記載された (規則 (EC) No. 2230/95 において最終改訂された)。この委員会規則 (EEC) No. 3600/92 を実行するに当たり、1994 年 4 月 27 日に公布された委員会規則 (EC) No. 933/94 において、植物防疫製品の活性成分が明示され、報告担当加盟国が指定されたが、この 89 活性成分の一つが parathion-methyl である。</p> <p>報告担当加盟国であるイタリアが評価を実施し、2001 年 4 月 5 日に委員会に提出した。委員会は加盟国専門家及び主な notifier と協議し、さらに加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て 2002 年 10 月 18 日に委員会報告としてまとめた。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>parathion-methyl の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。</p> <p>加盟国は、parathion-methyl を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を 12 ヶ月間以内にし、現在の在庫品を次の生育期のみ使用できるようにすべきである。</p> <p>parathion-methyl 含有植物防疫製品の認可は本指令の採択日から 6 ヶ月以内に取消し。本指令の採択日以降、parathion-methyl 含有植物防疫製品について新たな認可等をすべきでない。加盟国が理事会指令 91/414/EEC の 4(6) 条の規定に従って認可する期間は出来る限り短くし、最長でも本指令の採択日から 18 ヶ月間以内にすべきである。</p>				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:067:0018:0019:EN:PDF> より入手可能。

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

提出された情報に基づく評価において、parathion-methyl を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないことが示されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。

その他

2003/166/EC として公布。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-34	評-35	○	管-45
文書名 (和訳)	Methamidophos, Oxydemeton-methyl, Profenofos, and Trichlorfon; Proposed tolerance actions. ¹ (methamidophos, oxydemeton-methyl, profenofos, and trichlorfon; 残留基準値措置の提案)			
発行年	2007年5月23日			
農薬名	oxydemeton-methyl (ODM)	農薬の系統	有機リン系	

リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況

2006年7月に、EPAはODMに関するREDを発行し、該当する作物商品に対するODM懸念最大残留量を暫定的に再評価し、残留基準値の取消し、修正、設定を実施している。

新たなリスク管理措置の概要

殺虫剤 (methamidophos、ODM) の残留基準値の取消し、殺虫剤 (methamidophos、ODM、profenofos、trichlorfon) の残留基準値の修正、さらに殺虫剤 (methamidophos、profenofos) の新たな残留基準値の設定の提案。

本官報で提案された規制措置は、FIFRA に沿った EPA 再登録プログラム及び FFDCA、408 (q) 節に沿った残留基準値再評価プログラムに追随している。

<ODM の場合>

- ・りんご、ブドウ、プラム、プルーン、生鮮: 残留基準値の取消し。
- ・インゲン豆、剥皮、インゲン豆、まぐさ、とうもろこし、穀粒、ナシ、カブ、カブの葉: 残留基準値の取消し。
- ・とうもろこし、まぐさ: 残留基準値及び名称の修正、3.0 ppm→未成熟とうもろこし、まぐさ 1.0 ppm
- ・飼料用とうもろこしのまぐさ: 残留基準値の取消し。
- ・クローバー、乾草、採種用: 残留基準値及び名称の修正、11.0 ppm→クローバー、乾草 10.0 ppm
- ・ライ豆: 残留基準値の修正、0.5 ppm→0.2 ppm
- ・綿実種子: 残留基準値の修正、0.1 ppm→0.02 ppm
- ・メロン: 残留基準値の修正、0.3 ppm→0.2 ppm
- ・カボチャ: 残留基準値の修正、0.3 ppm→0.2 ppm
- ・クルミ: 残留基準値の修正、0.3 ppm→0.05 ppm
- ・キャベツ: 残留基準値の引き上げ、1.0 ppm→2.0 ppm
- ・ブロッコリーラブ: 残留基準値の設定、—→2.0 ppm
- ・卵及び家きん: 残留基準値の設定、—→0.01 ppm

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

食料品に ODM が残留しないよう、一部の登録用途の製品ラベル表記に農薬使用後 1 年以内の収穫を禁止する記載があるので、EPA はりんご、ブドウ、プラム、プルーン、生鮮への残留基準値取消しを提案している。

ODM の一部用途削除のため technical な用途登録及び最終用途登録変更を請求する

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2007-0261-0001> から入手可能。

technical 登録者による 2004 年 2 月のコメントに応え、EPA はさやいんげん、飼料用とうもろこし、ポップコーン(爆裂種のとうもろこし)、ナシ、カブに対する殺虫剤用途の削除申請受理も収載した通知²を 2005 年 11 月 4 日に発行している(有効期限 2005 年 12 月 5 日)。ライ豆、まぐさ、クローバー、種子選別、ソルガムの粉碎画分(粉は除く)は動物の主要な餌ではない。1995 年 9 月 18 日以降、最終用途製品の販売ラベル表記に上記商品への ODM の使用は記載されていないが、1995 年から有効期限の 2005 年 12 月 5 日を経過しても唯一有効なこれら用途の technical な登録がある。EPA は、1995 年以降最終消費者は ODM をさやいんげん、飼料用とうもろこし、ポップコーン(爆裂種のとうもろこし)、ナシ、カブに使用していないので、ODM が使用されたさやいんげん、飼料用とうもろこし、ポップコーン(爆裂種のとうもろこし)、ナシ、カブ等の商品は、輸出により米国外に持ち出されてから長い年月が経過していると推測している。

とうもろこし、まぐさに対する複合リスク評価での懸念最大残留量は 0.9 ppm なので、とうもろこし、まぐさから未成熟とうもろこし、まぐさとして、残留基準値を 1.0 ppm に下げた。クローバー、乾草、採種用に対する複合リスク評価での懸念最大残留量は 9.84 ppm なので、クローバー、乾草、採種用からクローバー、乾草として、残留基準値を 10.0 ppm に下げた。

ライ豆、綿実、メロン、カボチャ、クルミに対する懸念最大残留量はそれぞれ 0.15 ppm、<0.02 ppm、0.2 ppm、<0.1 ppm、<0.05 ppm なので、残留基準値をそれぞれ 0.2 ppm、0.02 ppm、0.2 ppm、0.2 ppm、0.05 ppm に下げた。

一方、キャベツに対する懸念最大残留量は 1.22 ppm なので、残留基準値を 2 ppm に引き上げた。同様に、キャベツとブロッコリーからブロッコリーラブへの移動から、残留基準値がなかったブロッコリーラブに 2 ppm を設定した。

摂餌量を 6 倍にしても家きん食品中には毒性的に懸念のある残留物は検出されず、また残留物は卵と組織中に存在したので、EPA は卵と家きんの残留基準値を定量限界(LOQ)に設定することが必要と決定した。

その他

他に、専門用語の改訂(スイートオレンジ→オレンジ等)が記載されている。

² FRL-7744-7 (<http://www.epa.gov/EPA-PEST/2005/November/Day-04/p21928.htm>)

		文書 No.	管-45	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-34	評-35	管-44	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 21 May 2007: concerning the non-inclusion of oxydemeton-methyl in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2007年5月21日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への oxydemeton-methyl の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2007年6月9日			
農薬名	oxydemeton-methyl	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
フランスがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年5月3日に EFSA に提出した。EFSA はピアレビューして結論を 2006年6月23日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て 2006年9月29日に委員会報告としてまとめた。				
新たなリスク管理措置の概要				
oxydemeton-methyl の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。 加盟国は、oxydemeton-methyl を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を 12ヶ月間以内にし、本製品の在庫を使用できる期間が一生育期を超えないようにすべきである。2007年11月21日までに oxydemeton-methyl を含む植物防疫製品の認可は取消され、本決定の発行日以降は oxydemeton-methyl を含む植物防疫製品の認可は保証されず更新されない。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
oxydemeton-methyl の評価においていくつかの懸念が確認されている。特に、入手されたデータから消費者への暴露について許容できる証拠は得られていない。さらに活性物質と同程度の毒性を有する代謝物の懸念も示唆されており、毒性学的に懸念となる量が存在する可能性を無視できない。以上より、操作者、作業員、第三者 (bystander) に対する懸念が確認された。oxydemeton-methyl を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。				
その他				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:148:0007:01:EN:HTML> より入手可能。

		文書 No.	管-46	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-36	—	○	管-47
文書名 (和訳)	Notice of receipt of request for amendments to delete uses in certain pesticide registrations. ¹ (一部の農薬の登録における使用取消しに係る改訂申請受理の通知)			
発行年	2006年9月1日			
農薬名	phorate	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
記載無し				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>登録者 (Loveland Products, Inc.) から、phorate 含有製品である Clean Crop Phorate 20-G (登録No. 034704-00259) の小麦への使用取消し申請を受理したことの告知。</p> <p>2007年2月28日までにこの申請の取消し申請を EPA が受理しなければ、この使用取消しは 2007年2月28日に発効する。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
登録者 (Loveland Products, Inc.) が取消し申請を EPA に出したため。				
その他				
<p>FR 71-170(52071) / Notices として公布。</p> <p>Loveland Products, Inc. が EPA に出した申請に係る文書は見つからず、取消し申請の理由は不明。</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#!home> から入手可能。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-36	—	管-46	○
文書名 (和訳)	COMMISSION REGULATION (EC) No 2076/2002 of 20 November 2002; extending the time period referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC and concerning the non-inclusion of certain active substances in Annex I to that Directive and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing these substances. ¹ (2002年11月20日委員会規則(EC) No. 2076/2002: 理事会指令91/414/EECの8(2)条に言及された期限の延長及び、指令 Annex I への一部活性成分の非取載とこれら物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2002年11月23日			
農薬名	phorate	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
<p>植物防疫製品の市販に関し、1991年7月15日に理事会指令91/414/EEC公布。この理事会指令91/414/EECの8(2)条において規定された第2、第3段階の作業計画実行に係る詳細な規則が委員会規則(EC) No.451/2000として2000年2月28日に発行され、特に6(7)条及び11(2)条について規則(EC) No. 1490/2002により最終改訂された。</p>				
新たなリスク管理措置の概要				
<p>さらなる必要書類を準備する約束が通知されていない活性成分は、理事会指令91/414/EECのAnnex Iに取載すべきでなく、加盟国はそれら活性成分を含有する植物防疫製品の認可を全て取消すべきである。</p> <p>活性成分のさらなる使用が必須であり、効果的な代替品がないことを証明する技術的な証拠が追加提出されている用途については、代替品開発を可能にするために暫定的な対策がとられるべきである。いくつかの用途について、それらの情報が提出され、加盟国の専門家と委員会とで評価されている。この特例は、正当と思われ、懸念を生じない場合のみ認められるべきであり、有害生物を制御する効果的な代替品がない用途のみに限定すべきである。</p> <p>phorateの理事会指令91/414/EEC Annex Iへの取載中止。</p> <p>加盟国は、phorateを含有する植物防疫製品の認可を2003年7月25日までに取消すべきであり、最長でも2003年12月31日までに期限切れにすべきである。</p> <p>本規則は、Official Journal of the European Communitiesに公表後7日目に発効する。</p>				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
<p>phorateはさらなる必要書類を準備する約束が通知されていない活性成分であるため、理事会指令91/414/EEC Annex Iに非取載の活性成分一覧に含まれている。</p> <p>なお phorate については、継続使用が必須であり効果的な代替品がないことを証明する技術的な証拠が追加提出されている用途はない。</p>				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:319:0003:0011:EN:PDF> より入手可能。

その他

2076/2002/EC として公布。

リスク評価書は公表されていない。

委員会指令 67/548/EEC に基づく分類は T+; R27/28、 N; R50/53。

		文書 No.	管-48	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-37	評-38	○	管-49
文書名 (和訳)	Azinphos-methyl, Disulfoton, Esfenvalerate, Ethylene oxide, Fenvalerate, et al.; Proposed tolerance actions. ¹ (azinphos-methyl、disulfoton、esfenvalerate、ethylene oxide、fenvalerate 等； 残留基準値措置の提案)			
発行年	2008年12月31日			
農薬名	phosalone	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況 米国では1989年に phosalone に対する全ての用途取消しが実効され、それ以降 phosalone の用途登録はされていない。しかし、1998年10月に一部の食品(アーモンド、りんご、アプリコット、さくらんぼ、ブドウ、もも、ナシ、プラム/プルーン)に輸入残留基準値が設定されている ² 。EPA は、これら輸入品の残留基準値の裏づけに必要な対象データのレビューを基にした phosalone のリスク評価改訂版作成を2000年6月に完了し、暫定リスク管理について決定した。				
新たなリスク管理措置の概要 殺菌剤、除草剤、殺虫剤 (azinphos-methyl、disulfoton、esfenvalerate、fenvalerate、phosalone)、植物成長制御剤、殺菌・殺虫剤 (ethylene oxide) の残留基準値取消しの提案 ³ 。 本官報で提案された規制措置は、FIFRA に沿った EPA 再登録プログラム及び FFDCA、408 (q) 節に沿った残留基準値再評価プログラムに追随している。phosalone の場合、取消し提案により、輸入品向け残留基準値の維持を主張するコメントの撤回へ繋がるようになる。 カナダにおける phosalone 使用の段階的廃止を受け、EPA は、2013年9月30日までにりんご、さくらんぼ、ブドウ、もも、ナシ、プラム/プルーンの残留基準値 ⁴ 取消しを要求し、最終規則の官報発行日にアーモンドとアプリコットの残留基準値 ⁵ を取り消すことを要求している。さらに EPA は、食品中の phosalone の許容量が記載された米国連邦規則集である 40 CFR 180.263 の改訂を要求している。アーモンド、仁果類、核果類に対する phosalone 残留物の公定 MRL がある。				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2008-0834-0001> から入手可能。

² Rhone-Poulenc Ag Company により提出されたコメントに対し、FRL-6035-8 で応えている。

³ 他に、新規の許容の確立が提案されているが、phosalone は対象外。

⁴ 40 CFR 180.263 に記載

⁵ 40 CFR 180.263 に記載

新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠

カナダ⁶では phosalone 使用は段階的廃止にあり、PMRA により次のような計画⁷が提示されている;2012 年 9 月 30 日にりんご、さくらんぼ、ブドウ、もも、ナシ、プラム/プルーンへの使用中止。早くて 2013 年 9 月 30 日には、MRL の改訂または取消し。

これを受けて EPA は、同日までに残留基準値⁸を取り消すことを要求した。

また、登録者が、phosalone の輸入品残留基準値を支持するデータの提供を拒否したため。

その他

⁶ 米国への輸出国の一つ

⁷ <http://www.pmr-arla.gc.ca/english/pdf/rev/rev2008-02-e.pdf>.

⁸ 40 CFR 180.263 に記載

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-37	評-38	管-48	○
文書名 (和訳)	COMMISSION DECISION of 22 December 2006: concerning the non-inclusion of phosalone in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing that substance. ¹ (2006年12月22日委員会決定: 理事会指令 91/414/EEC Annex I への phosalone の非収載と当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関して)			
発行年	2006年12月28日			
農薬名	phosalone	農薬の系統	有機リン系	
リスク管理措置のこれまでの経緯及び現況				
オーストリアがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年5月7日に EFSA に提出した。EFSA はピアレビューして結論を2006年1月13日に提示し、加盟国や食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会によるレビューを経て2006年7月14日に委員会報告としてまとめた。				
新たなリスク管理措置の概要				
phosalone の理事会指令 91/414/EEC Annex I への収載中止。 加盟国は、phosalone を含有する植物防疫製品の廃棄、保管、市場への出荷、在庫の使用を許可する猶予期間を12ヶ月間以内にし、本製品の在庫を使用できる期間が一生育期を超えないようにすべきである。2007年7月22日までに phosalone を含む植物防疫製品の認可は取消され、2006年12月28日以降は phosalone を含む植物防疫製品の認可は保証されず更新されない。				
新たなリスク管理措置に到った経緯及び判断根拠				
phosalone への推定暴露量が許容範囲外であるために、影響を受けやすい消費者グループのリスクに関して多くの懸念が確認されている。さらに、phosalone の一部代謝物及び不純物に関する毒性学的特性が必要であり、鳥類、哺乳類、水生生物、非特定節足動物に関する懸念が確認されている。これらの懸念は notifier により出されたコメントを以ってしても払拭されず、phosalone を含む植物防疫製品は意図された使用条件下で理事会指令 91/414/EEC の5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を満たすとはいえないと EFSA の専門家会議で評価されたため、理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載を決定した。				
その他				

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32006D1010:EN:HTML> から入手可能。

5.2.5 海外におけるリスク評価文書の抄録

米国 22 報、EU16 報のリスク評価文書について内容を確認し、上記 5.1.2.2 に記載のとおり抄録としてまとめた。抄録の詳細を次頁からの海外リスク評価文書抄録集に示す。

リスク評価文書において略語が用いられている場合はそれに準じて記載した。抄録中で用いた略語については別添資料 5 の海外規制状況調査に関する和文抄録に用いた略語一覧に示した。

なお、当該リスク評価文書が公表された後で評価の見直しが行われており、その内容が抄録の内容に影響を及ぼす（RfD、安全係数の変更等）ことが判明した場合は、作成した抄録の該当部分に脚注をつけ、見直し後の概要について追記した。

海外リスク評価文書抄録集

文書番号	農薬	機関	発行年	文書名	頁番号
評-1	aldicarb	米国	2007	Reregistration Eligibility Decision (RED) document for Aldicarb	255
評-2	azinphos-methyl	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Azinphos-methyl	257
評-3	benfuracarb	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance benfuracarb.	260
評-4	cadusafos	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Cadusafos	262
評-5	cadusafos	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance; cadusafos	264
評-6	carbaryl	米国	2004	Carbaryl IRED Facts (revised 10/22/04)	267
評-7	carbaryl	米国	2007	Reregistration Eligibility Decision(RED) for Carbaryl	270
評-8	carbaryl	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbaryl.	273
評-9	carbofuran	米国	2006	Interim Reregistration Eligibility Decision; Carbofuran.	275
評-10	carbofuran	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbofuran	278
評-11	carbosulfan	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbosulfan	281
評-12	diazinon	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision(RED) for Diazinon	284
評-13	diazinon	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance diazinon	286
評-14	dichlorvos	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision(RED) for Dichlorvos (DDVP)	288
評-15	dichlorvos	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlorvos	291
評-16	disulfoton	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Disulfoton.	293
評-17	ethoprop	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Ethoprop	296
評-18	ethoprop	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ethoprophos	299
評-19	ethyl parathion	米国	2000	RED Facts; ethyl parathion	302
評-20	fenitrothion	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Fenitrothion	304

文書 番号	農薬	機関	発行年	文書名	頁 番号
評-21	fenitrothion	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenitrothion	306
評-22	indoxacarb	米国	2007	Indoxacarb; Pesticide tolerance.	309
評-23	indoxacarb	E U	2005	Review report for the active substance indoxacarb Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 23 September 2005 in view of the inclusion of indoxacarb in Annex I of Directive 91/414/EEC	311
評-24	malathion	米国	2009	Reregistration Eligibility Decision (RED) for Malathion	313
評-25	malathion	E U	2009	Conclusion on Pesticide Peer Review; Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance malathion	316
評-26	metam	米国	2009	Amended Reregistration Eligibility Decision (RED) document for Methylthiocarbamate salts (Metam-sodium, Metam-potassium) and Methyl Isothiocyanate (MITC)	319
評-27	metam	E U	2008	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metam	321
評-28	methamidophos	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Methamidophos.	323
評-29	methidathion	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Methidathion	326
評-30	methomyl	米国	1998	Reregistration Eligibility Decision (RED) Methomyl.	329
評-31	methomyl	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methomyl.	332
評-32	methyl parathion	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Methyl Parathion.	335
評-33	methyl parathion	E U	2002	Review report for the active substance parathion-methyl: Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 18 October 2002 in support of a decision concerning the non-inclusion of parathion-methyl in Annex I of Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations .for plant protection products containing this active substance	337
評-34	oxydemeton-methyl	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Oxydemeton-methyl (ODM)	339

文書 番号	農薬	機関	発行年	文書名	頁 番号
評-35	oxydemeton-methyl	E U	2006	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance oxydemeton-methyl	342
評-36	phorate	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Phorate	345
評-37	phosalone	米国	2006	Reregistration Eligibility Decision for Phosalone	348
評-38	phosalone	E U	2006	Conclusion on Pesticide Peer Review; Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance phosalone.	350

		文書 No.	評-1	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	—	管-1	管-2
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision (RED) document for Aldicarb. ¹ (Aldicarb に関する再適格決定文書)			
発行年	2007年9月			
農薬名	aldicarb	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>EPAは2006年4月の会議でHuman Studies Review Board (HSRB)にaldicarbのヒト健康リスク評価に用いるヒト毒性研究 (Inveresk研究)を提示。HSRBはレビューを実施し、科学的、倫理的な観点から、リスク評価に用いるデータ(ヒト研究におけるコリンエステラーゼ阻害に関するデータ)を決定。2007年2月26日にaldicarbのヒト健康リスク評価文書改訂版を発行。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口、経皮、吸入暴露による急性毒性が高い。刺激性は試験できず不明。皮膚感作性はなし。</p> <p>主な毒性は ChE 阻害によるもの。ラット、マウス、イヌの急性、亜慢性、慢性暴露試験において全血、血漿、赤血球 (RBC)、脳中での ChE 阻害が、ヒトの急性経口暴露試験において血漿、RBC 中での ChE 阻害が見られた。ChE 阻害は 24 時間以内に回復する。ラットの急性、亜慢性経口暴露による神経毒性試験では、自発運動低下、流涙、振戦、流涎、縮瞳、握力低下等の ChE 阻害の典型的な臨床症状が見られた。ラット急性経口神経毒性試験では、自発運動低下が見られたのは成獣のみで、ChE 阻害の臨床症状の発症頻度増加や回復の遅れが成獣で認められたが、若いラットにおける脳の ChE 阻害の程度は成獣に比べて 2 倍であり、感受性が高いことが示唆された。これに基づき FQPA SF を 2 と設定した。</p> <p>生殖発生毒性試験では、児における質的・量的な感受性の高さは示唆されなかった。</p> <p>遺伝毒性は陰性で、変異原性物質ではないと考えられる。</p> <p>発がん性はデータがなく不明。</p> <p>経口摂取された aldicarb は速やかに吸収され、広範囲に分布し、急速に排泄される。ラット、家畜、環境中において aldicarb は急速に aldicarb sulfoxide に代謝され、その後ゆっくりと aldicarb sulfone に変換され、さらにオキシムやニトリルに代謝される。</p> <p>aldicarb sulfoxide、aldicarb sulfone はともに ChE を阻害し、急性経口毒性は aldicarb sulfone が他に比べて低い。</p> <p><リスク評価></p> <p>ヒト健康リスク評価には、ヒト研究における RBC ChE 阻害(ヒトのリスク評価にはヒトの試験エンド</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/aldicarb_red.pdf から入手可能。

ポイントを用いるのが適当と判断)に関する BMDL₁₀ 0.013 mg/kg を使用。これに種内差の UF 10、FQPA SF 2²を適用(ラットにおける脳の ChE 阻害の程度が成獣に比べて 2 倍であることに基づく)し、米国の一般人口集団における急性、慢性の摂食暴露の aPAD を 0.00065 mg/kg/日³と算出。なお、aldicarb による ChE 活性阻害が急速に回復することから、慢性暴露は急性暴露の一連と考えられるので、慢性暴露による別個の評価は実施しない。

地下水源からの飲料水及び食物からの急性複合暴露リスクを、ジョージア州においてらっかせい／綿花に aldicarb を使用し、井戸との set back を各々 300 ft、500 ft、1000 ft と仮定した場合、及びフロリダ州でかんきつ類に aldicarb を使用し、井戸との set back を 1000 ft と仮定した場合について調べた。その結果、ジョージア州においてらっかせい／綿花に aldicarb を使用し、井戸との set back を 300 ft とした場合に、乳幼児で懸念レベルを超える暴露リスクが認められた(%aPAD = 139~147%)⁴が、それ以外に懸念される暴露リスクはなかった⁴。

労働者に対するリスク懸念はなし。

生態リスクについては、陸生生物、水生生物の両方への環境リスク懸念が認められた。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

ヒト健康リスク評価の詳細(具体的な数値等)については、2007 年 2 月 26 日発行の”Aldicarb(List A Case 01410, Chemical ID No. 098301). HED Revised Human Health Risk Assessment for the Registration Eligibility Decision Document (RED). DP Barcode No. D336910”から抜粋。

2010 年 8 月 4 日発行の”Aldicarb, Revised Acute Probabilistic Aggregate Dietary (Food and Drinking Water) Exposure and Risk Assessment Incorporating Revised FQPA Factor”も確認し、最新の情報を脚注に記載。

² 2010 年 8 月発行の評価文書改訂版では、FQPA SF を 4.8 としている。

³ 2010 年 8 月発行の評価文書改訂版では、FQPA SF の変更に伴い、aPAD は 0.00027 mg/kg/日と推算されている。

⁴ 2010 年 8 月発行の評価文書改訂版では、食物及び地下水の摂食による急性複合暴露リスクを推算し、乳幼児、1~2 歳児、3~5 歳児で懸念レベルを超える暴露リスクがあるとしている(各々、%aPAD が 800、440、360)。

		文書 No.	評-2	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	—	管-3	—
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Azinphos-methyl. ¹ (Azinphos-methyl に関する再適格決定)			
発行年	2006 年 7 月			
農薬名	azinphos-methyl (AZM)	農薬の系統	有機リン系	
背 景				
<p>1959年に登録開始。EPAは1999年5月19日にヒト健康及び環境影響リスク評価改訂版を公表し、同時に同年7月19日までパブコメ募集。2001年8月に登録者は、果樹にazinphos-methylを使用する労働者の暴露を評価したバイオモニタリングデータを提出した。また2001年4月にEPAは、りんごへの単回使用のPDP残留データを含めて急性摂食暴露評価を改訂した(慢性摂食暴露評価については、1999年5月の評価で既に懸念レベルを下回るリスクであったため改訂を行わなかった)。</p> <p>1993年にルイジアナ州で大量の魚が死亡する事件があったため、EPAはルイジアナ州とazinphos-methyl製造者に働きかけ、同州におけるazinphos-methylの使用はサトウキビに対する認可された使用のみに限定されることを合意した。さらに1999年には、この用途は登録者により自主的に中止された。</p> <p>1998年6月にカリフォルニア農薬規制局(CDPR)が樹木作物やブドウに使用されるazinphos-methylに農業従事者が暴露されるのを防ぐために120日間の緊急規制を出し、これに呼応してEPAは登録者と国レベルでの軽減策を打ち出すべく動き、REIの延長や投与回数削減等を実施することとした。1999年8月2日には、1998年のラベル改正に含まれなかった全用途のREI延長、投与回数のさらなる削減、ルイジアナ州及びミシシッピ川以東の州での綿花への使用禁止とその他の州での綿花への投与回数削減、いくつかの散布機の使用禁止、南の pine seed orchardsでの投与回数削減、サトウキビへの使用禁止を製造登録者と合意し、2000年に販売される全製品のラベルを改訂した。</p>				
概 要				
<p><有害性></p> <p>経口、経皮の急性毒性は比較的低い。吸入暴露による急性毒性は中等度。 皮膚刺激性はないが眼刺激性が僅かにある。 モルモットで皮膚感作性が見られている。 雌雄マウス、ラットを用いた試験で発がん性の証拠が得られていないことから、ヒトでの発がん性</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/azm_red.pdf から入手可能。

は”not likely”に分類される。

ラット、ウサギを用いた発生毒性試験で、胎児の感受性は母動物と同程度。ラット一世代、二世代生殖発生毒性試験で、仔動物の感受性は成獣と同程度。出生前後暴露試験で、胎児の神経系の異常は観察されておらず、亜慢性、慢性毒性試験で脳重量の変化や神経系の病理組織学的所見は見られていない。以上と、現在要求される毒性データがそろっていることから、FQPA SF を 1 とした (通常は 10)。

高濃度の有機リン系農薬に急性、慢性暴露されると頭痛、吐き気、めまい等の有害性を生じ、不安や不穏も目立って見られる。

リスク評価に用いられたエンドポイントはいずれも ChE 阻害。ヒト単回急性経口投与試験及び 28 日間反復経口投与試験の結果から、ChE 阻害に基づく感受性はヒトとラットで変わらないことが示唆されている。

経皮吸収率は、ラットでは 18~42%、ヒト (単回経皮投与) では 5~45% (平均 22%)。カリフォルニア EPA (CalEPA) はヒトでの 2 試験から経皮吸収率を平均 19% と算出している。

<リスク概要>

急性摂食リスクについてはラット急性神経毒性試験における血漿・赤血球(RBC)・脳の ChE 阻害に基づく LOAEL 1 mg/kg/日、UF 300 (種内差の UF 10、種間差の UF 10²、LOAEL 使用による UF 3)、FQPA SF 1 を用いて aPAD を 0.0033 mg/kg/日と算出。急性摂食暴露リスクは全集団で懸念レベルを下回った (一般人口集団の暴露レベルは 43 %aPAD、最も暴露される集団 (1 歳未満の乳児、1~6 歳児) の暴露レベルは各々 83、80 %aPAD)。なお、1999 年 5 月の評価では 1~6 歳児で懸念されたリスクが今回の評価で見られなくなったのは、りんごへの単回使用の PDP 残留データを含めて暴露評価したことによる。

慢性摂食リスクについてはイヌ 1 年間慢性毒性試験における RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.149 mg/kg/日に基づき、UF 100 (種内差の UF 10、種間差の UF 10³)、FQPA SF 1 を用いて cPAD を 0.00149 mg/kg/日と算出。慢性摂食暴露リスクは全集団で懸念レベルを下回った (一般人口集団の暴露レベルは 13 %cPAD、最も暴露される集団 (1 歳未満の非哺乳児、1~6 歳児) の暴露レベルは各々 54、33 %cPAD)。

急性飲水リスクについては、aPAD 0.003 mg/kg/日と各亜集団の摂食暴露量から算出した許容飲水暴露量に、各亜集団について仮定した体重、一日飲水量を適用し、各々の DWLOC を算出。暴露量は、地下水についてはクルミに最大投与量を投与した場合の濃度を SCI-GROW モデルで計算 (0.40 ppb)、表層水についてはももに典型的な投与量を投与した場合の濃度を PRZM-EXAMS モデルで計算 (16 ppb) した。1 歳未満の乳児、及び子供でのみ、表層水濃度が DWLOC を上回ったが (乳児では 3 倍)、表層水濃度の算出に用いたももへの投与は、本評価において労働者と生態へのリスクがあるため再登録不適格としており、継続される用途の中で典型的な投与における EEC が高いさくらんぼ、りんごの表層水濃度は各々、5.1、4.6 ppb で DWLOC を僅かに上回るのみである。これらは、気中散布禁止を含むリスク削減策が追加実行されれば、DWLOC を下回ると推測されるため、これらを含む全継続用途での表層水からの飲水リスク懸念はないであろう (地下水からの飲水リスク懸念もなし)。

慢性飲水リスクについては、急性飲水リスクと同様の方法で算出 (但し aPAD の代わりに cPAD 使用) した各亜集団の DWLOC を上回る地下水 EEC は無く、地下水の飲水暴露リスクの懸念はない。表層水 EEC は 1 歳未満の非哺乳児で DWLOC と同じ値であり、リスクが懸念されるかもし

² ヒトの感受性はラットに比べて高くないことを示唆する 1998 年のヒト急性経口投与試験データを評価に含めた場合、種間差の UF 10 は削除され、総 UF は 30 となる。

³ ヒト 28 日間反復経口投与試験で ChE 阻害が見られなかった (その他の影響は調べられていない) とのデータを用いても、ラット一世代・二世代生殖発生毒性試験において成獣に ChE 阻害が見られる用量で仔動物への影響 (死亡率) が認められ、ヒトが慢性摂食暴露された場合に ChE 阻害以外の影響を生じる可能性があるため、種間差の UF 10 は除外されない。

れないが、azinphos-methyl の物理化学的特性に基づくと、慢性的に暴露されるほど表層水や地下水に長く残留するとは考えられない。

食事及び飲料水からの複合暴露リスクは急性、慢性ともに懸念なし。

労働者については、農業地域で azinphos-methyl を混合、投入、散布する労働者のリスクが懸念される。たとえ閉鎖系の混合・投入システムや散布装置、あらゆる個人保護具を用いて暴露量を減らしたとしても、MOE < 100 をかなり下回る。

生態リスクについて、azinphos-methyl は淡水、海水の魚類や無脊椎動物への毒性が非常に高く、もし十分な流量の水域に混入した場合は水生生物を死亡させ、生殖影響を生じる可能性がある。また、直接的な噴霧、漂流、表層への残留により、鳥類、哺乳類、蜂が暴露され、リスクを生じる可能性がある。

食品安全委員会での評価の有無

①食品安全委員会での評価の有無： 有り

②ADI(直近)： 0.0014 mg/kg/日

③評価結果通知日(直近)： 2009年5月28日

備考

EUにおける理事会指令 91/414/EEC Annex I 非収載物質だが、本物質に係る評価書を入手できないため、EUにおけるリスク評価結果については詳細不明。

		文書 No.	評-3	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	—	○	—	管-4
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance benfuracarb. ¹ (活性成分 benfuracarb の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2006年7月28日			
農薬名	benfuracarb	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>ベルギーがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年8月2日にEFSAに評価報告書draft版(DAR)を提出した。EFSAは2004年8月17日にピアレビューを開始し、2005年3月7日の会議で追加データが必要なことが合意された。関係国代表による会議が2006年6月8日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>吸入暴露による急性毒性は強く、急性経口毒性は中等度、急性経皮毒性は低い。刺激性(皮膚、眼)、皮膚感作性なし。</p> <p>変異原性、遺伝毒性なし(<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> の試験ともに陰性)。</p> <p>ラット、マウスを用いた長期暴露試験で発がん性の証拠は得られていない。</p> <p>雄の授精能減少、仔体重の減少、生存仔数の減少(二世代目が完全に絶えるほど)等の生殖影響あり。ECBは生殖毒性分類 Cat.3, R62と結論したが、投票は未実施で、同意は得られていない。</p> <p>ニワトリを用いた試験で遅発神経毒性なし。ラット28日間神経毒性試験ではAChE阻害に関連した毒性症状が見られたが、神経系の組織病理学的所見はなし。</p> <p>重要な(critical)影響はChE活性阻害。</p> <p>benfuracarbは急速かつほぼ完全に吸収される。広範囲に分布し、排泄器官、副腎で高濃度。蓄積性なし。排泄率は高い(7日以内にほぼ100%)。</p> <p>主な代謝物はcarbofuranで、benfuracarbより毒性が強い。消費者暴露、リスク評価で検討される残留物は、benfuracarb、carbofuran、3-OH-carbofuran。</p> <p>土壌中で急速に分解される。</p> <p><リスク評価></p> <p>◇リスク評価における留意事項:</p> <p>本報告における結論は、申請された殺虫剤としての代表的な用途(アブラナ科野菜を栽培している土壌(植え付け前)中への混入; 土壌や葉の害虫制御のため)のみに基づくものであり、他の用途は考慮されていない。</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/89r.htm> から入手可能。

不足データがあるため、暫定的な評価である。

◇消費者リスク:

消費者暴露及びリスクの評価は benfuracarb についての評価、carbofuran と 3-OH-carbofuran の合計についての評価を分けて実施。

リスク評価において、地下水の飲水による carbofuran 摂取の可能性は考慮されていない。

・慢性暴露: WHO/FAO GEMS/Food の欧州の食事やドイツの食事摂取量、英国 PSD 消費者暴露モデルに基づき、なばな類について暫定的に提案されている MRL を用いて推算した benfuracarb の食事からの摂取量は、ADI の 5%未満であった。また、benfuracarb 代謝物の carbofuran と 3-OH-carbofuran の食事からの摂取量は、carbofuran の暫定的な ADI 0.001 mg/kg/日の 7~65%であった。

ADI = 0.01 mg/kg/日; イヌ 13 週間混餌投与試験における NOAEL、及びラット二世代生殖発生毒性試験における生殖影響(雄の授精能減少等)及び母動物の体重減少に基づく NOAEL = 1.2 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

・急性暴露: 成人及び幼児の消費量及び英国 PSD モデルに基づき、カリフラワーとブロッコリーの変動係数を 3 とした場合、benfuracarb について ARfD を超える暴露は見られなかった。carbofuran と 3-OH-carbofuran については、メキャベツやブロッコリーでは ARfD を超える暴露は見られなかったが、カリフラワーとキャベツでは ARfD を超える暴露が見られた(カリフラワー; 成人で ARfD の 150%、幼児で 199%、キャベツ; 幼児のみ ARfD の 107%)。これは主に、residue trial で用いられた分析方法の感度の限界によると思われる。

成人、幼児について carbofuran 残留による急性暴露の暫定リスク懸念あり。

ARfD = 0.02 mg/kg/日; ラット 28 日間神経毒性試験における脳 AChE 活性阻害に基づく NOAEL = 1.81 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

◇作業員暴露

個人保護具及び呼吸保護具を着用した場合、米国 PHED モデルを用いた作業員推定暴露量は AOEL 以下(86%)である。

AOEL = 0.01 mg/kg/日; イヌ亜慢性毒性 3 試験における神経影響等に基づきベルギーが提案した総 NOAEL = 1 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

生態リスク:

排水からの表層水 PEC に基づくリスク評価では、複数のシナリオで魚類及び水生無脊椎動物への急性、慢性リスクが高かった。キャベツの残留物に蜂が暴露されるリスクは低いと評価された。地中に住む節足動物や土壌の非特定微生物等ほぼ全ての生物種のデータが生態リスク評価に必要。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無: 無し

備考

2009年2月18日に更新版の評価書”Conclusion on pesticide peer review; Peer review of the pesticide risk assessment of active substance benfuracarb”が公表されているが、ADI、ARfD、AOEL はいずれも本評価書と同様である。

		文書 No.	評-4	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	評-5	管-5	管-6
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Cadusafos. ¹ (cadusafos の再登録適格決定)			
発行年	2006 年 7 月 31 日			
農薬名	cadusafos	農薬の系統	有機リン系	
背 景				
<p>米国では cadusafos は登録されていないが、バナナにインポートトレランス (0.01 ppm) が設定されている。米国では 1996 年に食品品質保護法 (FQPA) が成立したことを受けて tolerance の再評価が開始され、cadusafos については 1998 年 9 月に予備的リスク評価が、1999 年 7 月にその改定版が公表された²。また、2000 年 6 月には”Report on FQPA Tolerance Reassessment Progress and Interim Risk Management Decision; Cadusafos”が公表され、2006 年 7 月、有機リン系農薬についての累積リスク評価の終了に伴い、暫定版であったこの文書が正式版となり、RED として公表された。</p>				
概 要				
<p><有害性> 本文書に有害性に関する記載はない。 ヒトで ChE 阻害を生じ得る。神経系を過剰に刺激して吐き気、めまい、錯乱を生じ、非常に高用量では呼吸麻痺、死亡を引き起こす可能性がある³。</p>				
<p><リスク評価> cadusafos については一つの品目についてのインポートトレランスのみが設けられており、米国内での登録はないので、食物を介した摂食リスクのみを評価した。 急性摂食リスクの参照値として、イヌの 14 日間経口毒性試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.02 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3 (ニワトリを用いた遅延神経毒性試験では有害影響が見られなかったが、ラットの急性、亜慢性神経毒性試験が実施されていないため) から aPAD を 0.00007 mg/kg/日と算出した。残留試験において、バナナパルプへの cadusafos 残留量は検出限界 (LOD; 0.001 ppm) 以下であったため、急性摂食リスク評価については残留量を 0.001 ppm (LOD)、消費量の分布を検討し、100%の作物に農薬が使用されたと仮定して、食事暴露評価モデル (DEEM) を用いて暴露評価を行なった。平均的な米国の集団、1 歳未満の乳児、1~6 歳児の暴露量 (99.9%タイル値) はそれぞれ、21 %aPAD、31 %aPAD、39 %aPAD であった。以上より、急性摂食リスク懸念はない。</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDs/cadusafos_red.pdf より入手可能。

² “Organophosphate Pesticide: Cadusafos; Availability of Revised Risk Assessment and Public Participation on Risk Management.”。1999 年 7 月 7 日の FR Vol.64, No.129 (P.36683) /Notices で入手可能である旨、公告された。文書そのものは、2007 年にウェブでの公開が終了した。

³ 2006 年 6 月発行の”Cadusafos Facts”から抜粋。

慢性摂食リスクの参照値として、イヌの 1 年間混餌投与試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.001 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3 から cPAD を 0.000003 mg/kg/日と算出した。慢性摂食リスク評価については残留量を 0.0005 ppm (LOD/2)、平均的な消費量、作物の 10～15%に農薬が使用されたと仮定して DEEM を用いて暴露評価を行なった。全ての人口集団の暴露量(99.9%タイル値)は 5 %cPAD 未満で、1 歳未満の乳児、1～6 歳児の暴露量はそれぞれ、4 %cPAD、2 %cPAD であった。以上より、慢性摂食リスク懸念はない。

国内で使用されていないため、複合暴露リスク評価は実施しなかったが、急性、慢性摂食リスク評価結果から、暴露量は許容可能なレベルにあることが示唆される。

食品安全委員会での評価の有無

- ①食品安全委員会での評価の有無： 有り
- ②ADI(直近)： 0.00025 mg/kg/日
- ③評価結果通知日(直近)： 2008 年 7 月 3 日

備考

cadusafos の有害性情報は 1998 年 12 月 17 日に公表された”HED Risk Assessment”に収録されているが、この文書は現在、ウェブ上には公開されていないため入手できず。

		文書 No.	評-5	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-4	○	管-5	管-6
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance; cadusafos. ¹ (活性成分 cadusafos の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2006年5月31日			
農薬名	cadusafos	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>cadusafos は第2段階で評価される 52 物質の一つである。</p> <p>製剤はキプロス、フランス、ギリシャ、スペインで登録されており、ジャガイモ、バナナの土壌害虫防除に使用されてきた。</p> <p>ギリシャが作成した DAR の加盟国及び EFSA によるピアレビューが 2004 年 8 月 4 日に開始され、2005 年 2 月 9 日の会議で追加データが必要なことが合意された。関係国代表による会議が 2006 年 2 月 9 日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>急性経口毒性は高く(ラット LD₅₀ は 30.1 mg/kg、マウス LD₅₀ は 68 mg/kg)、吸入及び経皮暴露による急性毒性は極めて高い(ラット吸入 LC₅₀ は 0.026 mg/L、ウサギ経皮 LD₅₀ は 10.7 mg/kg)。</p> <p>主な影響は ChE 阻害。</p> <p>皮膚刺激性はなく、皮膚感作性もない。眼刺激性はデータが不十分であり(死亡のため試験を完遂できず)評価できない。</p> <p>ラット、マウス、イヌを用いた短期試験では経口投与後 AChE 活性の低下がみられた。ラット 90 日間試験における NOAEL は赤血球(RBC)の AChE 阻害及び腎重量変化に基づき 0.067 mg/kg/日であった。短期吸入毒性試験はないが、吸入暴露による急性毒性は極めて強く、揮発性が蒸気圧より高いため、短期吸入暴露試験が要求される。</p> <p>一連の <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験より、遺伝毒性はないと結論された。</p> <p>げっ歯類での発がん性/慢性毒性試験では脳の AChE に影響は見られなかったが、血漿及び RBC の AChE 阻害が常に観察された。ラットの NOAEL は RBC の AChE 阻害に基づき雄で 0.045 mg/kg/日、雌で 0.056 mg/kg/日であった。マウス雄では腎の壊死性動脈炎、雌では RBC の AChE 阻害、副腎皮質萎縮、十二指腸非絨毛性粘膜肥大等が見られ、雄マウスでは腫瘍も見られたが、統計的に有意でなく、用量相関性もなかった。cadusafos は発がん性はないと考えられる。</p> <p>ラットの 2 世代繁殖試験では、生殖や受精に影響は見られなかったが、親動物では体重減少及び血漿・RBC の AChE 活性が見られた。ラットの催奇形性試験では高用量で強い母動物毒性と胚への影響(胎仔体重減少、剣状骨の欠如を含む骨化遅延)がみられ、中用量(6 mg/kg/日)で</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/68r.htm> から入手可能。

母動物へのコリン作動性臨床症状なしに胚への影響(剣状骨(xiphoid bone)の欠如)が見られたが、母動物の AChE が測定されておらず、剣状骨変異の背景データがないことから、有害影響とは見なされなかった。ウサギの催奇形性試験では催奇形性は認められず、母動物及び発生に関する NOAEL が、コリン性作動性の臨床症状及び初期胚吸収増加による生存胎仔数減少に基づき 0.3 mg/kg/日とされた。ラット、ウサギともに母動物毒性がない用量での催奇形性なし。

ニワトリで遅発神経障害は見られなかった。ラットの急性、亜慢性神経毒性試験では臨床症状及び AChE 阻害が見られ、NOAEL は 0.03 mg/kg/日であったが、用量の設定間隔が大きく、この結果から参照用量を求めることはできないとされた。

cadusafos は急速かつ非常によく吸収され、尿、ついで呼気から排出される。蓄積は認められず、体内で高濃度を示すのは肝臓、脂肪、腎臓、肺である。cadusafos は体内でよく代謝され、thio-(sec-butyl)または O-ethyl-基の開裂、酸化、メチル化が起こる。

経口 LD₅₀と経皮 LD₅₀の比較から、吸収率は 100%と考えられる。

cadusafos は土壤中で中程度の残留性を示し、代謝物(10%以下)である methyl-2-butyl sulfone の残留性は低い。しかし、methyl-2-butyl sulfone の土壤中での移動を示唆するデータがあることから、地下水経由の暴露を明らかにするために土壤中での移動に関する情報が必要である。

<リスク評価>

本報告における結論は、殺虫剤や線虫駆除剤としての代表的な用途(バナナ、ジャガイモの線虫や土壌の様々な虫を制御するための噴霧器、細流灌漑システムを用いた 6 kg cadusafos/ha までの使用)に関する評価に基づくもの。ジャガイモについては、農薬使用後の土壌の混和がなされる。ピアレビューの過程で、notifier はバナナのみへの使用(ジャガイモへの使用取り下げ)を表明している。

・ADI: 0.0004 mg/kg/日(ラット 2 年間試験における RBC の AChE 阻害に基づく NOAEL 0.045~0.056 mg/kg/日に SF 100 を適用)。

現段階ではバナナに関する情報やジャガイモ、バナナの残留試験データが不足しており、消費者リスクを評価することは難しいが、残留試験データからジャガイモの残留レベルを 0.01 mg/kg とし、WHO の欧州における成人の食事モデルを用いて計算した TMDI は 10 %ADI であった。また、英国及びドイツの乳幼児に関しては、慢性暴露量が 10~30 %ADI の範囲にあることが示唆された。ただし、これらの大雑把な計算は、ジャガイモのみについて計算したものであることに留意。

・ARfD: 0.003 mg/kg/日(ウサギ発生毒性試験における初期胚吸収増加に基づく NOAEL 0.3 mg/kg/日に SF 100 を適用)。

急性消費者暴露に関し、ジャガイモの残留レベル 0.01 mg/kg、英国における消費データに基づき計算した短期推定摂取量(バナナへの農薬使用は考慮されず)はよちよち歩きの児について約 30 %ARfD であった。

現時点で消費者暴露及び実際のヒト健康リスクに関する明確な結論を導くことはできない。

・AOEL: 0.0007 mg/kg/日 (ラット 90 日間試験における RBC の AChE 阻害及び腎重量変化に基づく NOAEL 0.067 mg/kg/日に SF 100 を適用)。

マイクロカプセル製剤を希釈して 1 ha/日、6 kg 活性成分/ha でバナナに自動細流灌漑を行う際の作業員暴露は AOEL より低い(使用されたモデルは必ずしもこの事例に適切ではない)。細流灌漑により農薬を使用した場合、労働者及び第三者(bystander)の暴露は非常に低いと推定される。

食虫鳥類への長期リスクが確認された。現時点ではバナナへの使用による鳥類、哺乳類へのリスクは不明。cadusafos は魚類及び水生生物への毒性が極めて高いが、Tenerife のバナナ農園での使用については、表層水の汚染が無視できるレベルであるため、水生生物へのリスクは低

い。ミツバチに対する毒性は高いが土壌に使用されるためリスクは低い。バナナへの使用に関して *Aleochara bilineata* (甲虫) に対する毒性試験を提出すべきである。バナナ農園での使用 (細流灌漑) では農場外での暴露は予期されない。ミズに対しては高い急性、長期リスクが確認された。非特定植物へのリスクは低い。土壌微生物や下水処理への影響は低い。

<その他>

リスクを管理するため、作業者は農薬の混合及び投入作業中、手袋を使用する。
現段階では、残留データが不十分であるため、MRL を提案できない。
残留試験等のデータ要求あり。

食品安全委員会での評価の有無

- ① 食品安全委員会での評価の有無： 有り
- ② ADI (直近)： 0.00025 mg/kg/日
- ③ 評価結果通知日 (直近)： 2008 年 7 月 3 日

備考

届出者は欧州委員会による cadusafos の Annex I 非収載決定 (2007 年 6 月 18 日) 後、追加データを含む再申請を行い、これに基づく再レビューが行われた。その結果が EFSA により 2009 年 5 月 21 日に "Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cadusafos." として公表されている (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/262r.htm> から入手可能)。再申請ではバナナ畑への使用率が 4 kg/ha に変更され、新たな代謝試験によりバナナへの残留物は cadusafos のみであることが示された。残留試験の結果及び EFSA モデルによる TMDI の計算から最高慢性摂取量は ADI の 5% 未満、急性リスク評価の結果から急性摂取量は ARfD の 30% 未満とされた。また、バナナの MRL は 0.01 mg/kg とされた。一方、地下水汚染の可能性は依然として不明であり、新たなモデリングが必要とされた。

		文書 No.	評-6	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	評-8	管-7、8	管-9
文書名 (和訳)	Carbaryl IRED Facts (revised 10/22/04). ¹ (Carbaryl の IRED Facts)			
発行年	2004 年 10 月			
農薬名	carbaryl	農薬の系統	カーバメート系	
背 景				
<p>1959 年に綿花への使用で初めて農薬登録された。現在、400 箇所以上での使用が登録され、140 以上の MRL が設定されている。</p> <p>EPA は 2003 年 6 月 30 日に IRED を公表。この IRED の改訂版として本文書を 2004 年 10 月 27 日に公表。この後 60 日間、パブコメを募集する。</p>				
概 要				
<p><有害性></p> <p>主な毒性は ChE 阻害によるもの。carbaryl による ChE 阻害は可逆的で、ラット急性強制経口投与試験における脳の ChE 阻害は 8~48 時間以内に投与前のレベルに回復(投与量が少ない方が回復が早い)。</p> <p>急性経口毒性は比較的高いが、経皮及び吸入暴露による急性毒性は低い。*</p> <p>皮膚、眼への刺激性なし。動物試験での皮膚感作性なし。ただし、ヒトにおける皮膚刺激、皮膚アレルギー反応発現の事例報告あり。*</p> <p>ニワトリでの遅発神経毒性なし。ラット単回急性神経毒性試験、90 日間亜慢性神経毒性試験で血漿・全血・RBC・脳の ChE 阻害、臨床症状が見られたが、構造的な病理組織学的所見は認められなかった。*</p> <p>ラット出生前発達神経毒性試験では、母動物毒性が見られる用量で発生毒性(胎児体重減少、多数の骨の骨化不全の増加)が見られた。仔の感受性の高さは生殖毒性試験において量的に、発達神経毒性において質的に示されている。*</p> <p>発がん性はマウスで血管腫の増加が認められていることに基づき、”likely to be carcinogenic to humans”。</p> <p>変異原性の懸念あり(<i>in vitro</i> 染色体異常あり、<i>in vivo</i> の小核試験と染色体異常試験は陰性、<i>p53</i>⁺マウス試験も陰性、マウス肝臓における DNA 結合試験陰性)。*</p> <p>経口では容易に吸収され、様々な臓器に分布する。*</p> <p>経皮吸収率は 12.7%。</p> <p>主な代謝物は 1-naphthol で、親化合物のような明確な毒性はない(ChE 阻害に基づく判断)。畜産品では carbaryl、5,6-dihydro-5,6-dihydroxy carbaryl、5-methoxy-6-hydroxy carbaryl、1, 5,6-dihydro-5,6-dihydroxy carbaryl 等が見られている。</p> <p>代謝された後にグルクロン酸等と抱合体を形成し、多くは naphthyl sulfate、naphthyl glucuronide となる。*</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/carbaryl_ired.pdf から入手可能。

投与後 24 時間以内に多くが排泄され(86%が尿中、11%が糞便中)、7 日後の組織残留はごく僅かである。*

<リスク概要>

ヒト健康リスクについては、急性、慢性の摂食リスクは最も高濃度暴露される 1~2 歳児でも EPA の懸念レベルを下回る(1~2 歳児の急性摂食暴露レベル(99.9%タイル値)は 93 %aPAD)。マーケットバスケット調査における商品中の残留データを用いた 1~2 歳児の暴露レベルが 86 %aPAD であることから急性摂食リスク懸念はないとの結論が支持される。なお、aPAD は 0.01 mg/kg/日、ラット発達神経毒性試験における FOB 変化の割合増加に基づく NOAEL 1 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF²から算出した。慢性摂食暴露レベルは全グループで 1 %cPAD 未満(cPAD 0.01 mg/kg/日; イヌ慢性毒性試験における雌での血漿・脳 ChE 阻害に基づく LOAEL 3.1 mg/kg/日、UF 300³、FQPA SF 1 から算出)。摂食暴露による生涯発がんリスクの最大値は 2.14×10^{-8} (ユニットリスク 8.75×10^{-4} (mg/kg/日)⁻¹ から算出)で懸念なし。以上より、食物摂取リスク削減対策は必要ない。

スクリーニングレベルモデルに基づき推定した飲水暴露リスクは、地下水についての懸念はないが、表層水についての懸念あり。すなわち、PRZM-EXAMS モデルで推算した EEC(急性暴露; 23~410 ppb、慢性暴露; 1.3~23 ppb)が、急性 DWLOC(1~2 歳児; 7.4 ppb、一般集団; 200 ppb)を超える。しかし、モデル推算 EEC は飲料水濃度の上限値の推定と考えるべきで、実際の暴露量ははるかに低いと推測され、このことは表層水のモニタリングデータの多くが検出限界以下で、最小の DWLOC(7.4 ppb)を超えるものがないことから支持される。また EPA は、従来の飲料水処理により carbaryl による汚染は著しく減少すると推測する。なお、SCI-GROW モデルで推算した地下水 EEC の最大値 0.08 ppb は急性、慢性 DWLOC 未満。

居住リスクについては、住居内で carbaryl 製品を取り扱うヒトのリスク懸念が最大だったため、登録者はノミ対策首輪以外のペットに対する使用全てを自主的に中止する。また登録者は、住居内用途製品中の活性成分の量、包装、製品サイズ等を変更する等の有効と思われるリスク削減策を実施することに合意している。これらのリスク削減策が実行されれば、居住リスクの懸念は無くなるであろう。carbaryl 製品使用後の住居内リスクも懸念されるが、芝生への液体製品の使用、ペットへの液体、粉体製品の使用を中止することで軽減されるであろう。

食物、飲料水、住居内使用を介した複合暴露リスク(リスク削減のために中止された用途を除く)は EPA の許容範囲内。

労働者リスク懸念あり。リスク削減策の実行が必要。

生態リスクはスクリーニングレベルの評価で、陸生生物の RQ は 0.01~51、水生生物の RQ は 0.03~55。リスク削減策の実行が必要。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無: 無し

² 全毒性データを分析し、毒性データがそろっている、リスク評価に用いたエンドポイントが明確、ラット・ウサギの子宮内暴露による発生毒性試験で胎仔の質的・量的な感受性増加が見られていない、発達神経毒性試験における感受性の懸念は低い等から 1 を適用。cPAD 算出における FQPA SF についても同様。

³ 種間差の UF 10、種内差の UF 10 に LOAEL 使用の UF 3 を追加して 300 とした。

備考

有害性については、2002年7月30日公表の”Carbaryl: Revised HED Risk Assessment”に多く記載されているため、この文書も確認し、有用な情報を抜き出した。このHEDから抜粋した情報については、抄録本文中に*をつけて区別している。

2007年9月24日にREDが公表され、本 IRED で用いられた評価のエンドポイントや手法が変更されているため、別の抄録としてまとめた。

		文書 No.	評-7	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	○	評-8	管-7、8	管-9
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision(RED) for Carbaryl. ¹ (Carbayl の再登録適格決定(RED))			
発行年	2007年9月24日			
農薬名	carbaryl	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>EPAは2003年6月30日に IRED を公表し、その改訂版を2004年10月27日に公表。その後60日間、パブコメを募集した。その期間中に NRDC と Washington Toxics Coalition から、全用途の使用禁止と全残留基準値取消しに係る請願が出されたため、請願を受領した旨を各々、2005年3月30日、2006年10月13日²に官報で公表。</p> <p>2005年3月10日には住居の芝への液体 carbaryl の散布中止が指令された(散布後の幼児のリスクを減らすため)。また、2005年3月に EPA からデータ要求(DCIs)が出されたのに対し、登録者の多くはラベルの改訂や新たな試験の実施よりも自主的な使用中止を選択し、IRED 公表時(2003年6月)に登録されていた製品の2/3がこの過程で中止された。その後、EPAは2006年6月29日に残120の残留基準値の再評価をする旨を Web 上で公表した。</p> <p>2006年11月に EPA は ChE 阻害の感受性をラット成獣と仔で比較した試験データを受け取り、これに基づく FQPA SF の変更を決めた。また、DCIs に応じて集められた新しい試験データ、新しい評価手法、その他の新しい情報等を加えて、carbaryl のヒト健康リスク評価を改訂することとし、本 RED としてまとめた。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>主な毒性は ChE 阻害によるもの。carbaryl による ChE 阻害は可逆的で、ラット急性強制経口投与試験における脳の ChE 阻害は8~48時間以内に投与前のレベルに回復(投与量が少ない方が回復が早い)。</p> <p>急性経口毒性は比較的高いが、経皮及び吸入暴露による急性毒性は低い。[*]</p> <p>皮膚、眼への刺激性なし。動物試験での皮膚感作性なし。ただし、ヒトにおける皮膚刺激、皮膚アレルギー反応発現の事例報告あり。[*]</p> <p>ニワトリでの遅発神経毒性なし。ラット単回急性神経毒性試験、90日間亜慢性神経毒性試験で血漿・全血・RBC・脳の ChE 阻害、臨床症状が見られたが、構造的な病理組織学的所見は認められなかった。[*]</p> <p>ラット出生前発達神経毒性試験では、母動物毒性が見られる用量で発生毒性(胎児体重減少、多数の骨の骨化不全の増加)が見られた。仔の感受性の高さは生殖毒性試験において量的に、発達神経毒性において質的に示されている。[*]</p> <p>発がん性はマウスで血管腫の増加が認められていることに基づき、”likely to be carcinogenic</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/carbaryl_red.pdf から入手可能。

² 本調査事業においてリスク管理措置の抄録作成済み。

to humans”。

変異原性の懸念あり(*in vitro* 染色体異常あり、*n vivo* の小核試験と染色体異常試験は陰性、*p53*⁺マウス試験も陰性、マウス肝臓における DNA 結合試験陰性)。^{*}

経口では容易に吸収され、様々な臓器に分布する。^{*}

経皮吸収率は 12.7%。

主な代謝物は 1-naphthol で、親化合物のような明確な毒性はない(ChE 阻害に基づく判断)。畜産品では carbaryl、5,6-dihydro-5,6-dihydroxy carbaryl、5-methoxy-6-hydroxy carbaryl、1, 5,6-dihydro-5,6-dihydroxy carbaryl 等が見られている。

代謝された後にグルクロン酸等と抱合体を形成し、多くは naphthyl sulfate、naphthyl glucuronide となる。^{*}

投与後 24 時間以内に多くが排泄され(86%が尿中、11%が糞便中)、7 日後の組織残留はごく僅かである。^{*}

<リスク概要>

◇IRED(2003 年)からの変更点:

IRED で評価に用いられた血漿・RBC・脳 ChE 阻害、及び関連症状(振戦等)の代わりに、脳 ChE 阻害をエンドポイントとして用いる。変更理由は、脳 ChE 阻害が RBC や血漿 ChE 阻害よりも感受性が高いエンドポイントであり、標的臓器毒性を直接的に測るものであるため。

評価手法については、IRED で用いられた NOAEL 法に代え、BMDS 法における BMDL₁₀ を POD として用いる。変更理由は、BMDS 法における POD 選択の方がより正確であるため。

脳 ChE 阻害の感受性が 11 日齢仔動物で成獣の 1.8 倍であったことから、IRED における FQPA SF 1 を経皮暴露評価については 1.8 に変更したが、経口、吸入暴露評価の FQPA SF については、感受性の高い 11 日齢仔のエンドポイントを用いていることに基づき、FQPA SF を 1 のままとした。

IRED においては長期暴露による影響についても評価したが、carbaryl の毒性として懸念される ChE 阻害は急速(24 時間以内)に回復するため、長期暴露に係るリスク評価は実施しなかった。発がんリスク評価についてはエンドポイントの変更もなく、IRED の記載と同様のため、この RED においては取り上げていない。

経皮暴露シナリオにおける経皮透過に関する係数を、IRED の 12.3%から、×2.8(*in vitro* ラット皮膚透過試験結果に基づく)に変更した。

◇リスク評価:

急性摂食リスクについては、ラット ChE 阻害感受性比較試験における 11 日齢仔ラットの脳 ChE 阻害に基づく BMDL₁₀ 1.1 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から算出した aPAD 0.01 mg/kg/日を上回る暴露は最も感受性の高い集団(1~2 歳児)でも見られなかった(一般集団; 29 %aPAD、1~2 歳児; 60 %aPAD)。

農薬使用後の居住リスクの懸念なし(3 歳児については、芝への粒子状農薬散布後の水まきに関するラベル表示、及びスクリーニングレベルの暴露シナリオが保守的であることを考慮して)。

食物及び飲料水を介した急性複合暴露リスクは感受性の高い集団においても EPA の懸念レベル以下(1~2 歳児; 61~66 %aPAD、1 歳未満の乳児; 40~85 %aPAD)。子供における食物及び飲料水を介した摂食と居住の複合暴露リスクは懸念なし(家庭内果樹園で働く 10~12 歳児; ARI = 5、ノミ避け首輪をつけたペットと遊ぶ、あるいは農薬散布された芝生の上で遊ぶ 1~2 歳児; ARI = 0.9~1.5)。大人における食物と飲料水を介した摂食、居住の複合暴露リスクも懸念なし(MOE が 510~840)。

職業暴露リスクについては、現在改訂作業中。

また、全用途の使用中止、全残留基準値の使用禁止の請願への対応も準備中。

<リスク管理措置等、その他>

この RED 及び 2004 年 10 月の IRED に記載されたリスク削減策(現時点で、芝への粒子状農薬散布後の水まきに関するラベル表示が必要)が実行され、それらのリスク削減策を反映するように製品のラベル表示が改訂されるならば、再登録適格と判断。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無：無し

備考

有害性については、2002年7月30日公表の”Carbaryl: Revised HED Risk Assessment”に多く記載されているため、この文書も確認し、有用な情報を抜き出した。このHEDから抜粋した情報については、抄録本文中に*をつけて区別している。

2004 年 10 月に IRED が公表されている(本調査事業において抄録作成済み)。

2008 年 8 月に RED 改訂版が公表されているが、改訂された職業暴露リスク評価のみの記載なので、引用せず。

		文書 No.	評-8	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-6、7	○	管-7、8	管-9
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbaryl. ¹ (活性成分 carbaryl の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2006年5月12日(7月10日の改訂あり)			
農薬名	carbaryl	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>スペインがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年4月29日にEFSAに評価報告書 draft版 (DAR)を提出した。EFSAは2004年9月3日にピアレビューを開始し、2005年3月7日の会議で追加データが必要なことが合意された。関係国代表による会議が2006年4月7日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性> 経口、吸入暴露による急性毒性物質(急性経皮毒性は低い)。 刺激性(皮膚、眼)、皮膚感作性なし。 生殖発生毒性なし。 証拠の重み付けから <i>in vivo</i> 遺伝毒性物質ではないと推測される。 短期・長期試験における重要な(critical)影響はChE活性阻害。ラット及びマウスの2年間摂餌試験でRBCと脳のChE阻害が見られ、NOAELはラットで10 mg/kg/日、マウスで15 mg/kg/日相当。ChE阻害や神経毒性症状の重篤度、頻度は用量に相関し、時間の経過とともに減少する。発達神経毒性の兆候は見られていない。 マウス、ラットで発がん性が認められている。雄ラットで甲状腺濾胞腺腫・癌及び腎癌、雌ラットで肝細胞の腺腫、雌雄ラットで膀胱の腺腫・癌が、マウス(2年間摂餌試験)では肝臓や脾臓における血管腫瘍、雄で尿管腺腫・癌、肝細胞の腺腫・癌が見られた。 carbarylは急速に吸収され、24時間以内に91.5%が尿中排泄される。広範囲に分布し、投与7日後に腎臓で最高濃度となる。蓄積性なし。ほとんどが主に3経路(加水分解により dihydrodihydroxycarbarylに代謝され、グルクロニド抱合される経路、加水分解されて 1-naphtholを生じて抱合される経路、N-methyl部分が酸化(アルキル酸化)される経路)で代謝される。carbarylの代謝物は4-hydroxycarbaryl、5-hydroxycarbaryl。これら代謝物の短期毒性は親化合物より低いが、ChE活性阻害は同等あるいはそれ以上。</p>				
<p><リスク概要> ◇リスク評価における留意事項: 本報告における結論は、申請された植物成長調整剤としての代表的な用途(トラクター搭載果</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/80r.htm> より入手可能。

樹用噴霧器によるりんごの木への 0.9 kg/ha の使用)に関する評価に基づくもので、殺虫剤等の他の用途は考慮されていない。

◇消費者リスク:

代謝物による暴露は本評価において考慮されておらず、親化合物のみの評価である。

・慢性暴露: 欧州の典型的な食事を摂る成人、英国の食事を摂る乳児、幼児、小児、成人、スペインの食事を摂る成人、ドイツの食事を摂る 4~6 歳の少女における暴露パターンについて各々、%ADI を算出した結果、最も暴露量が高かった英国の食事を摂る幼児でも 6%であり、どの集団における暴露量も ADI を遥かに下回っていた。

ADI = 0.0075 mg/kg/日; マウス発がん性試験における血管腫瘍に基づく LOAEL = 15 mg/kg/日、SF = 2000(発がん性の SF、LOAEL 使用の SF を追加)から算出。

・急性暴露: 英国、フランス、オランダの食事を摂る乳児、幼児、小児、成人等の様々な集団について各々、%ARfD を算出した結果、英国の食事を摂る乳児の短期摂取量は 36%、幼児では 49%であった。従い、これらの亜集団においては親化合物(carbaryl)のみへの暴露が ARfD の 50%近いため、代謝物の寄与により総暴露量が ARfD を超える可能性を排除できない。

ARfD = 0.01 mg/kg/日; ラット強制経口投与による 13 週間神経毒性試験における ChE 阻害に基づく NOAEL = 1 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

◇作業員リスク:

混合時に手袋、散布時にフード、バイザー、つなぎの作業服、丈夫な履物等の個人保護具を着用した場合、ドイツモデルを用いた作業員推定暴露量は AOEL 以下である。

AOEL = 0.01 mg/kg/日; ラット強制経口投与による 13 週間神経毒性試験における ChE 阻害に基づく NOAEL = 1 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

その他、生態リスクとしては食虫鳥類等へのリスクが挙げられている。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無: 無し

備考

		文書 No.	評-9	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	評-10	管-10、11、12、13	管-14
文書名 (和訳)	Interim Reregistration Eligibility Decision; Carbofuran. ¹ (carbofuran の暫定再登録適格決定)			
発行年	2006年8月3日			
農薬名	carbofuran	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>1969年に初めて農薬登録された。</p> <p>1991年にEPAと登録者とは、1994年以降、粒状のcarbofuranの使用を制限すること(年間使用量と使用作物)に合意。現在、粒状のcarbofuranは採種用ホウレン草、マツの苗、バナナ(ハワイのみ)、ウリ科植物に対してのみ使用許可。</p> <p>1990年代後半に登録者は飲料水、生態に関し懸念されるリスクを減じるため、いくつかのラベル改訂を実施し(アルファルファ、綿花、とうもろこし、ジャガイモ、大豆、サトウキビ、ひまわりへの使用率と回数削減を含む)、地下水濃度を下げるとともに土壌への使用もいくつか制限された。</p> <p>FIFRA Section 3 下での登録は technical が 1 用途、manufacturing が 2 用途、最終製品 6 用途であり、FIFRA Section 24(c) 下で 77 活性物質が Special Local Need 登録されている。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口及び吸入暴露による急性毒性は高く、毒性カテゴリー I に該当。経皮暴露による急性毒性は毒性カテゴリー III に該当。</p> <p>皮膚刺激性は一次刺激スコアが 0.25 で毒性カテゴリー IV に該当。眼刺激性は最小限で毒性カテゴリー III に該当。</p> <p>皮膚感作性はなし。</p> <p>重要な影響(critical effect)は ChE 阻害であるが、carbofuran による ChE 阻害は急速に回復する。</p> <p>ラット、ウサギの発達毒性試験において発生中の胎児の感受性増加は質的にも量的にも見られなかった。ラット多世代繁殖試験において、親動物毒性は体重増加抑制のみであるのに対し、仔動物で出生時～4日齢の間に生存率低下が見られ、仔動物における質的な感受性増加が示された。ラット発達神経毒性試験においても、親動物では体重増加抑制のみが見られた用量で、仔動物に死亡率増加と生存率低下、胎仔体重減少が見られ、質的な感受性増加が示された。</p> <p>変異原性は無いようである。</p> <p>ラット及びマウスを用いた発がん性試験は陰性であり、これに基づき、ヒト発がん性は”not likely”に分類される。</p> <p>代謝されると主に 3 つのフェノール系カーバメート代謝物(毒性学的意義はないと推測される)と 3-OH carbofuran(親化合物と同等の毒性を持つと考えられる)になる。</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/carbofuran_ired.pdf から入手可能。

<リスク概要>

急性摂食暴露の参照値は、ラット成獣と 11 日齢の仔ラットを用いた ChE 比較試験における 11 日齢雄仔ラットの脳 ChE 阻害に基づく BMDL₁₀ 0.03 mg/kg/日、UF 100(種間差 10、種内差 10)、FQPA SF 5(ラット ChE 比較試験において測定されたのは脳の ChE のみであるが、成獣では RBC の ChE 阻害の方が感受性が高い(脳の 5 倍)指標であり、仔動物においても同様に RBC の ChE 阻害は脳の 5 倍と仮定されることに基づく)から aPAD を 0.00006 mg/kg/日と算出した。米国の全集団における食物を介した carbofuran 及び 3-OH carbofuran の急性摂食暴露(99.9%タイル値)は懸念レベルを超過した(急性摂食暴露は米国一般集団において 260 %aPAD、最も高暴露の 1~2 歳児において 490 %aPAD)。

食物、飲料水を介した慢性摂食暴露の参照値については、carbofuran による ChE 阻害が 24 時間以内に回復するため、急性暴露の参照値によりカバーできる(急性暴露と一連の流れ)と考え、算出しなかった。

表層水の環境飲料水 carbofuran 濃度は、PRZM-EXAMS モデルを用い、0.11~75 ppb と推定された。地下水の環境飲料水 carbofuran 濃度は、メリーランド州の前向き地下水モニタリング試験(1981~1983 年)を用い、1.4~110 ppb と推定された。

carbofuran に食物を介して暴露されず、全ての摂食暴露が飲料水を介したものと仮定した場合、毎日の飲水に基づく DWLOC は、乳幼児及び子供について 0.6 ppb、米国一般集団について 2.1 ppb であり、単回の飲水に基づく DWLOC は、乳幼児及び子供について 2.6 ppb、大人について 18 ppb であった。以上より、たとえ全ての摂食暴露が単回飲水を介したものだとしても、子供、大人ともに急性暴露リスク懸念がある。carbofuran を使用する作物、地域の違いにより環境飲料水濃度が低いシナリオでは、大人の摂食暴露(全暴露が飲料水を介する)はリスクが懸念されないかもしれない。

carbofuran は住居用途やその他の非職業用途の登録がないため、居住リスクについては評価しない。

職業暴露リスクについては、ラット成獣雄の RBC の ChE 阻害に基づく BMDL₁₀ 0.01 mg/kg/日、UF 100、皮膚吸収率 6%を用いて推定。職業取扱者の短期リスクは工学的制御を用いたとしても、ほとんどの場合で懸念レベルを超過した。一方、リュックサック型噴霧器により液体製剤を混合/投入/散布する労働者の MOE 等は基本的な防御や個人保護具使用により 100 を超え、リスク懸念レベルを下回った。また、現在ラベル表示されている REI は、carbofuran の急性毒性に基づき、とうもろこし、ひまわり、ソルガムの葉に carbofuran を使用する場合は 14 日間、それ以外の場合は 48 時間とされているが、これらの REI を用いた場合の農薬使用後の職業リスクはほとんどの場合、懸念レベルであった(ひまわり、ソルガムを除く)。

生態リスクについては、粒剤による鳥類へのリスクについて以前に対応をとっているが、粒剤は未だ鳥類への急性リスクがあると EPA は考えている。哺乳類への急性及び長期リスク、鳥類への長期リスク、魚類、水生無脊椎動物へのリスクがある。非特定生物に対する強いリスクの可能性がある。carbofuran の誤用によりキツネ、コヨーテ、狼、熊等の捕食者の中毒がしばしばみられ、また、意図的な畏が依然として懸念される。

<その他>

carbofuran を含む全ての製品は再登録に適格ではないと結論する。

リスク管理措置については、同日の EPA によるニュースに関するリスク管理措置の抄録を参照。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無: 無し

備考

同日に EPA から出されたニュースについて、本調査事業においてリスク管理措置の抄録を作成している。

		文書 No.	評-10	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-9	○	管-10、11、12、13	管-14
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbofuran. ¹ (活性成分 carbofuran の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2006年7月28日			
農薬名	carbofuran	農薬の系統	カーバメート系	
背景 ベルギーがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年8月3日にEFSAに評価報告書draft版(DAR)を提出した。EFSAは2004年8月17日にピアレビューを開始し、2005年5月18日の会議で追加データが必要なが合意された。関係国代表による会議が2006年6月8日に開催され、本報告書記載の結論が出された。				
概要 <有害性> 経口、吸入暴露による急性毒性は非常に強く、急性経皮毒性は中等度。 刺激性(皮膚、眼)、皮膚感作性なし。 <i>in vitro</i> 遺伝毒性陽性、 <i>in vivo</i> 遺伝毒性陰性。 発がん性なし。 暴露による児の体重、生存率の減少、精巣毒性及び精子毒性が見られ、生殖毒性 Cat.3、R62を提案している。 重要な(critical)標的は脳及び赤血球(RBC)のAChE阻害。 急速かつ完全に吸収され、排泄される(83%が32時間以内に、96時間後には92%が尿中に排泄される)。急速に分布し、経口投与の1時間後には肝臓において最高濃度に達する。蓄積性なし。 代謝物は3-OH-carbofuran、3-keto-carbofuran。3-OH-carbofuranはグルクロン酸抱合されて胆汁排泄されるか、加水分解されて3-OH-carbofuran-phenolに、あるいは水酸化されて3-keto-carbofuranになり、3-keto-carbofuranはさらに加水分解されて3-keto-carbofuran-phenolになる。3-OH-carbofuran、3-keto-carbofuranは親化合物と同様に急性毒性物質であり、3-OH-carbofuranは <i>in vitro</i> 遺伝毒性物質でもある。				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/90r.htm> から入手可能。

² 2009年7月10日発行の評価書更新版に、「新しく提出された、ラット経口暴露による雄の生殖影響の再現性を調べた2試験(摂餌による10週間試験、強制経口投与による60日間試験)データから、精巣影響に基づく分類は必要ないと結論され、2006年3月のECB分類会議においても同じ結論に達した」と記載されている。なお、2011年1月に確認したEUのR警句はR26/28、R50/53のみで、生殖毒性に関するR警句は付されていない。

<リスク評価>

◇リスク評価における留意事項:

本報告における結論は、申請された殺虫剤としての代表的な用途(とうもろこし、サトウダイコン、ひまわりを栽培している土壤中(掘削時)への混和; 使用量 0.6 kg/ha)に関する評価に基づくもので、ダニ駆除剤等の他の用途は考慮されていない。

◇消費者リスク:

消費者暴露及びリスクの評価は carbofuran と 3-OH-carbofuran の合計について実施。

SFとして100を用いているが、生殖毒性の可能性の懸念があり、このSFは暫定値と考えられるため、ADI等の参照値も暫定値である。

以下のリスク評価は DAR 作成時のもので、その後の更新がされておらず、ピアレビューにおいて承認されていないことに留意。

・慢性暴露: WHO/FAO GEMS/Food の欧州の食事やドイツの食事摂取量、英国 PSD 消費者暴露モデルに基づき、サトウダイコン、とうもろこし、ひまわりの種について提案されている MRL を用いて推算した残留 carbofuran 及び 3-OH-carbofuran の食事からの摂取量は、暫定 ADI の約 1~38%であった³。これは EPCO 33 で暫定的に承認されている。

暫定 ADI = 0.001 mg/kg/日⁴; イヌ1年間経口暴露試験における RBC AChE 阻害及び神経毒性臨床症状(嘔吐、振戦、流涎、軟便等)に基づく NOAEL = 0.1 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

・急性暴露: JMPR FAO/WHO ガイドライン、成人及び幼児についての英国 PSD 消費値に基づき、carbofuran、3-OH-carbofuran の最高残留濃度として supervised residue trial における LOQ を用いて推算した食事からの急性摂取量の最高値は、とうもろこしを摂取する幼児における暫定 ARfD の 102%であった⁵。

ARfD の僅かな超過は、supervised residue trial のいくつかで用いられた分析方法の感度の限界によると思われる。carbofuran、3-OH-carbofuran の急性毒性が強いことを考慮すると、残留基準値の LOQ をより低くすることが望ましい。

暫定 ARfD = 0.001 mg/kg/日⁶; ラット発生毒性試験における母動物の神経毒性症状に基づく NOAEL = 0.1 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

◇作業員リスク

個人保護具及び呼吸保護具を着用し、最大作業率を 10 ha/日と仮定した場合、米国 PHED モデルを用いた作業員推定暴露量は暫定 AOEL 以下(53%)⁷である。

暫定 AOEL = 0.001 mg/kg/日⁸; 上記暫定 ADI と同様に算出。

その他、生態リスクに関しては、ほぼ全ての生物種でデータが不足しており、高リスクの懸念を払拭できない。

³ 2009年7月10日発行の評価書更新版では、英国の幼児において ADI 超過(172.9%)が認められた。

⁴ 2009年7月10日発行の評価書更新版では、新しく提出されたラット急性神経毒性試験において11日齢の児で見られた脳 AChE 阻害(20%)に基づく LOAEL = 0.03 mg/kg/日、SF = 200 (LOAEL 使用についての SF = 2 を追加。BMD アプローチにより支持される) から ADI = 0.00015 mg/kg/日と算出した。

⁵ 2009年7月10日発行の評価書更新版では、小児、成人/一般人口による摂取量が ARfD を明らかに超過するものが見られた(各々、425.7%、172.9%)。

⁶ 2009年7月10日発行の評価書更新版における ARfD は、ADI と同様に 0.00015 mg/kg/日と算出した。

⁷ 同様の仮定による作業員推定暴露量は、2009年7月10日発行の評価書更新版では AOEL の 95%。

⁸ 2009年7月10日発行の評価書更新版では、新しく提出されたラット急性神経毒性試験において脳 AChE 阻害が見られた11-21日齢はヒト新生児の脳発達段階に相当すること、この妊娠後期に女性が carbofuran 投与による(職業)暴露を受ける可能性は非常に低いと思われることから、NOAEL = 0.03 mg/kg/日とし、SF = 100 を適用して AOEL = 0.0003 mg/kg/日と算出した。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

2009年7月10日に更新版の評価書”Conclusion on pesticide peer review regarding the risk assessment of the active substance carbofuran.”が公表されている。これは、上記文書に記載された用途のうち、サトウダイコンを栽培している土壤中(掘削時)への混入に0.6 kg/ha、1回/3年間使用した場合のリスク評価のみについて更新したものである。

		文書 No.	評-11	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	—	○	—	管-15
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbosulfan. ¹ (活性成分carbosulfanの農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2006年7月			
農薬名	carbosulfan	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>carbosulfan は第二段階で評価される 52 物質の一つである。</p> <p>代表的な製剤(粒剤)は EU のいくつかの国で登録されており、とうもろこしやサトウダイコンの土壌害虫(昆虫、線虫)防除に使用されている。</p> <p>ベルギーがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年8月11日に EFSA に評価報告書 draft 版(DAR)を提出した。EFSA は 2004年8月17日にピアレビューを開始し、2005年5月18日の会議で追加データが必要なことが合意された。関係国代表による会議が 2006年6月8日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>急性経口毒性は高く(ウサギ LD₅₀ が 42.7 mg/kg)、吸入毒性も高いが(LC₅₀ が 0.61 mg/L)、経皮毒性は低い(ラット LD₅₀ が 3700 mg/kg)。</p> <p>皮膚及び眼刺激性はないが、皮膚感作性がある。</p> <p>脳の AChE 阻害が最も感受性の高い指標であり、必ずしも明確な臨床症状を伴わない。</p> <p>90 日間ラット混餌試験において AChE 阻害に基づく NOAEL は 2 mg/kg/日。短期吸入暴露について 28 日間ラット吸入暴露試験の NOAEL は 0.00015 mg/L。21 日間ウサギ経皮毒性試験における全身毒性に基づく NOAEL は 5 mg/kg/日。</p> <p>一連の <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験では遺伝毒性は認められなかったが、試験に用いた原体の不純物混入率が低かった可能性があり、不純物としてニトロソアミンを 10-26 mg/kg 含む原体でのデータ提出が必要である。</p> <p>ラット及びマウスの 2 年間毒性/発がん性試験が実施された。ラットの NOAEL は AChE 阻害及び局所的虹彩萎縮、変性網膜症に基づく 1 mg/kg/日で、発がん性は認められなかったが、不純物としてニトロソアミンを 10-26 mg/kg 含む原体でのデータ提出が必要である。</p> <p>ラット 3 世代生殖試験において、最高用量で母動物の体重及び摂餌量の減少、胎児毒性(体重減少と体重増加抑制、生存仔数減少)が見られ、母動物の NOAEL 及び生殖毒性の NOAEL はともに 1.2 mg/kg/日であった。ラット催奇形性試験では母動物に毒性を示す用量(10 mg/kg/日以上)で胎児の骨化不全が見られ、母動物及び発生毒性の NOAEL は 2 mg/kg/日であった。ウサギ催奇形性試験では主要な血管の変異が見られたが、用量依存性はなく、ウサギの発生毒性の NOAEL は 10 mg/kg/日であった。</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/91r.pdf> より入手可能。

carbosulfan は有機リン系農薬による遅発性神経毒性で見られるような臨床症状や形態変化を示さない(ニワトリでの遅発神経障害見られず)。急性及び亜慢性神経毒性試験データの提出が要求された。

carbosulfan は経口暴露では70%以上が吸収され、体内に広く(主として排泄器官)分布する。24 時間以内に主として尿(63-78%)から排泄され、体内での蓄積は見られない。よく代謝され(>80%)、加水分解により7-phenol 体、carbofuran products となり、さらに代謝される。代謝物である carbofuran²は吸収及び排泄が早く、経口及び吸入暴露による急性毒性が非常に強い物質で、低濃度で見られた脳及び赤血球の AChE 阻害が毒性指標として用いられる(生殖毒性に係る結論が出ていないため、リスク評価結果は暫定)。代謝物である dibutylamine は急性毒性あり、遺伝毒性は適切に評価されておらず不明(新たな *in vitro* データが必要)。

carbosulfan は植物体内で carbofuran と dibutylamine に分解され carbofuran はさらに、3-OH-carbofuran、フェノール体へと順次代謝される。現在、carbosulfan、carbofuran、3-OH-carbofuran が消費者暴露を考える上での残留物とされているが、dibutylamine に遺伝毒性の懸念があるため、今後この物質が考慮される可能性がある。また carbofuran と dibutylamine については後作物への残留についても検討する必要がある。動物体内では carbosulfan の残留は極めて少なく、carbofuran も10%以下である。3-OH-carbofuran は22%(ヤギの腎臓)から37%(家きんの筋肉)検出された。dibutylamine は家きんの肝臓で37%検出されたが、家きんの脂肪や卵では約4%が dibutylamine であり85%以上は同定できなかった。消費者暴露を考える上での家畜中の残留物は暫定的に3-OH-carbofuran とされたが、脂肪中の未確認残留物及び dibutylamine についてさらに評価が必要である。

不純物である N-nirosodibutylamine の含有量は許容最高濃度(1 mg/kg)を超えていたが、これはヒト発がん性の可能性あり(IARC のカテゴリー2B)の物質である。遺伝毒性試験及び発がん性試験に用いたバッチの N-nirosodibutylamine 濃度が不明であることから、新たな遺伝毒性試験及び発がん性試験データの提出が要求されている。不純物 5-chlorocarbofuran の毒性データは提出されていない。

<リスク評価>

本報告における結論は、申請された殺虫剤としての代表的な用途(とうもろこし、サトウダイコンを栽培する土壌中の害虫を管理するための土壌中(掘削時)への混和; 使用量 0.75 kg/ha)に関する評価に基づくものである。なお、当初提案されていた代表的な用途にはかんきつ類及び綿花の葉への使用が含まれていたが、これは EU によるレビューの過程で notifier により取り下げられた。

不純物であるニトロソアミンのレベルとその発がん性に関する懸念、及び急性、亜慢性神経毒性試験データの欠如から、以下のリスク評価値は暫定値である。

暫定 ADI = 0.01 mg/kg/日; ラット 2 年間試験における眼毒性及び AChE 阻害に基づく NOAEL 1 mg/kg/日、SF 100 から算出。

暫定 AOEL = 0.02 mg/kg/日; ラット 90 日間混餌試験における全身毒性に基づく NOAEL 2 mg/kg/日、SF 100 から算出。この値は、急性、亜慢性神経毒性データの受理後、さらに確認が必要である(2006 年 1 月 1 日にベルギーは、DAR で提案したとおり、飼料中濃度 20 ppm は 2 mg/kg/日ではなく1.2 mg/kg/日に相当するとし、AOELを0.01 mg/kg/日と提案したが、これは加盟国による議論、レビューを受けていない)。

暫定 ARfD = 0.01 mg/kg/日; ラット 2 年間試験における NOAEL 1 mg/kg/日、SF 100 から算出(登録者が WHO に提出したラット急性神経毒性試験における NOAEL は脳 ChE への影響に基づき 0.5 mg/kg、亜慢性試験毒性試験における NOAEL は臨床症状及び FOB での影響に基づき 1.2 mg/kg/日。ベルギーが提案する新しい ARfD はラット急性神経毒性試験の NOAEL

² Carbofuran の有害性及びリスク評価に関しては、本調査事業における抄録 No. 評-10 を参照。

0.5 mg/kg、SF 100 から 0.005 mg/kg だが、JMPR による 2003 年の評価では SF 25 を用いて算出された ARfD 0.02 mg/kg が合意された)。

作業員へのリスク評価は AOEL が暫定値であるため不完全である。第三者及び農薬処理された場所へ入る労働者のリスクは使用方法から無視できると推定される。

消費者へのリスクについては、現在の知見とデータ、carbosulfan に対する暫定毒性参照値、carbofuran に対する暫定毒性参照値(3-OH-carbofuran にも適用)に鑑みて、信頼できる評価はできず、dibutylamine を評価に含めるかどうかについても結論できない。

顆粒製剤、農薬処理された苗や汚染されたミズを摂取することによる鳥類、哺乳類へのリスク、水生生物へのリスク、蜂へのリスク、土壌中微生物や非特定植物へのリスク等を評価する必要がある。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無:無し

備考

この報告書の内容に基づき、2007年6月16日に carbosulfan の理事会指令 91/414/EEC Annex I への非掲載及び carbosulfan を含む植物防疫製品の認可取消しが決定、公布された。これを受け、notifier (FMC Chemical sprl) は消費者暴露、地下水へのリスク、作業員暴露に関する追加のデータ提出と併せて Annex I への掲載の再申請を行い、これに基づく再レビューが行われた。その結果が”Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbosulfan. EFSA Journal 2009; 7(10):1354 “として公表されている。この再レビューでは、ADI、AOEL、ARfD はいずれも、上述の急性神経毒性試験の NOAEL 0.5 mg/kg に SF 100 を適用し、0.005 mg/kg/日とされた。新しい規格の原体で実施された *in vitro*、*in vivo* 遺伝毒性試験結果が陰性であったことから、carbosulfan には遺伝毒性はないと結論された。また、規格の変更により、不純物 N-nitrosodibutylamine の含有量が許容濃度 (1 mg/kg) 以下となったため、不純物に対する懸念は払拭された。サトウダイコンの残留試験で carbosulfan、carbofuran、3-OH-carbofuran、3-keto carbofuran の残留濃度はいずれも定量限界以下であったが、carbofuran と 3-OH-carbofuran の抱合体が測定されているか不明なため暴露が過小評価される可能性があり、信頼できる消費者リスク評価はできないとされた。輪作作物での残留について、通常の方法で使用した土壌で栽培したハウレン草、はつかだいこんの葉、穀類のまぐさに 0.01 mg/kg を超える総残留放射能が検出されたが、残留物の特性が不明なため、同定が必要。消費者に対するリスク評価において、英国の幼児の慢性暴露量や子供、成人の急性暴露量が参照値を超えるケースが見られた他、地下水を介した幼児及び乳児の飲水暴露レベルが参照値を超えるケースが見られた。

		文書 No.	評-12	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	評-13	管-16	管-17
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision (RED) for Diazinon. ¹ (diazinon の再登録適格決定 (RED))			
発行年	2006年7月31日			
農薬名	diazinon	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>1956年に初めて農薬登録された。</p> <p>1999年に、住居内外での diazinon 使用の残留物による使用者及び子供への暴露リスクが懸念され、2000年12月に EPA は登録者と全ての住居用途（住居内外）の diazinon 使用の phase out（住居内用途は2002年12月31日まで、屋外の芝生や庭への使用は2004年12月31日まで）及び中止を合意。</p> <p>IRED を2002年7月に作成し、パブコメを2002年9月25日から2003年1月8日まで募集。寄せられたコメントを精査して IRED を修正し、2004年5月13日に登録者に通知。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口、経皮及び吸入暴露による急性毒性はいずれも毒性カテゴリーⅢに該当。</p> <p>皮膚刺激性、眼刺激性ともに毒性カテゴリーⅢに該当。</p> <p>皮膚感作性なし。</p> <p>血漿、RBC、脳の ChE 阻害が様々な動物種（ニワトリ、マウス、ラット、ウサギ、イヌ）で見られ、急性暴露により ChE 阻害に伴う臨床症状（振戦、痙攣、流涎、呼吸困難等）が観察された[*]。ニワトリでの遅発神経障害なし[*]。急性及び亜慢性神経毒性試験で神経系の組織病理学的所見なし[*]。</p> <p>発がん性を調べるのに適した用量で試験したラット、マウスに発がん性の証拠が観察されなかったことに基づき”not likely human carcinogen”に該当[*]。</p> <p><i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> 変異原性試験ともに diazinon が非変異原性であることを示唆[*]。</p> <p>ラット、ウサギの出生前暴露による発生毒性試験で胎仔の感受性増加の証拠は得られず、発生毒性なし。2世代生殖毒性試験でも親動物に比較した仔動物の感受性増加は見られず、仔動物への影響は親動物の毒性が生じる用量でのみ観察された。胎仔の神経系の発生異常は見られず。</p> <p>かなり高用量の暴露により免疫毒性（免疫抑制）が見られる[*]。</p> <p>diazinon の代謝物 diazoxon は diazinon よりも強い ChE 阻害を有する可能性があり、EPA は2008年6月発行のヒト健康評価改訂版において、diazoxon 暴露による比較試験（仔動物と成獣の ChE 阻害の感受性を比較）データ提出を要求している[*]。</p>				

¹ http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/REDS/diazinon_red.pdf から入手可能。

<リスク概要>

食物を介した急性摂食暴露の参照値は、ラット急性神経毒性試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.25 mg/kg/日、UF 100(種間差 10、種内差 10)、FQPA SF 1(ラット 2 世代繁殖試験で成獣と仔動物の感受性に差がなく、ラット及びウサギの発生毒性試験(子宮内暴露)で胎児の感受性増加が見られなかったこと、胎児神経系発達異常の証拠が無いこと、乳幼児のリスクを過小評価していないことに基づく)から aPAD を 0.0025 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(1～6 歳児)における暴露(99.9%タイル値)が 63 %aPAD で、懸念レベルを下回った。

食物を介した慢性摂食暴露の参照値については、イヌ及びラットの混餌投与7試験全体で一貫した ChE 阻害に基づく NOAEL 0.02 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1²から cPAD を 0.0002 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(1～6 歳児)における暴露(99.9%タイル値)は 22 %cPAD で、懸念レベルを下回った。

地下水の急性、慢性推定飲水暴露量はいずれも DWLOC を下回り、懸念なし。表層水の急性、慢性推定飲水暴露量は DWLOC を超過したが、モデルによる推定暴露量は実際の飲料水濃度よりも高濃度であり、残留濃度を過剰評価していると考えられるため、表層水についても懸念なしと EPA は判断した。なお、モニタリングデータの最高濃度は DWLOC 以下である。

居住リスクについては 2004 年 12 月末までに住居用途の全てが使用中止のため検討せず。

職業暴露リスクについては、農業従事者の短期又は中期経皮リスクについて、ウサギ 21 日間経皮毒性試験の血漿・脳 ChE 阻害に基づく NOAEL 5 mg/kg/日を用いて算出した MOE と基準値(短期は 100、中期は 300)との比較、農業従事者の短期、中期、長期吸入リスクについて、ラット 21 日間吸入毒性試験の血漿・RBC の ChE 阻害に基づく LOAEL 0.026 mg/kg/日を用いて算出した MOE と基準値(300)との比較を行い、さらに短期の経皮、吸入複合リスク指標の算出、及び中期又は長期の経皮、吸入複合暴露の MOE の基準値(300)との比較を行った(32 の暴露シナリオを設定)。その結果、複数の暴露シナリオでリスク懸念が見られた。

生態リスクについては、鳥類、哺乳類、蜂、魚類、水生無脊椎動物に対するリスク懸念あり。

<その他>

一部農作物への使用の phase out 及び中止、顆粒状農薬の全登録削除、空中散布の使用の phase out 及び中止、使用頻度制限等のリスク管理措置が提案されている。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無：無し

備考

2000 年 12 月 5 日発行の”Revised HED Human Health Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision (RED)”は入手できない。

2008 年 6 月 20 日発行の”Diazinon. Revised human health assessment scoping document in support of registration review.”を有害性の記載の参考にした。この文書に基づく記載には右肩に*をつけて区別した。

² 急性摂食暴露の FQPA SF と同様。

		文書 No.	評-13	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-12	○	管-16	管-17
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance diazinon. ¹ (活性成分 diazinon の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2006年8月3日			
農薬名	diazinon	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>ポルトガルがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2005年7月8日にEFSAに評価報告書 draft版 (DAR)を提出した。EFSAは2004年9月9日にピアレビューを開始し、2005年5月18日の会議で追加データが必要なことが合意された。関係国代表による会議が2006年6月6～7日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口暴露による急性毒性は経皮、吸入暴露による毒性よりも強い(Xn; R22 に該当)。 皮膚、眼に対し僅かな刺激性あり。皮膚感作性なし。 ラット、ウサギで生殖発生毒性なし。 遺伝毒性なし。 ラット、マウスで発がん性は見られていない。 短期・長期試験における主な影響は ChE 活性阻害。二次標的臓器は肝臓と脾臓。 ニワトリで遅発性神経毒性は見られず。ラット急性経口毒性試験における脳・RBC・血漿の AChE 阻害又は可逆的な神経毒性影響(行動、生理学的影響)に基づく NOAEL は 2.5 mg/kg、ラット 90 日間神経毒性試験における血漿・RBC・脳の AChE 阻害に基づく NOAEL は 0.017 mg/kg/日。 diazinon は急速かつほぼ完全に吸収され(24 時間以内に>90%が尿中排泄)、広範囲に低レベルで分布し、最高濃度は赤血球 (RBC)、脂肪及び卵巣で見られた。蓄積性の証拠なし。多くが代謝される。重要な代謝経路は、リン酸エステル結合が加水分解又は酸化により開裂し、直接あるいは diazoxon を介して G 27550 になる経路。尿中の主要代謝物は G 27550²、G 31144³(これらはさらにグルクロン酸抱合され水溶性の代謝物 6 種となる)だが、これらはリン酸基を有さないため AChE 阻害作用はないと専門家達は判断した。 不純物TEPP、O,S-TEPP、S,S,-TEPPの急性毒性は非常に強く、毒性が懸念される(しかし、データが無いためリスク評価に用いられず)。diazoxonのdiazinonへのわずかな混入が見られており、一般的にoxon類は親化合物より毒性が強いため、diazoxonは少なくともdiazinonと同等の</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/85r.pdf> より入手可能。

² 2-isopropyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine。

³ 2-(1-hydroxy-1-methyl)-ethyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine。

毒性を有すると推測される。

<リスク概要>

◇リスク評価における留意事項:

本報告における結論は、申請された南ヨーロッパにおける殺虫剤、ダニ駆除剤としての代表的な用途(果樹エアブラスト噴霧器、液体噴霧器据付けトラクターを介した使用; りんご及びナシについては最大総量 2.7 kg/ha、サトウダイコンについては最大総量 0.72 kg/ha の使用)に関する評価に基づくものである。なお、りんご及びナシに対する使用は EU のピアレビュー過程で取り止められたことに留意。

リスク評価は親化合物についてのみ。

◇消費者リスク:

・慢性暴露: 平均的な量の仁果類を摂取する成人の暴露のみは ADI を下回る(WHO による欧州の典型的な食事を摂る成人における推定暴露量が 51.3 %ADI、等)が、それ以外の集団の暴露レベルは ADI を上回り、特に英国の仁果類を多く消費する食事モデルでの幼児における推定暴露量(97.5%タイル値)は 900 %ADI。

ADI = 0.0002 mg/kg/日; イヌ 90 日間及び 1 年間試験における RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.02 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

・急性暴露: りんご又はナシを摂取する幼児の推定暴露量は ARfD を超過した(140 ~ 200 %ARfD)。

ARfD = 0.025 mg/kg/日; ラット急性毒性神経毒性試験(3 試験)における RBC の ChE 阻害及び神経毒性に基づく NOAEL = 2.5 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

◇作業員リスク:

サトウダイコンに使用した場合の作業員暴露量(ドイツ又はイギリスのモデルを用いて推定)は個人保護具の着用の有無に関わらず AOEL を大幅に超過した(2700 ~ 88500 %AOEL)。

AOEL = 0.0002 mg/kg/日; イヌ 90 日間及び 1 年間試験における RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.02 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

その他、生態リスクとして、サトウダイコンや果樹の食虫哺乳類への長期リスクが高く、果樹でミミズや魚を捕食する鳥類及び哺乳類、サトウダイコンのミミズを捕食する哺乳類の二次毒性リスクも高い。水生生物への毒性が非常に強い。蜂、ミミズへのリスクは低い。果樹での農薬使用による場外の非特定節足動物へのリスクはさらなる取り組みが必要。

<その他>

水生生物保護のため、サトウダイコンへの使用については 5 m、果樹での使用については 30 m 相当の緩衝地域を設定するリスク削減対策が必要。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無: 無し

備考

		文書 No.	評-14	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	○	評-15	管-18、19	管-20
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision(RED) for Dichlorvos(DDVP). ¹ (dichlorvos(DDVP)の再登録適格決定(RED))			
発行年	2006年7月31日			
農薬名	dichlorvos (DDVP)	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>1988年2月24日に開始した special review において、登録用途の暴露による不適切な発がんリスク、ChE 阻害や肝臓影響の暴露マージンが不適切であることが懸念された。1995年にEPAは、摂食暴露により一般集団の発がんリスク懸念、及び残留物暴露や農薬を取り扱う作業等によるChE阻害のリスク懸念があると結論し、同年、一部の登録削除の仮決定、及びリスクが高い用途の取消しを意図していることの暫定公示を行った(公示後3ヶ月間パブコメ募集)。この仮決定において、EPAは殆どの用途でリスクが便益を上回るため様々なリスク削減対策を推奨し、一部用途及び、リスク削減のためのラベル修正をしないその他の用途での使用中止を提案した。その後、新しく提出されたデータ及び1996年のFQPAにおけるリスク評価方法の修正を検討し、1998年7月28日にリスク評価結果をFIFRA SAPに提出した。その後、2000年10月11日に暫定リスク評価を公表し、パブコメ募集を開始(同年12月11日まで)した。2006年5月9日に登録者から使用取消し、使用変更等に関するletterを受領した。</p> <p>EPAは本 IRED 公表を官報で公示し、60日間のパブコメ募集期間を設ける予定である。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口及び吸入暴露による急性毒性は毒性カテゴリー II、急性経皮毒性は毒性カテゴリー I に該当。</p> <p>皮膚刺激性は毒性カテゴリーIV、眼刺激性は毒性カテゴリーIIIに該当。</p> <p>ニワトリでの遅発神経毒性なし(単回暴露、28日間反復暴露とも)。ラット単回経口投与試験で様々な神経影響、生理学的変化との関連あり。ラット、イヌの亜慢性及び慢性経口投与試験、ラット慢性吸入暴露試験において血漿、赤血球(RBC)、及び/又は脳のChE阻害が見られた。</p> <p>チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験陽性、<i>in vivo</i> 小核試験陰性。発がん性は1999 Draft Agency Cancer Guideline における”suggestive”に該当。</p> <p>ラット、ウサギの子宮内暴露、ラットの出生前後の暴露において感受性増加の証拠は得られなかった。Frbrlopnrnysl/神経毒性試験において胎仔の神経系の発生異常は見られなかった。</p> <p>EPAは、ヒト健康に対して主に懸念される dichlorvos の有害影響は、ChE 阻害に関連した神経系への影響であるとした。</p> <p>ラットの代謝試験では、放射性物質で標識された ¹⁴C₂O₂ がかなり大量に呼出され、脱ハロゲン化された代謝物、尿素、馬尿酸が見られた。植物の代謝試験では加水分解して dimethyl</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/ddvp_red.pdf から入手可能。

phosphate、dichloroacetaldehyde になった。家畜の経口、経皮投与による代謝試験では desmethyl dichlorvos に代謝された。環境中では主に 2,2-dichloroacetic acid、2,2-dichloroacetaldehyde、desmethyl dichlorvos、glyoxylic acid に分解された。

<リスク概要>

・ラット、ウサギの子宮内暴露、ラットの出生前後の暴露による生殖発生毒性試験において感受性増加の証拠が得られず、十分なデータがあり、暴露量や乳幼児のリスクを過小評価していないことから、FQPA SF を 1 (LOAEL を使用した場合は 3) とした。

・農薬 naled、trichlorfon は植物、動物に代謝されて dichlorvos となるため、これら農薬由来の dichlorvos 暴露もリスク評価の際に考慮された。ただし、trichlorfon の field crop food へ全て禁止されており、認められている輸入用牛への経皮使用による畜産生産物への残留は無視できると考えられるため (trichlorfon 使用による畜産生産物への dichlorvos 残留は検出されておらず、dichlorvos は経皮投与による主要代謝物ではないため)、食物を介した摂食暴露リスク評価においては、trichlorfon 由来の dichlorvos 暴露を考慮しなかった。

食物を介した急性摂食暴露の参照値 (一般集団) は、ラット単回経口投与試験における雌の脳 ChE 阻害に基づく BMDL₁₀ 0.8 mg/kg/日、UF 100 (種間差 10、種内差 10)、FQPA SF 1 (仔動物と成獣の ChE 阻害に実質的な差がないことが解析により示されたため) から aPAD を 0.008 mg/kg/日と算出した。一般集団の暴露 (99.9%タイル値) は 2 %aPAD であり、最も高暴露の集団 (1~6 歳児) における暴露も懸念レベルを下回った (4 %aPAD)。

食物を介した慢性摂食暴露の参照値 (一般集団) については、イヌ 52 週間混餌投与試験における血漿、RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1 から cPAD を 0.0005 mg/kg/日と算出した。一般集団の暴露 (99.9%タイル値) は 1 %cPAD 未満であり、最も高暴露の集団 (1~6 歳児) における暴露も懸念レベルを下回った (1 %cPAD)。

食物及び飲料水による急性複合リスクについて、食物を介した急性摂食暴露量 (99.9%タイル値)、aPAD から算出した DWLOC_{acute} が最も高暴露の集団 (1~6 歳児) においても推定飲料水濃度を上回り、リスク懸念なし。

短期複合リスクに関し、食物及び飲料水を介した摂食暴露とエアロゾルスプレー使用後の室内暴露の複合暴露リスクは懸念なし。また、食物及び飲料水を介した摂食暴露と芝への trichlorfon 使用後の dichlorvos 暴露の複合リスクについては懸念なしと推定されるが、結論を確定するためには芝への trichlorfon 使用に関するデータが必要。

長期複合リスクに関し、食物及び飲料水を介した慢性摂食暴露と、ノミ避け首輪をつけたペットを介した長期居住暴露、又は樹脂状防虫板による居住暴露との複合暴露リスクについて、いずれも懸念なし。

居住リスクについては、短期間暴露 (経口、経皮²、吸入) の MOE をヒト 21 日間経口投与試験における RBC の ChE 阻害に基づく LOAEL 0.1 mg/kg/日を用いて計算し、基準値 30 (UF 10 (種内差)、FQPA SF 3 から算出) と比較した。圧縮 dichlorvos エアロゾル使用後の室内暴露に関する懸念なし (MOE が 100)。芝への trichlorfon 使用後の dichlorvos への暴露リスクの懸念なし。

農薬使用後の長期吸入暴露による居住リスクをラット 2 年間吸入暴露試験における RBC の ChE 阻害に基づく BMDL₁₀ 0.07 mg/m³ を用いて計算し、基準値 30 (UF 30 (種間差 10、NOAEL が濃度単位での表示であることによる種内差 3)、FQPA SF 1 から算出) と比較した。樹脂状防虫板 (resin pest strip) による暴露リスクは、使用する防虫版のサイズ、暴露時間により異なる。

職業暴露リスクについては、農薬使用 12 時間後の菌舎における MOE が基準値を超え、懸念

² 経皮吸収率は 11%と仮定。

ありとなったが、登録者は REI を 18 時間に変更するようラベル表示を修正している。その他の作業による職業暴露リスク懸念はなし。

生態リスクについては、芝への使用による鳥類、ある種の哺乳類、水生無脊椎動物に対するリスク、飛ぶ虫 (flying insect) へのスプレー使用による鳥類、ある種の哺乳類に対するリスク、わな用の粒状餌 (bait) による鳥類に対するリスクが懸念される。ただし、登録者が芝生、芝、鑑賞用植物への使用全ての登録削除を求めているため、芝への使用によるリスクは生じないであろう。

<その他>

本文書及び 2006 年 5 月 9 日の登録者からの letter に記載された使用取消し、使用変更、その他の対策を反映するようにラベルが修正され、集積 (cumulative) リスク削減に必要な追加対策が採られるならば再登録適格と決定。

生態リスクに関し、飛ぶ虫へのスプレー使用によるリスクについては、ほとんどのシナリオで懸念レベル以下であり、大多数の利用者が実際に使用することのない最悪のケースを想定したものである (年 75 回使用)。わな用の粒状餌によるリスクは、最大にリスクを見積もったケースで僅かに懸念レベルを上回ったのみで、他のケースはリスクが低いことから、EPA はこのリスク懸念はないと考え、追加の対策を要求しない。

EPA はデータ要求 (DCI) を公布する予定である。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無：無し

備考

2006 年 5 月 9 日の登録者からの letter に記載された自主的なリスク管理措置の一部は、2006 年 10 月 20 日公布の FR 71-203/ Notices において命令されている (詳細は当該官報に係るリスク管理措置についての抄録参照)。2007 年 6 月 27 日公布の FR 72-123(35235)/ Notices についての抄録も本文書と関連あり。

		文書 No.	評-15
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA) / 欧州 (EFSA)
	評-14	○	管-18、19 / 管-20
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlorvos. ¹ (活性成分 dichlorvos の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)		
発行年	2006年5月12日		
農薬名	dichlorvos	農薬の系統	有機リン系
背景			
<p>イタリアがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2003年10月20日にEFSAに評価報告書 draft版 (DAR)を提出した。EFSAは2004年6月21日にピアレビューを開始し、2005年3月7日の会議で追加データが必要なことが合意された。関係国代表による会議が2006年4月5日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>			
概要			
<p><有害性></p> <p>経口、経皮暴露による急性毒性物質。吸入暴露による急性毒性は非常に強い。僅かに刺激性 (皮膚及び眼)。皮膚感作性の可能性あり。生殖発生毒性の懸念なし。</p> <p>これまでに遅発性神経障害は観察されていない。多世代試験において仔動物の ChE 阻害に係る感受性増強が示されず、LD₅₀ 値の 10 倍という非常に高用量で神経毒性エステラーゼ (NTE) 阻害が生じることから、追加試験の必要はないと判断された。</p> <p>短期、長期試験における重大な影響 (critical effect) は ChE 阻害。</p> <p>変異原性と発がん性についてはデータが不十分で発がん性を否定するのは適切でないため、疑念あり (<i>in vitro</i> 変異原性物質で、<i>in vivo</i> 変異原性については限定的な証拠あり。弱い DNA アルキル化剤)。</p> <p>経口暴露による吸収率は 93%。急速に排泄され、数日以内に完全に排泄される (70%が尿中排泄)。反復暴露による体内への蓄積はなし。主な代謝経路は加水分解で始まる経路と脱メチル化で始まる経路の 2 経路。毒性懸念のある代謝物として desmethyl dichlorvos、2,2-dichloroacetaldehyde、2,2-dichloroacetic acid があるが、毒性データは得られていない。</p> <p><リスク概要></p> <p>◇リスク評価における留意事項:</p> <p>本報告における結論は、アザミウマ (thrips) から flower bulbs を守るための気化式噴霧装置を用いた室内処理用の殺虫剤としての代表的な用途 (投与頻度は 2.2 g/100 m³ を最大 3 回まで (最大総計 6.6 g/100 m³)) に関する評価に基づくもので、ダニ駆除剤等の他の用途は考慮されていない。</p> <p>変異原性について結論が出せず、閾値を適切に設定できないこと、毒性データ (長期試験デー</p>			

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/77r.htm> より入手可能。

タ等)が不十分であることから、ADI等の参照値及びSFを確定できない。

◇消費者リスク:

EPCOは以下の暫定値に同意したが、EFSAはPPRの意見に基づき、データが不十分のため、参照値(ADI、AOEL)を設定できないとした。

暫定ADI = 0.00008 mg/kg/日; イヌ2年間経口投与試験におけるChE阻害に基づく暫定NOAEL = 0.008 mg/kg/日、SF = 100から算出。

暫定ARfD = 0.002 mg/kg/日; ラット催奇形性試験における値、SF = 100から算出。

◇作業リスク:

EPCOは以下の暫定値に同意したが、EFSAはPPRの意見に基づき、データが不十分のため、参照値を設定できないとした。参照値が確定していないため、作業員、労働者、第三者(bystander)のリスク評価について結論できない。

暫定AOEL = 0.0005 mg/kg/日; イヌ1年間経口投与試験における値、SF = 100から算出。

代表的な用途(室内でのflower bulbsへの農薬使用)による鳥類、哺乳類、水生生物、その他の非特定節足動物、ミズやその他の非特定生物、土壌非特定微生物等への暴露は無視できる程度と推測されるので、これらの生態リスクは低いと考えられる。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無: 無し

備考

2006年4月の加盟国代表による会議において、変異原性と発がん性が不確実で、全体的なデータの質が低いと、未だリスク評価の結論は出せないとの合意がなされた(2007年6月7日公布の理事会指令91/414/EEC Annex Iへのdichlorvosの非収載決定と関連)。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	—	管-21、22	管-23
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Disulfoton. ¹ (disulfoton の再登録適格決定)			
発行年	2006 年 7 月 31 日			
農薬名	disulfoton	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>1961 年に初めて農薬登録された。現在、35 以上の作物への使用が登録されており、49 の残留基準値がある。また、家庭での屋外使用の登録もされている。</p> <p>2000 年 3 月 10 日にヒト健康・環境影響評価を公表した。その後、2002 年 3 月 29 日に disulfoton の IRED を作成、公表し、30 日間のパブコメ募集期間を設けた。</p> <p>EPA は IRED の結論を裏付ける労働者暴露モニタリング試験、及び disulfoton とその分解産物の飲料水モニタリング試験のデータ提出を要求し、2004 年 1 月に一般的なデータ要求 (DCI) を公布した。</p> <p>2006 年 7 月の 31 の有機リン系農薬に関する累積リスク評価完遂に伴い、本 RED が公表された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口、経皮及び吸入暴露による急性毒性はいずれも毒性カテゴリー I に該当。</p> <p>disulfoton は毒性が強すぎるため、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性試験の要求が取り下げられているが、EPA は皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性ともに強いと推測。</p> <p>主な毒性は ChE 阻害で、筋攣縮や振戦等の臨床症状が見られる*。</p> <p>急性及び 90 日間神経毒性試験において神経病理学的所見は見られず*。</p> <p>明確な内分泌攪乱作用なし*。</p> <p>ラット、マウスを用いた試験で発がん性の証拠は得られなかった*。</p> <p>変異原性については、代謝活性化なしの場合にいくつかの試験で陽性結果が得られたが、代謝活性化条件下ではほとんどが陰性から弱陽性で、<i>in vivo</i> データからも disulfoton の変異原性の懸念はないことが支持された*。</p> <p>ラット発生毒性試験において、発生毒性 (不完全な骨化) が母動物毒性を生じる用量よりも高用量で見られたが、ウサギでは発生毒性なし*。ラット、ウサギの生殖発生毒性試験で胎仔、仔動物の感受性増加は見られず*。</p> <p>disulfoton は急速に吸収され、急速に (24 時間以内に約 90%) ほとんどが尿中に (> 95%) 排泄される*。生体内への蓄積なし*。</p> <p>disulfoton の毒性代謝物、環境中分解産物は disulfoton sulfoxide、disulfoton sulfone、disulfoton oxygen analogue である demeton-S、demeton-S sulfoxide、demeton-S sulfone。</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/disulfoton_red.pdf から入手可能。

これら化合物の毒性は不明のため、親化合物と同等の毒性を有すると仮定し、これらも含めて摂食、飲水リスク評価を行った。

<リスク概要>

食物を介した急性摂食暴露の参照値は、ラット急性神経毒性試験における筋攣縮、血漿・RBCのChE阻害に基づくNOAEL 0.25 mg/kg/日、UF 100(種間差 10、種内差 10)、FQPA SF 1(毒性試験データがそろっていること、ラットとウサギの出生前後暴露試験で神経毒性及び胎児・仔動物の感受性増加が見られていないこと、適切な暴露データが利用できること、乳幼児や子供のリスクを過小評価していないことに基づく)からaPADを0.0025 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(1~6歳児)における暴露(99.9%タイル値)が9.6 %aPADで、懸念レベルを下回った。

食物を介した慢性摂食暴露の参照値については、イヌ1年間毒性試験における血漿・RBC・角膜及び脳(雌のみ)のChE阻害に基づくNOAEL 0.013 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1²からcPADを0.00013 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(1~6歳児)における暴露(99.9%タイル値)は3.5 %cPADで、懸念レベルを下回った。

作物への農薬使用による地下水の最大推定濃度(SCI-GROWモデルを用いて推算)は急性、短期、慢性暴露のいずれのDWLOCをも下回り、懸念なし。表層水の急性、慢性推定飲水暴露濃度(PRZM-EXAMSモデルを用いて推算)はDWLOC(急性暴露; 23 ppb、短期暴露; 14 ppb、慢性暴露; 1.3 ppb)を超過し、リスク懸念あり。

居住リスクについては、現在登録されている住居用途(小花園、鑑賞用花き、低木、戸外の鉢植え植物への使用)に関するMOEは1.1~1900。登録者はリスク懸念がある暴露シナリオにおけるリスクを効果的に削減する対策に同意しているため、再登録適格と認められた住居用途のリスク懸念はなし。農薬使用後の居住リスクが高いケースとして、農薬を使用した日に幼児が手から経口暴露されるリスクを評価した結果、MOEが230で懸念なしであったため、EPAは住居使用後のリスク懸念はなしとした。

食物及び飲料水の急性、慢性複合暴露リスクについて、大麦への使用による表層水の急性飲水暴露濃度(39.0 ppb)は最高暴露集団である1~6歳児の急性DWLOC(23 ppb)より高く、リスク懸念あり。短期複合暴露については、ジャガイモへの農薬使用による表層水の短期飲水暴露濃度(16.7 ppb)が短期DWLOC(14 ppb)より高くリスク懸念あり。慢性複合暴露については慢性DWLOCが1.3 ppbであり、全用途でリスク懸念が見られた。また、食物、飲料水及び住居用途の複合暴露リスクは、表層水からの飲料水濃度にスクリーニングレベルのモデル推算値を用いた場合、リスクcupを超えたが、EPAは実際の飲水暴露量はモデル推算値より低いと考え、複合暴露リスクはリスクcup内におさまると判断した。これらの結論を裏付ける水モニタリングデータ及び環境運命データが必要。なお、地下水の飲水暴露との複合暴露リスクに関しては、全ての暴露シナリオでリスク懸念なし。

職業暴露リスクについては、ほとんどの混合/投入/使用作業者の暴露シナリオでリスク懸念あり。これらのリスク懸念の多くは、個人保護具を最大限使用した場合(MOEは<1~9100)や工学的制御を用いた場合(MOEは1.8~800)も依然として存在。

生態リスクについては、鳥類、哺乳類への長期リスク、水生生物や危惧種へのリスクの懸念あり。

<その他>

登録者がIREDに記載されたリスク削減対策を採用するならば、disulfotonは再登録適格と判断された。認められた用途はアスパラガス、ライ豆、インゲン豆、キャベツ、アブラナ科作物(ブロッコリー、メキャベツ、カリフラワー)、レタス、ピーマン、らっかせい、綿花、採種用はつかだいこん、採種用クローバー、コーヒーの木、Christmas trees。

² 急性摂食暴露のFQPA SFと同様。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

2000年2月10日発行の”Risk Assessment and Reregistration Eligibility Decision (RED) Documents for Disulfoton (Revised Risk Assessment, Phase 4)”も確認し、一部の有害性データを抜粋した。この文書からの抜粋には*を右肩に記して区別した。

本RED公表後に2008年12月20日発行の”Addendum to the 2002 Interim Reregistration Eligibility Decision (IRED) for disulfoton.”が公表されているが、IREDで提示されたリスク削減対策に関する利害関係者からのコメントとそれに対するEPAの対応について記載されたもので、リスク評価に係る記載はないため省略。

		文書 No.	評-17	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	○	評-18	管-24	管-25
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Ethoprop. ¹ (Ethoprop の再登録適格決定 (RED))			
発行年	2006年7月31日			
農薬名	ethoprop	農薬の系統	有機リン系	
背 景				
<p>1967年に初めて農薬登録された。製品には顆粒製剤と乳剤がある。</p> <p>IREDを2001年9月に作成、公表。この際、乳剤 ethoprop については労働者暴露リスク懸念があり、再登録適格と決定できなかった。その後、登録者(Bayer CropScience 社)が提出したバイオモニタリングデータ、代謝データ(ラットの尿中 M1 代謝物)を用いてリスクを再検討し、2006年2月25日に IRED 付録を公表。</p>				
概 要				
<p><有害性></p> <p>急性経口及び経皮毒性は毒性カテゴリー I に該当²。吸入暴露による急性毒性は毒性カテゴリー II に該当。</p> <p>亜慢性、慢性試験における主な毒性影響は ChE 阻害、コリン作用性兆候、貧血、体重減少で、イヌ慢性毒性試験では軽度の肝毒性も見られた。</p> <p>皮膚刺激性、眼刺激性ともに毒性カテゴリー I に該当。</p> <p>イヌ、ラット、マウスを用いた急性、亜慢性神経毒性試験や慢性毒性試験において脳重量及び脳体積の変化、神経系の組織病理学的所見は観察されなかった。ラット、ウサギの発生毒性試験における中枢神経系の発生の変化、ラット 2 世代繁殖試験における仔動物の神経毒性も観察されなかった。</p> <p>雄ラットで悪性の副腎褐色細胞腫が見られたことに基づき、ヒト発がん性は”likely”に分類された。これは、他のラット 3 試験で甲状腺 C 細胞の腺腫及び/又は癌が見られたことから支持される。</p> <p><i>in vitro</i> 変異原性試験で染色体異常が誘発された。</p> <p>ラット、ウサギの発生毒性試験で仔動物の感受性増加は見られず、発生毒性なし。ラット 2 世代繁殖試験でも仔動物の感受性増加は見られなかった。</p> <p>代謝物 SME、OME は ChE 阻害物質なので非発がんリスク評価に用いた。親化合物と比較して SME の急性経口毒性は同等、OME はより強い。代謝物 M1 の急性経口毒性はなし、M2 の急性経口毒性はデータがなく不明であるが、いずれも親化合物と構造類似性があるため発がんリスク懸念があり、発がんリスク評価に用いた。</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/ethoprop_red.pdf から入手可能。

² 急性経皮毒性が高いため、皮膚感作性試験要求は撤回されており、データなし。

<リスク概要>

食物を介した急性摂食暴露の参照値は、イヌ 90 日間混餌投与試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.025 mg/kg/日、UF 100(種間差 10、種内差 10)、FQPA SF 1(発生への影響が観察されなかったこと、暴露影響データがそろっていることに基づく)から aPAD を 0.00025 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(1 歳未満の乳児)における暴露が 75 %aPAD であり、懸念なし。

食物を介した慢性摂食暴露の参照値については、イヌ 5 ヶ月間及び 1 年間強制経口投与試験における血漿 ChE 阻害に基づく NOAEL 0.01 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1³から cPAD を 0.0001 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(1~6 歳児)における暴露は 1.2 %cPAD であり、懸念なし。

摂食による発がんリスクは 1.1×10^{-8} と算出され、 1×10^{-6} を下回ったので懸念なし。

急性飲水暴露に係る DWLOC は 0.6 ppb、慢性飲水暴露に係る DWLOC は 1.0 ppb と算出され、地下水及び表層水からの推定飲料水濃度はいずれも DWLOC を超過した。これらのリスク懸念に対応するため、登録者は農薬使用回数が多く、土壌条件が脆弱な地域でのモニタリングを実施することとした。また、モニタリングの結果、飲水リスクが許容できないレベルであった場合はリスク懸念に完全に対応できるようになるまで関連用途をラベルから除外することに登録者は合意している。

農薬使用後の芝管理労働者、ゴルファー等への暴露リスクが懸念されたため、登録者はゴルフ場の芝への全ての使用を自主的に中止しており、リスク懸念なし。

職業暴露リスクについてはラベル表示された最大の使用により、取扱者のリスク懸念がある。顆粒剤のリスクは吸入暴露に因るが、登録者がリスクを削減するため顆粒剤をより粉塵の生じ難い粘土剤に代える(及び、粘土剤の作成における移動、袋詰めは閉鎖系で行う)ことに合意したこと等により、EPA は顆粒剤使用によるリスク懸念は無くなると考えており、この結論を裏付ける確認データを要求している。乳剤による労働者リスクは経皮暴露に因るもので、登録者は閉鎖系での混合作業等の工学的制御の使用を製品ラベルに特記することに同意したが、さらなるリスク削減対策が必要なため、登録者は ethoprop 乳剤を混合/投入、使用する労働者の実際の暴露はリスク評価されたレベルより低く懸念がないことを示すバイオモニタリング試験を行い、提出した。労働者の発がんリスク(経皮吸収率は経口吸収率と同等と仮定)は顆粒剤、乳剤ともにいくつかの暴露シナリオで懸念があるが、上記のリスク軽減策により懸念は無くなると EPA は予測している。その後、2006 年 2 月公表の IRED 付録において、EPA は工学的制御を用いた場合の ethoprop 乳剤の混合、投入、使用による職業暴露は低く、リスク懸念はないと考えた。

住居には使用されないため、居住リスクは検討せず。

生態リスクについては、鳥類、哺乳類、魚類、無脊椎動物に対するリスク懸念あり。

<その他>

作業リスクや生態リスクを軽減するため、ethoprop 乳剤の一部用途の取消しや使用頻度制限等が提案されている。

食品安全委員会での評価の有無

- ①食品安全委員会での評価の有無： 有り
- ②ADI(直近)： 0.00025 mg/kg/日
- ③評価結果通知日(直近)： 2010 年 3 月 25 日

³ 急性摂食暴露の FQPA SF と同様。

備考

1999年9月2日発行の” Ethoprop Revised Human Health Risk Assessment”は入手できない。

2008年7月10日発行の”memorandum: human health risk assessment for ethoprop.”には本REDと異なるリスク評価結果が記載されており、食物を介した摂食急性暴露については全集団でリスク懸念なし、食物と飲料水の複合摂食急性暴露については飲料水濃度にモデル推算値を用いた場合、全集団でリスク懸念があるが、飲料水濃度にモニタリングデータの最高値を用いた場合、全集団でリスク懸念なしである。

		文書 No.	評-18	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-17	○	管-24	管-25
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ethoprophos. ¹ (活性成分 ethoprophos の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2006年3月			
農薬名	ethoprophos	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>英国がヒト健康、環境への影響評価を実施し、2000年1月19日にEFSAに評価報告書 draft 版(DAR)を提出した。EFSAは2004年5月18日にピアレビューを開始し、2004年11月8日の会議で追加データが必要なことが合意された。関係国代表による会議が2006年2月7日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>吸入及び経皮暴露による急性毒性は非常に高く、急性経口毒性は高い。毒性分類は T+,R26/27 及び T,R25。</p> <p>皮膚感作性あり。毒性分類は Xi,R43。</p> <p>遺伝毒性及び発がん性の可能性はない。</p> <p>ラット長期経口投与試験において最初の数週間の死亡率が高い。毒性分類 Xn,R48/22 が提案されている。</p> <p>生殖毒性と催奇形性はない。</p> <p>ニワトリを用いた急性神経毒性試験で遅延性神経毒性は証明されなかった。妊娠中の暴露による新生仔への発達神経毒性や神経病理学的な影響は見られない。</p> <p>短期暴露及び長期暴露ともに最も感受性の高いエンドポイントは ChE 阻害。単回暴露において脳 ChE の感受性が赤血球(RBC)の ChE より高かった。ChE 阻害の程度は母動物よりも新生仔で低かった。急性暴露された新生仔ラットの脳 ChE 活性の感受性は成熟ラットより高かった (ChE 阻害の NOAEL 1 mg/kg/日)。</p> <p>ethoprophos は急速に多く(> 80%)が吸収される(ラット経口投与試験)。排泄は急速で、主に尿中に排泄されるが、呼気及び糞便からも排泄され、胆汁排泄の可能性もある。組織への残留レベルは低く、肝臓、腎臓、脂肪、副腎、甲状腺、腸で検出された。</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/66r.pdf> より入手可能。

² 急性経皮毒性が高いため、皮膚及び眼刺激性については試験されていない。

ethoprophos は脱アルキル化により完全に代謝され、その後、水酸化あるいは抱合される。また、ethoprophos は加水分解されてエタノールと CO₂ に代謝される。代謝物は EPPA³、O-ethylphosphoric acid、SME⁴、OME⁵の他、N-propyl mercaptan の可能性もあり。

土壌散布後の植物における ethoprophos の主代謝物はリン酸エチルで、毒性はない。後作物での代謝も類似。家畜における ethoprophos の残留は非常に低いので、動物性食品への残留も極めて低いと推測され、消費者リスク評価において考慮する必要はない。

<リスク概要>

◇リスク評価における留意事項:

本報告における結論は、ジャガイモの虫、線虫を広くに制御するための全域直接散布あるいは帯/列状散布(使用量は 11 kg/ha まで)により土壌に取り込まれる殺虫剤、殺線虫剤としての使用に関する評価に基づくものである。

評価された代表的製剤は顆粒剤の "Mocap 10G" ("AE F034142 00 FG10 A1" と "EXP05806A")。

◇消費者リスク:

最初の作物及び輪作作物における残留データが無い場合、確定的な消費者リスク評価は出来なかったが、ジャガイモのみへの ethoprophos のみの残留に限定し、WHO の欧州の典型的な成人の食事、英国の様々な年齢集団の食事モデルを用いて消費者リスクを評価した。

・慢性暴露:

モデル計算された暴露量は ADI を下回った。しかし、実際の消費者リスクに係る最終的な結論は残留データが提出され、リスク評価における残留物の定義が確立した後でのみ可能になる。

ADI = 0.0004 mg/kg/日; ラット 2 年間毒性試験における脳・RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.04 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

・急性暴露:

モデル計算された暴露量は ARfD を下回った。しかし、実際の消費者リスクに係る最終的な結論は残留データが提出され、リスク評価における残留物の定義が確立した後でのみ可能になる。

ARfD = 0.01 mg/kg/日; 若いラット及び新生仔ラットを用いた急性暴露試験の ChE 阻害に基づく NOAEL 1 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

◇作業員リスク:

経皮吸収率は最悪のケースを想定して 10%とした。

フィールド試験で測定された作業員の暴露量は個人保護具や呼吸器保護具を使用した場合で

³ O-ethyl-S-propyl phosphorothioate/M1。

⁴ O-ethyl-S-methyl-S-phosphorodithioate。

⁵ O-ethyl-O-methyl-S-phosphorothioate。

も AOEL を上回り、暴露量が AOEL を下回るのは”Surefill”容器を使用した場合のみ。大気モニタリング試験に基づく労働者及び第三者 (bystander) の暴露量は AOEL 以下である。

AOEL = 0.001 mg/kg/日；ラット 28 日間試験とイヌ 90 日間試験における脳・RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.1 mg/kg/日、SF = 100 から算出

生態リスクについては、穀食性鳥類、ミズを捕食する鳥類及び哺乳類、水生無脊椎動物、非特定節足動物へのリスクあり。

<その他>

急性、慢性リスク評価結果を最終決定する前に、輪作作物における溶出性残留物の性状に関する情報、あるいは輪作作物についてのフィールド試験情報等が必要。

作業員暴露が高いため、個人保護具、呼吸器保護具、”Surefill”容器の使用が必要。

生態リスク削減対策が必要。

食品安全委員会での評価の有無

①食品安全委員会での評価の有無： 有り

②ADI(直近)： 0.00025 mg/kg/日

③評価結果通知日(直近)： 2010年3月25日

備考

2007年3月16日発行の” Review report for the active substance ethoprophos: Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 16 March 2007 in view of the inclusion of ethoprophos in Annex I of Directive 91/414/EEC”に、全体の結論として、理事会指令91/414/EECの5(1)(a),(b)条に規定された要求事項を満たすと記載されている。ただし、専門家による土壌中への使用に限定、ヒト及び動物の食用以外で栽培されたジャガイモの他に使用する場合は認可する前に必要なデータの提供を受けること、作業員の暴露が許容可能なのは閉鎖式の散布装置を用い、適切な個人保護具を着用した場合であること、緩衝域の設定や土壌中への完全な混和などのリスク削減策により鳥類、哺乳類、水生生物、表層水・地下水を保護すること等が条件とされている。

		文書 No.	評-19	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	—	管-26	—
文書名 (和訳)	RED Facts; ethyl parathion. ¹ (再登録適格決定 Facts: ethyl parathion)			
発行年	2000年9月			
農薬名	ethyl parathion	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>1948年に初めて農薬登録された。</p> <p>EPAは1986年12月に ethyl parathion の登録基準(Registration Standard)を公布し、ヒト及び鳥類への急性毒性の懸念があるため、Special Review 開始を計画していることを公表した。1991年に EPA と登録者は、散布中及び散布後の労働者暴露リスクを減じるため、使用地域の制限、散布制限、散布後の作業制限等について合意した。</p> <p>1991年以降、米国における ethyl parathion の使用はアルファルファ、大麦、なたね、とうもろこし、綿花、ソルガム、大豆、ひまわり、小麦の9作物に限定された。米国で使用されている製剤は Cheminova Agro A/S 社製の Parathion 8EC、Ethyl Methyl Parathion 6・3 EC で、4EC 製剤は登録されているものの販売されておらず、同様に他の7登録者が登録している15の製品についても販売されていない。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>皮膚、眼への暴露及び吸入暴露による急性毒性はカテゴリー I (最も毒性が高い)に該当。血漿、赤血球(RBC)、脳の AChE 阻害作用があり、低用量の ethyl parathion への急性、亜慢性、慢性暴露後に ChE 阻害が生じる。</p> <p>発がん性はグループ C(possible human carcinogen)である。ただし、ChE 阻害が発がん性を生じるより遥かに低用量で引き起こされる。</p> <p><リスク評価></p> <p>提出された全データの証拠の重み付けに基づき、ラット、ウサギの胎仔において ethyl parathion に対する感受性増加が見られなかったことから、FQPA SF は適用しない。</p> <p>米国の一般集団、及び乳幼児や子供を含む亜集団に対する食物を介した急性摂食リスクは parathion に関する aPAD の3%以下と推定された。また、米国一般集団及び亜集団に対する食物を介した慢性摂食リスクは cPAD の1%未満と推定された。農薬処理される作物が少なく、処理された作物は通常、消費前に高度に加工されるため、摂食リスクは低い。</p> <p>飲料水中の ethyl parathion による摂食リスクがあるかもしれないことが、水モデルにより推定された。EPA は水モニタリングデータをレビューしなかったが、全 ethyl parathion 製品の phase out を考慮し、モニタリングデータを要求していない。</p>				

¹ <http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/factsheets/0155fct.pdf> から入手可能。

労働者暴露リスクについては、現在の使用パターンに基づき、取扱作業者(混合作業者、投入者、散布者)が工学的制御を採用し、最大レベルの個人保護具を装着したとしても、農薬の使用
中及び使用後に許容できないレベルで暴露される可能性がある。MOE が 100 以上であればリス
ク懸念レベル以下と考えられるが、methyl parathion の MOE は多くの場合、1 以下であった。
散布後の労働者暴露リスクもあり、安全な REI は 40 日間以上と推定された。

強く懸念されるリスクは、労働者(特に混合作業者、投入者、散布者、農薬処理後の茎葉や作
物に接触する field 労働者)に対するリスクである。

ethyl parathion 製品は住居用途では使用されない。住居における主な暴露経路は農業にお
ける使用からの散布ドリフト(drift spraying)によると考えられ、これを評価する手法は確立してい
ないことから、ethyl parathion の居住暴露は考慮されなかった。

居住暴露を評価しなかったため、複合暴露評価も実施しなかった。

生態影響については、陸生、水生環境中の非特定生物へのリスクが高い。鳥類、哺乳類、水生
無脊椎動物への急性リスク、及び鳥類への慢性リスクと繁殖リスクが高い。蜂などの花粉媒介昆虫
への毒性が非常に強い。

<その他>

利用可能な情報に基づき高いリスクが推定されたこと、登録者は再登録に必要なデータ提出を
しないことに決めたことから、登録者は登録を自主的に取消すことに合意した。製造用に使用する
製品の取消しは即時発効し、最終用途製品は 2002 年 12 月 31 日までに取消し、法的な使用は
2003 年 10 月 31 日まで。採種用とうもろこしへの使用を取消し、法的使用の最終期限を追記する
よう最終用途製品のラベルを改訂する。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

この記載の基になっているリスク及び有害性評価に関する情報については、通常の方法で公
開されておらず、入手できない。

2007 年 8 月 8 日に EPA は、ethyl parathion 含有製品の登録が存在せずリスク懸念が軽減
されたため、ethyl parathion の special review を実施しないことを提案し、2007 年 11 月 16
日に最終決定した旨を公布している。

		文書 No.	評-20	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	○	評-21	管-27	管-28
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Fenitrothion. ¹ (fenitrothion の再登録適格決定)			
発行年	2006年7月31日			
農薬名	fenitrothion	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>1995年7月5日に RED 公表。RED の過程及び公表後にほとんどの使用が自主的に中止された。</p> <p>FQPA の規定を考慮して RED を改正し、2000年7月5日に登録者に通知。この時点で米国において食物や飼料用作物への fenitrothion 使用は登録されておらず、オーストラリアから輸入される小麦グルテンに対する輸入の残留基準値が設定されているのみ。Tolerance Reassessment Progress and Interim Risk Management Decision (TRED) を2000年10月に最終決定。</p> <p>2006年7月の31の有機リン系農薬に関する累積リスク評価完遂に伴い、本 RED が公表された。</p>				
概要				
<p>米国で登録されている用途は蟻とゴキブリのわな用餌への使用のみで、食物に対する使用の登録はない。</p> <p><有害性></p> <p>経口、経皮及び吸入暴露による急性毒性あり(いずれも毒性カテゴリー II に該当)。*</p> <p>皮膚刺激性、眼刺激性あり(いずれも毒性カテゴリー II に該当)。*</p> <p>主な影響は ChE 阻害とそれに関連した臨床症状及び毒性。*</p> <p>急性、亜慢性神経毒性試験において神経病理学的所見は観察されなかった。*</p> <p>ラットにおいて、母動物毒性が顕著に見られる用量でのみ発生毒性が観察された。ウサギの発生毒性試験では発生への影響は観察されなかった。生殖発生毒性試験において胎仔や仔動物の感受性増加は見られなかった。*</p> <p>ラット及びマウスの発がん性試験において発がん性の証拠は得られなかった。*</p> <p>保管されている小麦に収穫後使用(オーストラリア)された fenitrothion の小麦グルテンにおける代謝物は O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphate と 3-methyl-4-nitrophenol。</p> <p><リスク概要></p> <p>米国内における現在の fenitrothion の限定的な使用(蟻とゴキブリのわな用餌への使用のみ)からは住人、労働者、環境への暴露はほとんど又は全くないと思われるため、飲料水を介したリスク、居住リスク、労働者リスク、生態リスクの評価はされていない。</p> <p>食物を介した急性摂食暴露の参照値は、ラット急性神経毒性試験における振戦及び協調運動</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/fenitrothion_red.pdf から入手可能。

の阻害に基づく NOAEL 12.5 mg/kg/日、UF 100(種間差 10、種内差 10)、FQPA SF 1(毒性データがそろっていること、適切な暴露情報により幼児や子供に対する影響の妥当な評価が可能、生殖発生毒性試験において胎仔、仔動物での感受性増加が見られなかったこと等に基づく)から aPAD を 0.13 mg/kg/日と算出した。暴露量を、米国における全小麦グルテンの 26%が fenitrothion 処理されたものであると仮定し、再評価により下方修正した小麦グルテンにおける fenitrothion の残留基準値 3 ppm、小麦粉消費データから小麦グルテン消費量を推定するための補正係数 0.0062 等を DEEM™ モデルに適用して推定した。その結果、一般集団における食物を介した急性摂食暴露リスクは 0.02 %aPAD で、懸念レベルをはるかに下回った。消費量の推定が不確実なため、推定されたリスクにも不確実性が残るが、%aPAD が非常に低い値であることから、本用途におけるリスクは取るに足らないことが示唆された。

食物を介した慢性摂食暴露の参照値については、イヌ 1 年間混餌投与試験における血漿 ChE 阻害及びリンパ節の組織病理学的変化に基づく NOAEL 0.125 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1²から cPAD を 0.0013mg/kg/日と算出した。暴露量は、フィールド試験及び FDA の限定的なモニタリングにおける平均残留濃度、及び上述の fenitrothion 処理された小麦グルテンの割合の仮定(26%)から推定した。その結果、全集団における食物を介した慢性摂食暴露リスクは< 1 %cPAD で、最も高暴露の 1~6 歳児における暴露量は 0.7 %cPAD であった。

以上より、輸入小麦グルテンの急性、慢性摂食暴露は幼児や子供を含む全集団において懸念レベルをはるかに下回った。

居住リスクについては、子供が操作できないような包装をされ、容器に入れられた蟻及びゴキブリのわな用餌の使用により暴露される可能性は低いと考えられるため、居住リスクの定量的推定は実施されなかった。経皮、経口暴露の可能性がなく、少量の揮発による吸入暴露量は最小限と推測されるため、暴露量は取るに足らないと考えられる。

<その他>

輸入小麦グルテンの MRL は再評価により、親化合物としてのみ表現され、3 ppm に下方修正すると決められたが、これは以下の理由による； 3-methyl-4-nitrophenol は毒性が懸念されるが ChE 阻害作用がないため MRL の表現から削除。O,O-dimethyl O-(4-nitro-m-tolyl) phosphate の毒性は親化合物よりも大きいと懸念されるが、小麦穀粒や小麦グルテンに残留するとは考え難いため MRL の表現から削除。他の代謝物は ChE 阻害作用が無い、及び/又は親化合物に比べて非常に低いレベルでしか存在しないことから規制の必要なしと判断された。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

有害性情報は1999年5月19日発行の”Fenitrothion HED RED Chapter; Revised Risk Assessment”に記載されているので、この文書も参照した。この文書から抜粋した記載には右肩に※をつけて区別した。

² 急性摂食暴露の FQPA SF と同様。

		文書 No.	評-21	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-20	○	管-27	管-28
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenitrothion. ¹ (活性成分 fenitrothion の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2006年1月13日			
農薬名	fenitrothion (FNT)	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>英国が評価を実施し、2003年11月4日にEFSAに評価報告書draft版 (DAR)を提出した。EFSAは2003年11月24日にピアレビューを開始し、2004年7月の会議で追加データが必要なことが合意された。その後、加盟国専門家による科学会議が2005年1月～3月に開催され、要求に応じてnotifierから追加提出されたデータや残っていた事項について評価された。加盟国代表による会議が2005年11月28日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口 LD₅₀ 値は 330～1700 mg/kg、経皮 LD₅₀ 値は 890 mg/kg で、R21 及び R22 該当と推測される。吸入暴露による急性毒性は低い。</p> <p>皮膚、眼に対する刺激性なし(ウサギ)。</p> <p>皮膚感作性があり、R43 該当と推測される。</p> <p>重大な影響(critical effect)は赤血球 (RBC) 減少と脳 ChE 阻害。</p> <p>ニワトリで遅発性神経毒性は見られず(急性、亜急性暴露とも)。ラット急性神経毒性試験で振戦、体温低下及び自発運動減少が 50 mg/kg 以上の投与で見られたが、神経病理学的変化なし。ラット亜慢性神経毒性試験では脳 ChE 阻害が体重増加抑制、RBC 減少と併せて見られた。</p> <p>遺伝毒性なし。</p> <p>ラット、マウスで発がん性の証拠は得られず。</p> <p>ラット多世代試験、ラット及びウサギの発生毒性試験の結果、親動物毒性(体重増加抑制、摂餌量減少)が生じる用量よりも高用量で、生殖及び仔動物への毒性(仔動物の体重、生存率、哺乳率減少)がみられ、胎児毒性は見られなかった(親動物の LOAEL(流産、臨床症状)が胎児毒性の NOAEL)。</p> <p>fenitrothion (FNT) は急速かつほぼ完全に吸収され、主に肝臓、血液、屠体 (carcass) に分布する。蓄積性なし。排泄は非常に速い(48 時間以内に投与量の約 90%が排泄される)。主要な</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/59r.pdf> より入手可能。

代謝物は phosphate fenitrothion(FNO)、FNT 及び FNO の mono methyl analogue(DM-FNT 及び DM-FNO)、3-methyl-4-nitrophenol (NMC)、及びこれらの sulphate や glucuronide。

トマトやブドウにおける FNT の代謝試験における主要な代謝経路は、加水分解されて 3-methyl-4-nitrophenol と dimethylphosphorothioic acid を生じる経路。3-methyl-4-nitrophenol はさらに抱合され、抗 ChE 活性作用を有さない。マイナーな代謝経路としては、O-脱メチル化により desmethylfenitrothion を生じる経路がある。dimethylphosphorothioic acid(DMPTA)、desmethylfenitrothion が FNT 毒性に寄与する可能性は不明なので、リスク評価に係る残留物の定義についての結論を出す前にそれらについて調べる必要がある。

<リスク概要>

◇リスク評価における留意事項:

本報告における結論は、申請された殺虫剤としての代表的な用途(トマト、ぶどうのつるへの全面噴霧(broadcast spraying); 投与量は最大 750 g/ha まで)に関する評価に基づくものである。

リスク評価は親化合物についてのみ。

消費者リスクは desmethylfenitrothion や DMPTA の毒性、及びこれら分解産物への実際の消費者暴露量が不明なため暫定値である。

◇消費者リスク:

・慢性暴露: WHO の欧州の食事に関する推定摂食暴露は 1 %ADI、英国の食事に関する推定暴露は全消費者人口集団で<30 %ADI。

暫定 ADI = 0.005 mg/kg/日; ラット 2 年間試験における RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.5 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

・急性暴露: 英国の大部分消費データに基づく推定摂食暴露はブドウについて暫定 ARfD を超過し(よちよち歩きの幼児; 1250 %ARfD、成人; 300 %ARfD)、トマトについては暫定 ARfD 未満であった(よちよち歩きの幼児; 40 %ARfD、成人; 7 %ARfD)。

暫定 ARfD = 0.013 mg/kg/日²; ラット 90 日間経口投与試験における体重減少、RBC 減少、脳 ChE 阻害に基づく NOAEL = 1.32 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

◇作業員リスク:

屋外でのブドウへの使用による作業員の推定暴露量、及び個人保護具を着用しない労働者の

² DAR においては、ヒトに 2 回の単回投与 (0.18 mg/kg/日) をした試験で ChE 阻害を含め何の影響も見られなかった用量 (0.36 mg/kg/日) を用いることを検討し、種内差の SF 10 のみを用いて 0.018 mg/kg/日を提案していた。

再入場 (re-entry) による推定暴露量が AOEL を超過した。屋外でのトマトへの使用による作業
者暴露量は、個人保護具の使用、及びトラクターに搭載した噴霧器から下方への噴霧を仮定したド
イツモデルを用いて推定した場合を除き、AOEL を超過し、個人保護具を着用しない労働者の再
入場 (re-entry) による推定暴露量も AOEL を超過した。

屋内 (温室) での使用に関して、バイオモニタリング試験データから推定したトマトに農薬を使用
する作業者の暴露量は AOEL 以下だった (最大 25 %AOEL) が、このモニタリング試験データの
信頼性は低い。残留物減少の DT_{50} と長い PHI に基づき、個人保護具を着用しない収穫者
(harvester) への暴露量は AOEL を下回ると推測された。個人保護具を着用しない労働者の再
入場 (re-entry) による暴露量は AOEL を超過した。

AOEL = 0.013 mg/kg/日; ラット 90 日間経口投与試験における体重減少、RBC 減少、脳
ChE 阻害に基づく NOAEL = 1.32 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

その他、暫定的な生態リスク結果として、屋外使用による鳥類、哺乳類、水生生物、蜂、非特定
節足動物、ミミズ、土壌の非特定 macro-organism 及び非特定微生物へのリスクが高いと結論さ
れた。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無: 無し

備考

		文書 No.	評-22	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	○	評-23	管-29	管-30
文書名 (和訳)	Indoxacarb; Pesticide tolerance. ¹ (Indoxacarb; 農薬残留基準値)			
発行年	2007年7月11日			
農薬名	indoxacarb	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>indoxacarb は 2000 年 10 月に初めて条件付き登録された(2000 年 10 月 30 日公表の Pesticide Fact Sheet より)。このため、再登録適格に係るリスク評価書はなし。</p> <p>本調査事業においてリスク管理措置に係る抄録を作成した 2007 年 7 月 11 日公布の FR72-132(37633) / Rules and Regulations の Toxicological Profile の項に、有害性及びリスク評価に関する記載がある。この記載は 2007 年 5 月 23 日公表の”Indoxacarb. Health Effects Division (HED) Risk Assessment for Grapes; Vegetable, Brassica, Leafy, Group 5; Turnip Greens; Vegetable, Leafy, Except Brassica (Group 4); Pome Fruits (Group 11, except pear); Tuberos and Corm Vegetables (Subgroup 1C); Cucurbit Vegetables (Group 9); Stone Fruits (Group 12); Cranberry; Mint; Okra; Southern Pea; and Fire Ant Bait.”を参照しており、リスク管理の直接的な基となったデータであるため、本 FR についてリスク評価の抄録を作成することとした。</p>				
概要				
<p>indoxacarb は 2 つの光学異性体(殺虫活性のある S 体(DPX-KN128)、殺虫活性の無い R 体(DPX-KN127))の混合物。DPX-MP062 は光学異性体の S 体と R 体の比率が約 75:25 の混合物、DPX-JW062 は両者を同一の割合で含むラセミ混合物。</p> <p><有害性></p> <p>DPX-KN128、DPX-MP062 の急性経口毒性は中等度(毒性カテゴリー II に該当)、DPX-JW062 はコーン油を溶媒とした場合には溶解性の低さのために毒性なし(毒性カテゴリー IV に該当)だが、溶解性の高い溶媒を用いた場合の経口毒性は DPX-KN128 等と同程度。これらの急性経皮毒性は低い(毒性カテゴリー III 又は IV に該当)。DPX-MP062、DPX-JW062 の吸入暴露による急性毒性は低い(毒性カテゴリー IV に該当)。</p> <p>眼刺激性は DPX-MP062、DPX-JW062 は低～中等度(毒性カテゴリー III 又は IV に該当)、DPX-KN128 は刺激性なし。</p> <p>皮膚感作性は DPX-KN128、DPX-MP062 は感作性あり、DPX-JW062 は感作性なし。</p> <p>DPX-MP062、DPX-JW062 の急性吸入暴露による肺損傷が示唆された。indoxacarb のラット亜慢性吸入毒性試験で脾臓の重量増加・色素沈着・造血、血液学的変化等が見られた。亜慢性、慢性経口暴露、亜慢性経皮暴露による影響は DPX-KN128、DPX-MP062、DPX-JW062 で類似しており、LOAEL で見られる体重や摂餌量への影響の他、造血系への影響(RBC 数減少等)が見られた。</p> <p>DPX-KN128、DPX-MP062、DPX-JW062 の子宮内及び／又は出生直後の暴露による感受性増加は見られず、催奇形性の証拠も得られなかった。ラット二世代繁殖試験における生殖毒性は見られなかった。発生毒性は母動物毒性の生じる用量でのみ見られた。</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0149-0004> より入手可能。

ラット、マウスで他の毒性症状が生じる用量でのみ神経毒性(虚弱、斜頸、異常歩行、立ち上がり困難を伴う移動異常、運動失調等)が見られた。神経組織病理学的所見は見られず。

DPX-JW062 のラット、マウス発がん性試験で発がん性の証拠は得られず、indoxacarb のヒト発がん性分類は”not likely”である。

DPX-KN128、DPX-MP062、DPX-JW062 の変異原性なし。

DPX-MP062、DPX-JW062 は急速に吸収され、排泄される(主に尿、糞便を介して排泄)。組織への残留は3~13%程度で、残留レベルが最大なのは脂肪。DPX-MP062、DPX-JW062 ともに大いに代謝される。

<リスク概要>

急性摂食暴露(一般集団)の参照値は、ラット急性経口投与による神経毒性試験における体重減少に基づくNOAEL 9 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1(毒性データがそろっていること、神経毒性がリスク評価に用いたエンドポイント(血液所見)よりも高用量で見られていること、胎仔や仔動物の感受性増加の証拠がないこと、暴露を過小評価していないこと等に基づく)から aPAD = 0.09 mg/kg/日と算出された。食事及び飲料水による急性摂食複合暴露(99.9%タイル値)は最高暴露集団である3~5歳児で84% aPADであった。

慢性摂食暴露の参照値は、ラットの亜慢性毒性試験、亜慢性神経毒性試験、発がん性試験、2世代繁殖試験から証拠の重み付けにより、体重減少、摂餌量の変化、RBC・Hb・Htの減少に基づくNOAEL 1.5 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1から cPAD = 0.015 mg/kg/日と算出された。食事及び飲料水による慢性摂食複合暴露(99.9%タイル値)は最高暴露集団である1~2歳児で53% cPADであった。

芝のヒアリの餌としての使用が登録されているため、居住リスクも考慮された。

食物及び飲料水の摂食、居住の複合暴露リスクに関しては短期、中期暴露ともに、米国の一般集団(居住リスクとして住居内での農薬使用、及び農薬使用後の経皮暴露を検討)に対するMOEが620、1~2歳児(居住リスクとして農薬使用後の経皮暴露、農薬が使用された芝からの偶発的な経口暴露を検討)に対するMOEが190であった。

食品安全委員会での評価の有無

①食品安全委員会での評価の有無：有り

②ADI(直近)：0.0052 mg/kg/日

③評価結果通知日(直近)：2008年4月3日

備考

		文書 No.	評-23	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-22	○	管-29	管-30
文書名 (和訳)	Review report for the active substance indoxacarb Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 23 September 2005 in view of the inclusion of indoxacarb in Annex I of Directive 91/414/EEC. ¹ (指令 91/414/EEC の Annex I への indoxacarb 収載に関する 2005 年 9 月 23 日開催会議の食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会でもとめられた活性成分 indoxacarb のレビュー報告)			
発行年	2005 年 9 月 23 日			
農薬名	indoxacarb	農薬の系統	カーバメート系	
背 景				
<p>オランダ当局が1997年10月6日に出願者 (Du Pont de Nemours) から指令 Annex I への収載希望を受理した。オランダ当局は指令 Annex II 及び III で要求されているデータや情報に関する書類不備の調査結果を1998年2月18日に委員会及び加盟国に示した。委員会は1998年6月2日の指令1998/398/ECで要求事項が満たされていることを正式に発表した。</p> <p>オランダが担当国として書類を詳細に検討し、2000年2月7日に、指令 Annex I への indoxacarb 収載の推奨を含む評価報告書 draft 版 (DAR) を委員会へ提出した。委員会は2000年3月27日に DAR を全加盟国と notifier との協議にまわし、改訂された DAR 等の書類を加盟国専門家参加のもと、食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会に諮り、2005年9月23日に結論が出された。なお、これとは別に、植物に関する科学委員会にも報告書を出して審議に諮り、2002年7月18日に SCP/Indoxa/002-Final が出されている。</p>				
概 要				
<p><有害性></p> <p>急性毒性に関し、ラット経口 LD₅₀ 値は 268 mg/kg、ラット経皮 LD₅₀ 値は > 5000 mg/kg、ラット吸入 LC₅₀ 値は > 5.5 mg/L である。</p> <p>刺激性(皮膚、眼)なし。</p> <p>皮膚感作性あり。</p> <p>遺伝毒性の可能性なし。</p> <p>発がん可能性なし。</p> <p>ラット生殖毒性試験で母動物毒性が生じる用量で仔動物の体重減少、生存率減少が見られたが、生殖毒性なし。ラット発生毒性試験で母動物毒性が生じる用量で胎児体重減少、生存胎児数低下が見られたが、催奇形性なし。</p> <p>急性経口投与による神経毒性試験における神経毒性の NOAEL (前肢筋力低下、foot spray の減少、自発運動減少) は全身毒性の NOAEL よりも高値。90 日間経口投与による神経毒性試験において神経毒性は見られなかった。</p> <p>短期 (90 日間)、長期 (2 年間) ラット試験において血液系への影響 (オキシダントに誘発された</p>				

¹ http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/newactive/indoxacarb_draft_review_report.pdf から入手可能。

RBC への影響)が見られた。

indoxacarb はゆっくり吸収される。体内での高濃度分布(残留の可能性)は脂肪、血液(RBC)で見られる(性特異的)。排泄もゆっくりで、尿、糞便に主に排泄される。広く、性特異的、立体特異的に代謝される。代謝物 JT333、KG433 は親化合物よりも毒性が強いが、遺伝毒性はなし。

<リスク評価>

◇消費者リスク:

・慢性暴露: FAO/WHO の欧州の食事(1994年8月)に基づく体重 60 kg の成人の理論的最大一日摂取量(TMDI)は 26 %ADI。摂取量が少ないことから、現在の当該活性成分の使用パターンは限定的であることが示唆される。

ADI = 0.006 mg/kg/日; ラット 2 年間試験における NOAEL 0.6 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

・急性暴露: 成人、子供の急性摂食暴露量は ARfD を超過しなかった(英国のデータに基づく成人及び子供の急性摂食暴露量は 7 %ARfD 及び 15 %ARfD、オランダのデータに基づく成人及び子供の急性摂食暴露量は 8 %ARfD 及び 16 %ARfD)。

ARfD = 0.125 mg/kg/日; ラット急性神経毒性試験における全身毒性に基づく NOAEL 12.5 mg/kg、SF = 100 から算出。

◇作業員暴露

作業員、労働者、第三者(bystander)の暴露シナリオについて各植物防疫製品に関して確認が必要。

AOEL(全身) = 0.004 mg/kg/日; ラット 90 日間試験における毒性(前肢筋力低下等)に基づく NOAEL 12.5 mg/kg/日、SF = 100、吸収率補正 60%から算出。

生態リスク:

許容できない環境影響はない。

食品安全委員会での評価の有無

①食品安全委員会での評価の有無: 有り

②ADI(直近): 0.0052 mg/kg/日

③評価結果通知日(直近): 2008年4月3日

備考

EFSA のリスク評価書はなし。

植物に関する科学委員会への質問と回答については、リスク管理の抄録を参照のこと。

		文書 No.	評-24	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	評-25	管-31	管-32, 33
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision (RED) for Malathion ¹ (Malathion に関する再登録適格決定文書)			
発行年	2009年5月			
農薬名	malathion	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>malathionは広域スペクトル有機リン系殺虫剤として1956年に登録され、農業用他様々な用途で広範囲に使用されている。以前のリスク評価では、飲料水摂取、職業上の操作者、使用後の作業員、住居の第三者 (bystander) 及び生態に対するリスク評価に懸念が見られていたが、軽減対策 (最大使用量の削減、年間許容使用回数の削減等) に基づく改良条件による精密なリスク評価により、飲料水及び第三者リスクは修正された。個人の保護具着用、ラベルに工学的制御条件の記載、一部地点へのREIの延長等の対策により職業リスクは軽減され、緩衝地域の設定、ラベルに散布ドリフト条件の記載、多くの用途の使用パターン等の対策により、環境リスクも削減されたが、リスクが除かれたわけではない。malathionに対するヒト健康及び環境リスク評価の修正、許容量の再評価を実施し、EPAの決定内容を2006年7月にRED²に記載したが、その後2009年5月に改訂されている。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>工業用 malathion 及び最終製品には isomalathion がごく低量不純物として含まれており、工業製品の品質保証上限は 0.2 重量%である。高温で長期間保管すると異性体化が進行し含有量は増加する。FAO/WHO 準拠による malathion の保管安定性試験では、isomalathion の含有量は 12 ヶ月までは品質保証上限内であったが、24 ヶ月では常に 0.2%を超えていた。また、代謝物の malaoxon は malathion 以上の ChE 阻害活性を示す。</p> <p>malathion の経口、経皮、吸入暴露による急性毒性は低く経口暴露はカテゴリーIVである。皮膚刺激性、眼刺激性はともにわずかで、皮膚感作性は示さない。</p> <p>主な毒性は ChE 阻害によるもの。ラットの急性経口神経毒性試験では、血漿、赤血球 (RBC) の ChE 阻害、ラットの亜慢性経口神経毒性試験では、血漿、RBC、脳 (雌のみ) の ChE 阻害が見られた。ラットの発達神経毒性 (DNT) 試験では、母獣は最高用量でコリン作動性影響 (流涎) を示し、最低用量で離乳仔の聴覚機能、姿勢反応に影響が見られた。母獣、胎仔、離乳仔ともに全血、脳の ChE 阻害が見られ、胎仔、母獣、離乳仔の順で感受性は高くなったが、回復性が見られた。成獣ラットと幼若ラットの比較神経毒性試験では、単回暴露、反復暴露ともに雄幼若ラットの RBC の ChE 阻害が最も感受性の高いエンドポイントであり、BMD₁₀ 値の比率より推算した急性暴露と反復暴露の仔の感受性は成獣に比べてそれぞれ 8 倍と 2 倍であった。</p> <p>ラットとウサギの出生前発生毒性試験において、ラットでは発生毒性は観察されなかったが、ウサギでは母獣に体重増加抑制が見られた用量で吸収胚増加が見られ、胎仔における質的感受性</p>				

¹ <http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/REDS/malathion-red-revised.pdf> から入手可能。

² http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/REDS/malathion_red.pdf から入手可能。

の高さが示唆された。ラットの二世代繁殖毒性試験では、仔の感受性が高いことが示唆された。

遺伝毒性の懸念はないと考えられる。

①過剰量でのマウス及びラットにおける肝臓腫瘍の発生、②ラットの腫瘍は珍しい種類であり、投与依存と限定できない、③発がん性の懸念を支持する変異原性の証拠がない、④構造類似の malaoxon はラットに発がん性を示さないことを根拠に、発がん性は” suggestive”に分類されている。

isomalathion 単独の毒性データは限られており、信頼できるデータとして工業用 malathion に 0.43%isomalathion を添加した試験があるが、急性経口毒性はカテゴリーⅣからカテゴリーⅢ、眼刺激性はカテゴリーⅢからカテゴリーⅣであり、皮膚感作性が発現した。

ラットに摂取された malathion の殆どが 24 時間以内に尿中に排泄され、器官に蓄積されない。尿中排泄物の 80%以上は代謝物のジカルボン酸 (DCA) malathion とモノカルボン酸 (MCA) malathion であり、malaoxon に変換されたのは投与量の 4~6%であった。最初の作物でもラットと同様に酸化により malaoxon が生成され、脱エステル化により DCA と MCA を生成する。ラット、植物ともに親化合物が主要残留物として存在する。反芻動物と家禽類への経口投与による代謝試験では、卵、乳、各組織から malathion、malaoxon の残留は認められなかった。輪作作物では malaoxon の残留は認められなかった。

<リスク評価>

摂食リスク評価には、単回/反復経口投与比較神経毒性試験における RBC の ChE 阻害を急性、慢性のエンドポイントとして用い、それぞれ雄仔と仔の BMDL₁₀ である 13.6 mg/kg/日³と 7.1 mg/kg/日を使用。これに種内差の UF 10、個体差の UF10、いずれも感受性の高い仔の BMDL₁₀を採用しているため、FQPA SF 1 を適用し、米国の一般人口集団における急性、慢性の摂食暴露の aPAD、cPAD をそれぞれ 0.14 mg/kg/日、0.07 mg/kg/日と算出。

malathion に対する飲料水及び食物からの急性複合暴露リスクにおいて、全てのサブグループの摂食量予測には DEEM モデルを使用し、飲料水暴露評価は表層水に対する PRZM-EXAMS モデルを用いて実施。飲料水中の malathion 残留推定値は毒性補正係数 (TAF)の 61⁴を乗じて malaoxon 残留値に変換し、食物中推定残留値と合わせた。

カリフォルニア州のレタスに使用した急性暴露では、malathion の土壌中半減期を 3 日、Percent Cropped Area (PCA)を 0.87、使用開始日は各地域の雨期に設定、使用量を最大とした初期条件の飲料水モデルを使用した場合、米国全母集団の複合暴露は 144 %aPAD で、最も高暴露の 1 歳未満の乳幼児の複合暴露は 520 %aPAD に達し、急性暴露リスクが認められた。一方、malathion の土壌中半減期を 1 日、PCA を南東部は 0.38、中部は 0.80、西部は 0.56、北西部は 0.63 に設定、使用開始日を代表的な使用開始日としてカリフォルニア州のイチゴモデルを使用、使用量は削減値とした改良条件の飲料水モデルを使用した場合、米国全母集団の複合暴露は 19 %aPAD で、最も高暴露の 1 歳未満の乳幼児の複合暴露も 63 %aPAD に減少し、懸念される急性暴露リスクはなくなった。同様にして 15 の食物に使用した場合のリスク評価を実施したが、初期条件では乳幼児に対する急性暴露リスクが認められた 9 種の食物への使用 (テキサス州のもも、フロリダ州のかんきつ類等)でも、改良条件では急性暴露リスクはなくなった。

慢性複合リスク評価では、使用量が最大のカリフォルニア州のレタスに使用した最悪のシナリオでも、米国母集団及び 1 歳未満の乳幼児の暴露はいずれも cPAD の 1%未満であり、全ての食物への使用において慢性暴露リスクは認められなかった。

³ 「初版に寄せられたコメントにより、改訂版で PoD は 7.6 mg/kg/日と変更されたが、リスク評価の改訂には反映されていないので、この数値をそのまま Table 2 に残した」旨が、改訂版に記載されている。

⁴ malathion に比べて毒性が高い malaoxon による暴露影響を反映するために、経口投与試験よりベンチマークドーズモデルに基づき算出した慢性の毒性補正係数を 61 倍に設定し、比較データのない全ての暴露経路及び暴露期間のリスク評価に対しても、この値を適用と記載されている。

慢性の摂食リスク評価により、発がん影響の可能性から防御されているとみなされている。

短期間の第三者に対するリスク懸念はなし。作業者に関しては、個人保護具の着用が要求されている。作業者に対し、malathion の REI は 12 時間に設定されている。

生態リスクについてはスクリーニングレベルであるが、一部使用に対し鳥類、ミツバチへの環境リスク懸念が認められ、水生生物への環境リスク懸念も認められた。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

毒性及び代謝に関する詳細データは、EPA-HQ-OPP-2004-0348-0150 に記載の内容を参照した (<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0348-0150>)。

		文書 No.	評-25	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-24	○	管-31	管-32、33
文書名 (和訳)	CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance malathion. ¹ (農薬ピアレビューの結論: 活性成分 malathion の農薬リスク評価ピアレビュー)			
発行年	2009年7月17日			
農薬名	malathion	農薬の系統	有機リン系	
背景 委員会決定2007/389/ECにより ² 、malathionは理事会指令91/414/EEC Annex Iへの収載中止が決定されたが、notifierにより新規用途での収載が要請された。これに伴い、2009年2月にフィンランドに代わり英国が、notifierから提供された懸念が確認された点(不純物isomalathionの遺伝毒性の懸念、消費者暴露、哺乳類への長期間リスク)に関する新規情報とデータの評価及び追加報告書作成を実施した。EFSAは2009年4月24日に追加報告書のピアレビューを開始し、2009年6月の一連の会議で問題点及び依頼に応じてnotifierから提供された追加情報に関する評価を実施した。加盟国代表による最終会議は2009年6月に開催され、代表的な用途のイチゴ及び鑑賞用植物への使用(それぞれ最大1.2 kg/haと0.114 kg/ha)に関するリスク評価のみ更新された。				
概要 <有害性> 工業用 malathion の仕様では、不純物 isomalathion の許容最大濃度は 0.2 重量%であるが、FAO 仕様では 0.4 重量%である。一連の毒性データを提供した試験に基づくと、対象試料の isomalathion 含有量は全て 0.03%であった。今回の分析では平均含有量は 0.048~0.076%であり、0.03%の達成は容易ではない。さらに、FAO により保管時の温度と保管時間に関連して isomalathion は 2~10 倍に増加することが示されている。以上より、malathion の毒性データ参照値は、全て isomalathion 含有量 0.2%に基づくことにした。 malathion は、ラットの経口暴露による中程度の急性毒性物質(Xn; R22)であるが、経皮、吸入暴露では急性毒性はない。 皮膚刺激性、眼刺激性は示さないが、皮膚感作性物質(Xi; R43)である。参照した急性試験で使用された試料の isomalathion 含有量は 0.4%である。 二世帯毒性試験で、母獣に影響が生じない用量で胎仔に体重減少を生じ、ウサギの発生毒性試験(isomalathion 含有量不明)で母獣の体重に影響が生じない用量で胚吸収が生じたが、生殖発生毒性に関する分類は示されていない。 isomalathion 含有量 0.2%の試料による体細胞を用いた <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験は陰性であったが、isomalathion 含有量 0.14%の試料によるヒトリンパ球及びマウスリンパ球を用いた <i>in vitro</i>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/333r.pdf> から入手可能。

² 2006年1月13日に最終報告の、フィンランドが評価を担当した malathion に関するピアレビュー (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/63r.pdf>) に基づく。

染色体異常試験はいずれも陽性であった。2006年のピアレビュー以降に信頼できる Ames 試験が提出され、isomalathion 含有量 0.25%以下の malathion には遺伝毒性はないことが示された。

ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験(isomalathion 含有量 0.03%及び 0.018%)で、鼻腔及び肝臓の腫瘍が高用量で観察されているが、発がん性の分類はなされていない。

短期・長期試験において、標的となる影響は ChE 阻害である。ラットの 90 日間混餌試験(isomalathion 含有量 0.03%)において、脳の ChE 阻害が毒性エンドポイントとみなされた。ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でも、脳の ChE 阻害がエンドポイントとみなされた。ラットの神経発達毒性試験でも、臨床所見、行動評価での影響と脳の ChE 阻害が見られた。

ヒトボランティアにおける単回経口摂取試験では、血漿、RBC の ChE 阻害は観察されなかった。

ヒトによる経口摂取後 12 時間以内に、ほとんどの malathion が代謝され排泄されたが、個人差も大きいようである。ヤギ及び産卵鶏のそれぞれ 5 日間及び 4 日間経口投与では、迅速に投与量の 55%が尿に排泄された。乳中への排出は 2%以下であり、代謝と排泄器官である肝臓と腎臓中の濃度が最高であった。

malathion は迅速(72 時間後に 90%)に吸収され、代謝を受けて主に尿中に排泄されるので、蓄積の証拠はない。最高濃度は肝臓で検出され、皮膚、脂肪、骨、消化管と続く。尿及び糞便に排泄される代謝物は malathion のジカルボン酸(MDCA)とモノカルボン酸(MMCA)である。malathion の種々の作物中代謝試験の結果、代謝パターンは同じであり主要代謝物は MMCA と DMCA と desmethylmalathion(DMM)であり低量の malaoxon も検出されたが、代謝物の量は作物により異なっていた。

malaoxon について、ラットの 24 ヶ月間試験で脳の ChE 阻害が malathion の 1/7 に相当する低用量で観察され、死亡動物の増加が観察される高用量で白血病の証拠が示されている。

<リスク概要>

◇リスク評価における留意事項:

2006年のピアレビューでは、malathion の代謝物に関し重大なデータギャップがあったので、消費者リスク評価を上手く結論することは不可能であったが、本報告書では、消費者安全性に対する malathion の代謝物及び分解物の関連性を明確にされた結果、消費者リスク評価の確立が可能となった。再登録提案にあたり、作物及びその加工食品中に生じる malathion の代謝物及び分解物の毒性に関し、DMM、MDCA、DMCA の毒性等量は malathion と同じとみなしている。malathion と malaoxon に対する長期毒性試験の NOAEL の比率より、malaoxon の毒性等価係数 30 は導出されており、加盟国は LOAEL に基づき malathion の 6~7 倍が妥当としているが、ピアレビューされていない。専門家による PRAPeR TC 12 会議により、イチゴの入手可能なデータによる暫定的な消費者リスク評価が可能とみなされた。

malathion 及び直近の代謝物は、ヤギ、産卵鶏の食用組織、乳、卵中には LOQ を超える量は検出されなかったもので、反芻動物及びニワトリに対する評価の必要はない。

isomalathion 含有量 0.2%未満の試料で測定し、ChE 阻害をエンドポイントとする場合は、安全係数 10 を追加した。

◇消費者リスク:

・慢性暴露: DMM、MDCA、MMCA の毒性等価係数は 1、malaoxon の毒性等価係数として 30 を適用した場合、イチゴのデータで算出した EFSA PRIMo 準拠の消費者摂取量は、ADI の 3%以下であった。イチゴへの使用では、消費者暴露に関連する残留物のほとんどが MMCA と MDCA なので、malaoxon の毒性等価係数を 6~7 に変更しても、差はわずかである。

ADI = 0.03 mg/kg/日; ラットの 90 日間混餌試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL = 29 mg/kg/日、isomalathion 仕様含有量 0.2%の試料の場合の SF 10 も加味した SF = 1000

から算出。

・急性暴露：DMM、MDCA、MMCAの毒性等価係数は1、malaoxonの毒性等価係数として30を適用した場合、イチゴのデータで算出したEFSA PRIMo 準拠の消費者摂取量は、ARfDの8%以下(下記①のARfD)または2%以下(下記②のARfD)であった。慢性暴露と同様に、イチゴへの使用では消費者暴露に関連する残留物のほとんどがMMCAとMDCAなので、malaoxonの毒性等価係数を6~7に変更しても、差はわずかである。

①ARfD = 0.3 mg/kg/日；ウサギの発生毒性試験における親動物毒性及び催奇形性に基づくNOAEL = 25 mg/kg/日、SF = 100から算出。

②ARfD = 1.5 mg/kg；ヒト単回経口摂取試験(isomalathion含有量0.24%)におけるChE阻害に基づくNOAEL = 15 mg/kg/日、SF = 10から算出。

◇作業リスク：

操作時に個人保護具を着用し、ブームスプレー、ナップサックにより散布した場合、操作者推定暴露量はAOEL以下である。第三者(bystander)及び作業者の推定暴露量もAOEL以下であるが、作業者が処理地にre-entryする場合には、手袋を着用する必要がある。

AOEL = 0.03 mg/kg/日；ラットの90日間混餌試験における脳のChE阻害に基づくNOAEL = 34 mg/kg/日、isomalathion仕様含有量0.2%の試料の場合のSF 10も加味したSF = 1000から算出。

生態リスクとして、malathionをイチゴに使用した場合の哺乳類及び果食性鳥類へのリスクは低く、魚類及び甲殻類に対するリスクは4つのシナリオ中3つで低いとみなされている。ハチに対する毒性は高いので、加盟国レベルでのリスク軽減対策の設定が必要である。

<その他>

リスク評価は完了していない。

malathion及びその代謝物は、それぞれ2つの光学異性体で構成されているが、イチゴ等の消費者暴露に関連したマトリクス中での各異性体の代謝や分解に関する情報が提供されていない。光学異性体の割合を評価して、消費者リスク評価に反映する必要がある。ただし、本報告書における暫定評価でも、申請用途のイチゴへの使用における現時点の消費者暴露推定値及び毒性参照値から導出された安全マージンは十分大きいとみなした。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無：無し

備考

2006年1月13日にmalathionに関するピアレビューがEFSAより報告され、それに基づき2007年6月6日に理事会指令91/414/EEC Annex Iへのmalathionの非収載、及び当該物質を含む植物防疫製品の認可取消しの委員会決定が提出された。その後ピアレビューの結論として本報告が公開された。

		文書 No.	評-26	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	○	評-27	管-34	管-35
文書名 (和訳)	Amended Reregistration Eligibility Decision (RED) document for Methylthiocarbamate salts (Metam-sodium, Metam-potassium) and Methyl Isothiocyanate (MITC). ¹ (Metam Sodium/Potassium 及び MITC に関する改訂再登録適格決定文書)			
発行年	2009年5月			
農薬名	metam	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>非選択性燻蒸剤のmetam sodiumとmetam potassiumは、施肥後の土壤中でmethyl isothiocyanate (MITC)に変換するが、燻蒸作用があるのはMITCであり、MITC自体も木柱処理及び杭打ち用の抗菌用途で登録されている。metam sodium、metam potassium及びMITCの土壤燻蒸、下水管樹根制御、抗菌用途に対するリスク評価を別々に実施し、これら用途に関するEPAの決定内容をREDに収載。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>metam sodiumとmetam potassiumは土壤中で迅速に分解され、ともに揮発性のMITCを生成するので、metam sodiumによる主な懸念は陸生生物と水生生物のMITCへの急性暴露となる。MITCは、揮発により大気中に進入すると、直接光分解で迅速に分解する。metam sodiumとmetam potassiumは生体内で効率的にMITCに変換される。</p> <p>metam sodiumは経口、経皮、吸入暴露ともに急性毒性は低毒性(カテゴリーIII)であり、皮膚刺激性、眼刺激性はないが、モルモットの皮膚感作性が陽性である。MITCは急性毒性物質であり、経口、吸入暴露ではカテゴリーII、経皮暴露ではカテゴリーIである。皮膚刺激性及び眼刺激性(カテゴリーI)があり、モルモットに皮膚感作性を示す。</p> <p>MITCでは、ヒトの可逆的な眼刺激性が観察されている。</p> <p>metam sodiumの遺伝毒性は陰性で、変異原性物質ではないとみなされるが、CD-1マウスの雌雄で血管肉腫の発生頻度が有意に増加したので、“probable human carcinogen”と分類された。MITCの変異原性試験データは不適切であるが、V79肺細胞による染色体異常試験は陽性であった。MITCのラットの28日間吸入暴露試験では限局性扁平上皮化生が見られた。</p> <p>metam sodiumとMITCの経口投与における毒性影響、特に低用量から中用量での影響は極めて類似しており、イヌでは同程度のモル量で肝臓に影響が生じている。</p> <p>metam sodiumのラットの経口投与による急性神経毒性試験では、自発運動の低下が記載されている。</p> <p>MITC及びmetam sodiumの経口投与による発生毒性試験では、胎仔体重低値、骨化遅延及び胚吸収の増加等が同程度のモル量で観察された。</p> <p>ラットに経口摂取されたmetam sodium及びMITCは消化管から迅速に吸収され、甲状腺、肝臓、腎臓、肺に分布し24時間以内にそれぞれ85%以上が排泄される。毒性学的に注目される代謝物/分解物はメチルイソシアネート(MIC)、二硫化炭素(CS₂)及び硫化水素(H₂S)であり、</p>				

¹ <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0125-0519> から入手可能。

ラットの metam sodium への経口暴露により、投与量(モル基準)の 20～25%程度が CS₂に変換した。CS₂ は神経毒性物質で感覚伝導速度に影響を及ぼし、H₂S は低用量でもヒトの眼を損傷し、頭痛、嘔吐、不眠を引き起こす。

<リスク評価>

metam sodium、metam potassium 及び MITC の揮発性及び植物中の代謝試験に基づく、現在登録した metam sodium と metam potassium の用途では、食物または飼料に残留物は存在しないとの結論を EPA は示している。飲水暴露を含む摂食暴露は起こりえないので、残留基準値は設定されていない。EPA-HQ-OPP-2004-0159-0120²には、製紙工程で殺菌剤として使用された metam potassium の残留 metam potassium/MITC が包装紙から食物に移動することで摂食暴露が生じる可能性があるが、metam potassium は易水溶性であり加水分解により MITC と CS₂ を生成し、MITC は蒸気圧が高く乾燥行程中に大気中に蒸発しやすいと記載されている。

環境モニタリングデータより、metam sodium と metam potassium を使用後に第三者 (bystander) が大気中の MITC に暴露する可能性は明白なので、本文書では metam sodium と metam potassium 使用による一般人の吸入暴露及び作業者の職業暴露を、MITC 濃度を基準として評価した。ヒトによる可逆的な刺激性の NOAEL = 220 ppb、UF 10(種差×1、個体差×10)から算出した 22 ppb 以上の MITC に、第三者及び操作者が 1～8 時間吸入暴露された場合に、急性吸入リスク懸念の可能性が示されている。metam の再登録決定を達成し metam 軽減対策を進展させる過程で、EPA は暴露母集団の特性、有害物質の特性、種々のリスク軽減オプションの有効性等の有用情報、パブリックコメント、軽減対策が生産者の生産高に及ぼす影響他の広範囲の要素を考慮した。一般人への中期間、長期間暴露及びリスクに関連した不確かさをなくすためにも、毒性と暴露の両方において必要なデータを補充する必要がある。

metam sodium と metam potassium は土壌中で迅速に分解し揮発性の MITC が生成するので、陸生生物への暴露は MITC による吸入経路から、水生生物の甲殻類及び魚類への暴露は表層水中の MITC から生じると見られる。哺乳動物の吸入毒性試験データ及び、MITC の大気中濃度のモニタリングデータとモデル予測データにより詳細に解析した結果、野生の哺乳動物には急性リスクの懸念は示唆されていない。鳥類に関しては吸入暴露による毒性データが不足しているため、リスク評価はされていない。遠隔地に生息する対象外の陸生植物に対しては、気化した MITC によるリスクの可能性が考えられる。MITC について、水生生物(甲殻類、魚類)の急性リスク懸念がわずかにあるが、表層水からの揮発により慢性では低暴露とみられる。ヒト健康影響リスク軽減対策を促進すると、環境リスクも削減できる。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無：無し

備考

毒性及び代謝に関する詳細データは、EPA-HQ-OPP-2005-0125-0004 に記載の内容を参照した(<http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2005-0125-0004>)。

² <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2004-0159-0120>

		文書 No.	評-27	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-26	○	管-34	管-35
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metam. ¹ (活性成分 metam の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2008年11月26日			
農薬名	metam	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>ベルギーがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2007年9月10日にEFSAに評価報告書 draft版 (DAR) を提出した。EFSAは2007年10月4日にピアレビューを開始し、2008年6月から7月の一連の会議でDARの問題点及び依頼に応じてnotifierから提供された追加情報に関する評価を実施した。加盟国代表による最終会議は2008年10月に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>ナトリウム塩として、経口、吸入暴露による急性毒性物質 (R22、R20) である。</p> <p>ナトリウム塩として、眼刺激性は示さないが、皮膚腐食性 (R34) と皮膚感作性 (R43) を示した。</p> <p>ナトリウム塩として、ラットの発生毒性試験で母獣に影響が見られる用量で変異と(発達)遅延の発生頻度が増加が見られ、ウサギでは生存胎仔数の減少と着床後胚死亡の増加 (R63) が見られた。</p> <p>遺伝毒性は示さない。</p> <p>ナトリウム塩として、短期・長期試験における重要な(critical)影響は肝毒性 (R48/22) で、イヌの1年間カプセル経口投与試験で、雌イヌに ALT の上昇と肝臓におけるいくつかの組織学的所見が見られている。</p> <p>マウスに血管肉腫を誘発したことから R40 が提唱された。</p> <p>metam の代謝試験はあるが、代謝物は同定されていない。代謝試験に適用された用量が小さすぎるためと考えられている。</p> <p>metam の工場原料中にかなりの量の不純物 (MITC²、DMTU³等) が存在するが、DMTU の毒性データにはデータギャップがある。</p> <p>MITC は、経口、経皮、吸入暴露による急性毒性物質 (R25、R21、R23) である。</p> <p>MITC は、皮膚腐食性 (R34)、呼吸器刺激性 (R37) と皮膚感作性 (R43) を示す。</p> <p>MITC は、遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性を示さなかった。</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/203r.htm> から入手可能。

² methyl isothiocyanate

³ N,N'-dimethylthiourea

<リスク概要>

◇リスク評価における留意事項:

本評価書では、申請された植物成長調整剤としての代表的な用途(にんじん等の作物の植え付け前の土壌燻蒸による殺線虫剤、殺菌剤、除草剤、殺虫剤としての使用)に関する評価を試みている。

◇消費者リスク:

数々の残留試験データは会議で却下されデータギャップがあるので、消費者リスクは完了できない状況にある。さらに、metam は使用量が多い(306~612 kg/ha)ので、kg レベルで環境中に放出されている不純物の問題も考慮する必要がある。

・慢性暴露: 評価についての記載なし

ナトリウム塩としての ADI = 0.001 mg/kg/日; イヌの1年間カプセル経口投与試験の NOAEL = 0.1 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

MITC の ADI = 0.004 mg/kg/日; イヌの90日間飲水試験の NOAEL = 0.4 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

・急性暴露: 評価についての記載なし

ナトリウム塩としての ARfD = 0.1 mg/kg/日; ラット強制経口投与による発生毒性試験全体より NOAEL = 10 mg/kg/日とし、SF = 100 から算出。

MITC の ARfD = 0.03 mg/kg/日; ラット強制経口投与による発生毒性試験の母獣の NOAEL = 3 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

◇作業員リスク:

sodium metam の使用に関する作業員暴露評価には、英国 POEM モデル、ドイツモデルともに適用できず、作業員リスク評価は完了していない。

ナトリウム塩としての AOEL = 0.001 mg/kg/日; ADI と同じ値で合意。

MITC の AOEL = 0.004 mg/kg/日; ADI と同じ値で合意。

その他、不純物の DMTU 及び TIMC による地下水暴露評価が必要と提案されている。

<その他>

リスク評価は完了していない。

metam の代謝物の同定がなされていない。毒性的に問題となる不純物の DMTU の毒性データにはデータギャップがある。MITC についてはデータがあるが、技術仕様書に特定されていないので、新しい仕様が必要である。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無: 無し

備考

		文書 No.	評-28	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	—	管-36	管-37
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Methamidophos. ¹ (methamidophos の再登録適格決定)			
発行年	2006 年 7 月 31 日			
農薬名	methamidophos	農薬の系統	有機リン系	
背 景				
<p>1972 年に初めて農薬登録された。綿花、ジャガイモの他、様々な作物に使用されている。</p> <p>1997 年に登録者である Bayer 社は綿花、ジャガイモ、トマト (special local need のみ) への使用を除く全ての methamidophos の使用を自主的に中止した。1998 年にカリフォルニア州において、採種用アルファルファへの special local need 登録が公示された。登録者は 1999 年 12 月までに、残存の用途全てについて、労働者暴露の可能性に対応するため自主的に閉鎖式の混合、投入システムを段階的に導入 (phase-in) した。</p> <p>2000 年 2 月 3 日にヒト健康・環境影響評価を公表した。その後、2002 年 4 月に methamidophos の IRED を完成させた。</p> <p>2006 年 7 月の 31 の有機リン系農薬に関する累積リスク評価完遂に伴い、本 RED が公表された。</p>				
概 要				
<p><有害性></p> <p>低用量の経口、経皮、吸入暴露により実験動物が死亡し、急性毒性はいずれも毒性カテゴリー I に該当。</p> <p>皮膚刺激性は軽度、眼刺激性は中等度だが、いずれも投与後早期に死亡、又は他の全身毒性徴候を生じる (皮膚刺激性、眼刺激性とも毒性カテゴリー I に該当)。このため、皮膚、眼からの吸収は早いことが示唆される。</p> <p>急速に分解され、投与後 24 時間以内に排泄される[*]。組織への蓄積性なし[*]。尿中代謝物として同定されている O,S-dimethyl-phosphorothioate、methyl dihydrogen phosphate、phosphoric acid は ChE 阻害物質ではないと考えられている[*]。</p> <p>ニワトリにおける多発性神経障害が観察されたが、ラットでは神経障害が見られなかった。経口摂取したヒトでの遅発性末梢神経障害を示唆する公開科学論文がある。</p> <p>皮膚感作性なし。</p> <p>血漿、赤血球 (RBC)、脳の ChE 阻害作用があり、振戦、流涎、色素涙、呼吸困難等の毒性症状が観察される[*]。</p> <p><リスク概要></p> <p>methamidophos は acephate の代謝物なので、「全ての発生源」からの methamidophos のリスクには、acephate 使用によるものも含まれる。</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/methamidophos_red.pdf から入手可能。

食物を介した急性摂食暴露の参照値は、ラット急性神経毒性試験における血漿・RBC・脳のChE阻害に基づくNOAEL 0.3 mg/kg/日、UF 100(種間差10、種内差10)、FQPA SF 3(出生前後に暴露されたラット、ウサギの仔動物に感受性増加が見られなかったこと、ラット2世代繁殖毒性試験で仔動物において成獣より高い感受性が見られなかったこと、毒性データがそろっていること、乳幼児の食事を介した摂食暴露を過少評価していないことに基づく)から aPAD を 0.001 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(7~12歳児)における暴露(99.9%タイル値)が33 %aPAD、「全ての発生源」からの暴露は最も高暴露の幼児全体に関して76 %aPADで、いずれも全集団で懸念レベルを下回った。

食物を介した慢性摂食暴露の参照値については、ラット8週間亜慢性経口毒性ChE試験における脳のChE阻害に基づくNOAEL 0.03 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3²からcPADを0.0001 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(1~6歳児)における暴露(99.9%タイル値)は15 %cPAD、「全ての発生源」からの暴露は37 %cPADで、いずれも全集団で懸念レベルを下回った。

表層水からの急性、慢性飲水暴露リスクについては、スクリーニングモデル(PRZM-EXAMSモデル)に基づく推定環境中濃度が、急性暴露について28.6~61.8 ppb、慢性暴露について1.5~3.8 ppb、acephate使用によるmethamidophosの推定環境中濃度(GEENECモデルに基づく)が22 ppbであるのに対し、急性暴露のDWLOCが2.9 ppb、慢性暴露のDWLOCが0.6 ppbであり、全人口で懸念ありと推定された。地下水からの急性、慢性飲水暴露リスクについては、SCI-GROWモデルに基づく推定環境中濃度が急性暴露、慢性暴露とも0.028 ppb、綿花へのacephate使用によるmethamidophosの推定環境中濃度(SCI-GROWモデルに基づく)が0.005 ppbであり、急性、慢性暴露ともに上記のDWLOCより低く、全人口でリスク懸念なし。

モデル予測には不確実性、限界があるため、EPAは実際の表層水中のmethamidophosの急性、慢性濃度はDWLOCよりも低いだろうと考えており、これを実証するため、表層水モニタリングデータがリスク懸念への対応として出される予定である。

methamidophosは住居用途の登録なし。acephateには多数の住居用途、レクリエーション用途、業務用途があるが、懸念されるリスクの削減のため、学校や病院等の機関における室内での使用、住居における鑑賞用植物への使用、ヒアリを制御するための局所的な盛り土処理、ゴルフ場の芝への使用に限定されている。これらに用いられたacephateの分解によるmethamidophosのリスクは無視し得る程度であった。

職業暴露リスク(ラットにおけるChE阻害に基づくNOAELを使用して推算)については、農業地域でmethamidophosを混合、投入、使用する労働者及び農薬処理地域に足を踏み入れる(re-entry)労働者へのリスクが懸念された。EPAは、綿花への使用をphase outし、ラベル表示による制限(散布者による閉鎖式cabの使用、flaggerに対して閉鎖式の乗り物を使用するかflaggerを必要としないGPS装置の使用、REIの延長)をすることにより、ほとんどの労働者リスクを許容可能なレベルまで減じることが可能と考えた。

生態リスクについては、鳥類、哺乳類への急性、慢性リスクが懸念され、淡水無脊椎動物へのリスクもいくらかあり。

<その他>

発達神経毒性試験等のデータ要求あり。

労働者リスク、飲水暴露リスク、生態リスク等への対策が提案されている。

食品安全委員会での評価の有無

①食品安全委員会での評価の有無：有り

②ADI(直近)：0.0006 mg/kg/日

² 急性摂食暴露のFQPA SFと同様。

③評価結果通知日(直近): 2008年5月1日

備考

2000年2月3日公表の“Human Health Risk Assessment-Methamidophos Revised Risk Assessment”に有害性に関する記載があると思われるが、入手できなかった。

2008年11月25日公表の”Methamidophos; Revised Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review.”を確認し、この文書から抜粋して記載した箇所には*を抄録中の本文の右肩につけて区別した。

		文書 No.	評-29	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	—	管-38	管-39
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Methidathion. ¹ (methidathion の再登録適格決定)			
発行年	2006年7月31日			
農薬名	methidathion	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>1972年に初めて農薬登録された。</p> <p>IREEDを2001年9月28日に承認、2002年4月に公表。</p> <p>2006年7月31日の有機リン系農薬に関する累積リスク評価完遂に伴い、本REDが公表された。</p> <p>今後、methidathion oxonの28日間反復投与毒性試験のデータ要求(DCI)の通知が公布される予定である。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>急性経口毒性は強く(毒性カテゴリーⅠに該当)、経皮及び吸入暴露による急性毒性は中等度(毒性カテゴリーⅡ及びⅢに該当)。</p> <p>皮膚刺激性なし(毒性カテゴリーⅣに該当)。弱い眼刺激性(毒性カテゴリーⅢに該当)。</p> <p>皮膚感作性なし。</p> <p>最も感受性の高い毒性症状はChE阻害。</p> <p>ラット単回経口暴露による急性神経毒性試験において、迷路での活動減少、機能観察指標の変化等の神経毒性が見られ、血漿、赤血球(RBC)、脳のChE活性阻害が有意に見られた。</p> <p>ラット摂餌暴露による亜慢性神経毒性試験、ウサギ反復経皮暴露試験において、血漿、RBC、脳のChE阻害が有意に見られた。イヌ慢性摂餌暴露試験でRBC、脳のChE阻害に加え、肝臓酵素の増加、肝臓の肉眼的所見、顕微鏡下での胆栓の存在、毛細胆管の膨張、慢性肝炎等が観察された。</p> <p>ニワトリで遅発性神経障害を誘発しなかった。</p> <p>ラットでは発がん性の証拠が得られなかったが、雄マウスでは最高試験用量で発がん性の証拠(良性及び悪性の肝臓腫瘍)が得られた。このため、EPAはmethidathionをグループC(possible human carcinogen)に分類した。</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/methidathion_red.pdf から入手可能。

in vivo, *in vitro* で変異原性の証拠なし。

子宮内暴露されたラット及びウサギ、出生前後に暴露されたラットで感受性の増加は見られなかった。胎仔の神経系発達の異常の証拠も得られなかった。

代謝物は oxygen analog の S-[(5-methoxy-2-oxo-1,3,4-thiadiazole-3-(2H)yl)methyl] O,O-dimethyl-phosphorothioate、sulfoxide 代謝物の 2-methoxy-4(methylsulfinylmethyl)-1,3,4-thiadiazole-5-one、sulfone 代謝物の 2-methoxy-4(methylsulfonylmethyl)-1,3,4-thiadiazole-5-one。

<リスク概要>

食物を介した急性摂食暴露の参照値は、ラット亜慢性神経毒性試験における血漿・RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.2 mg/kg/日、UF 100(種間差 10、種内差 10)、FQPA SF 1(毒性データがそろっていること、子宮内暴露されたラットとウサギ、及び 2 世代繁殖試験における仔ラットで感受性増加の証拠がないこと、胎仔神経系発達異常の証拠が無いこと、実測データ等により適切な暴露評価が可能なこと、居住用途が登録されていないこと等に基づく)から aPAD を 0.0020 mg/kg/日と算出した。全集団で暴露(99.9%タイル値)が懸念レベルを下回った(14 %aPAD(13 歳以上の女性)~64 %aPAD(1 歳未満の乳児))。

食物を介した慢性摂食暴露の参照値については、イヌ慢性毒性試験における RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.15 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 1²から cPAD を 0.0015 mg/kg/日と算出した。全集団で暴露(99.9%タイル値)が懸念レベルを下回った(3 %cPAD(13 歳以上の女性)~23 %cPAD(1~6 歳児))。

地下水の環境中推定濃度は SCI-GROW モデルにより 0.4 ppb、表層水の環境中推定濃度は PRZM-EXAMS モデルにより急性(ピーク)が 5.6 ppb、平均(56 日間)が 0.6 ppb と推定され、これらは、最も感受性の高い 1 歳未満の乳児における急性 DWLOC(7.2 ppb)及び慢性 DWLOC(13 ppb)よりも低く、飲料水に残留した methidathion への暴露によるリスク懸念はないことが示唆される。

居住リスクについては、住居用途がないため懸念なし。

食物及び飲料水を介した急性、慢性の複合摂食暴露リスクは懸念レベルを超過しない。

職業暴露リスク懸念あり。農業用途の 18 シナリオの内、5 シナリオで有機蒸気除去呼吸器の着用、工学的制御等をして懸念レベルを超えるリスクが見られた。EPA は、ラベル表示による制限(水溶性製剤の使用を非空中投与に限定、個人保護具の追加、閉鎖系の使用、methidathion 製品を希釈するための最低 500 ガロン/エーカーの水散布等)、及び本評価書で推奨する REI の設定により、これらのリスクを軽減できると考える。それでも残存するリスクについて EPA は、リスク評価が保守的な仮定に基づくものであり、methidathion 使用による便益を考慮すると妥当と考える。

生態リスクについては、鳥類、哺乳類、水生生物に対する急性、慢性リスク懸念あり。

² 急性摂食暴露の FQPA SF と同様。

<その他>

EPA は、①現在のデータギャップ及び追加データの必要性への対応がなされ、②この評価書において概説されたリスク削減対策が採用され、これらの対策を反映するようにラベル修正がなされ、③有機リン系農薬について検討された累積リスクにより、最終的な再登録適格決定が支持されるならば、methidathion は再登録適格であることを決定した。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

規制について紹介した項において、FQPA 耐容量再評価に関して、耐容量についての記載があり、リスク管理措置の抄録に記載した内容も含まれている。

リスク削減対策として記載されているのは職業暴露リスク、生態リスクについてであり、摂食リスクに係る対策は必要ないとされている。

有害性情報が記載されていると思われる 2000 年 8 月 9 日発行の”Human Health Risk Assessment Methidathion”は入手できない。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	○	評-31	管-40	管-41
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision (RED) Methomyl. ¹ (methomyl の再登録適格決定(RED))			
発行年	1998年12月			
農薬名	methomyl	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>1968年10月に初めて農薬登録された。 本REDは1998年9月29日に承認された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>ラット急性経口 LD₅₀ 値は 30 mg/kg(雌)、34 mg/kg(雄)で、毒性カテゴリー I に該当。ウサギ急性経皮 LD₅₀ 値は > 2000 mg/kg で、毒性カテゴリー III に該当。ラット急性吸入 LC₅₀ 値は 0.258 mg/L で、毒性カテゴリー II に該当。眼を介した暴露による毒性は高い。</p> <p>皮膚刺激性なし(毒性カテゴリー IV に該当)。ウサギの眼刺激性試験で角膜混濁が見られ、眼刺激性は毒性カテゴリー I に該当。</p> <p>皮膚感作性なし。</p> <p>ニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験は陰性。</p> <p>ヒト発がん性は”not likely”でグループ E に該当。</p> <p><i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> 変異原性試験が陰性で、遺伝毒性なし。</p> <p>ラット、ウサギの発生毒性試験で母動物毒性は見られたが、発生毒性は見られず。ラット 2 世代繁殖試験において親動物に全身毒性(体重及び摂餌量減少、血液学的指標の変化)が見られた用量で仔動物に平均生存胎仔数の減少、平均体重減少が見られた。これらのラット、ウサギにおいて感受性増加は示唆されなかった。</p> <p>急速に吸収され、代謝される(ラット)。排出は 5 割が尿中、3~4 割が呼気で、糞便中へは 2~3%のみ排泄される。尿中の主要代謝物はメルカプツール酸誘導体で、その他に量は少ないが 10 種の代謝物(アセトニトリル、酢酸塩、methomyl oxime の sulfate 抱合体、アセトアミド等)が見られる。代謝経路は主に 3 経路あり、methomyl の S-methyl 部分がグルタチオンにより置換され、さらにメルカプツール誘導体に変換される経路、カーバメートエステルが開裂して oxime 部分を放す経路、anti-methomyl 異性体への異性化とその後の Beckman 転移と脱離反応によりアセトニ</p>				

¹ <http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/0028red.pdf> から入手可能。

トリルを形成する経路である。

<リスク評価>

居住リスクについては、住宅所有者による使用はないため懸念なし。

複合暴露リスクは、食物及び飲料水を介した摂食暴露のみを検討。EPA は methomyl を thiodicarb の分解産物であると決定し、複合暴露リスク評価には thiodicarb と methomyl の両方からの残留を考慮した。

食事を介した急性摂食暴露 (methomyl のみ) の解析結果をウサギ発生毒性試験における投与 1~3 日後の母動物死亡に基づく NOEL 6 mg/kg/日と比較した結果、米国一般集団における MOE は 958、1~6 歳児の MOE は 417、乳児の MOE は 1117 であった。これを UF 100 (種間差 10、種内差 10)、FQPA SF 3 (子宮内、出生前後に暴露されたラット、ウサギで感受性増加は示唆されなかったが、急性、亜慢性神経毒性試験データがないことに基づく) に基づき許容可能と考えられる MOE 300 と比べた結果、いずれも適切なマージンが存在することが示唆された。食事を介した methomyl 及び thiodicarb からの急性複合摂食暴露の解析結果を急性摂食に係る NOEL 6 mg/kg/日と同様に比較した結果、米国一般集団における MOE は 912、1~6 歳児の MOE は 417、乳児の MOE は 756 で、許容可能と考えられる MOE 300 と比べ、適切なマージンが存在していた。

ヒト健康影響の参照値(RfD)は、イヌ2年間混餌投与試験における腎臓の組織病理学的影響に基づく NOEL 2.5 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3 から 0.008 mg/kg/日と算出した。

食事を介した慢性摂食リスク評価 (methomyl のみ) の結果、乳幼児における推測残留レベルは 67 %RfD、1~6 歳児では 62.6 %RfD、米国一般人口では 35 %RfD であった。食事を介した methomyl 及び thiodicarb からの慢性複合摂食暴露における推測残留レベルは最も高暴露の集団である 1 歳未満の乳児で 6.5 %RfD、1~6 歳児で 2.7 %RfD、米国一般集団においては 1.9 %RfD であった。

表層水及び地下水中の methomyl への急性暴露について懸念のある飲料水レベルは米国一般集団で 470 ppb、1~6 歳児で 56 ppb であり、慢性暴露について懸念のある飲料水レベルは米国一般集団で 275 ppb、1~6 歳児で 78 ppb であった。表層水及び地下水における methomyl の推定最大濃度(急性暴露)は 30 ppb 及び 20 ppb であり、表層水における methomyl の推定平均濃度(慢性暴露)は 26 ppb、地下水における methomyl の推定平均濃度は最大濃度以下と推測される。表層水及び地下水における methomyl の推定最大濃度は急性暴露について懸念のある飲料水レベルを、推定平均濃度は慢性暴露について懸念のある飲料水レベルを各々、下回る。

以上より、EPA は全経路における methomyl 複合暴露は EPA のリスク懸念を超過しないと結論した。

混合/投入作業者における全身毒性のリスクを最小化するため、EPA は個人保護具の着用、及び又は工学的制御の使用を求めている。

生態リスクについては、非特定の哺乳類、淡水無脊椎生物への慢性リスクが主に懸念される。

<その他>

この RED に特定されたラベル表示、用途で使用された場合、methomyl はヒト及び環境への非合理的なリスクを生じず、再登録適格と判断された。

リスク評価結果を確実なものにするため、毒性、生態系への影響、残留物の化学に関する追加データが要求される。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

2007年6月19日に”Methomyl. Acute, Probabilistic Aggregate Dietary (Food and Drinking Water) Exposure and Risk Assessments for the Reregistration Eligibility Decision.”が公表されているようである(現時点で、再登録の適否を決定する資料とはされていないため、参照せず)。

		文書 No.	評-31	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-30	○	管-40	管-41
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methomyl. ¹ (活性成分 methomyl の農薬リスク評価ピアレビューに関する結論)			
発行年	2006年6月			
農薬名	methomyl	農薬の系統	カーバメート系	
背景				
<p>英国が評価を実施し、2004年5月3日にEFSAに評価報告書draft版(DAR)を提出した。EFSAは2004年6月28日にピアレビューを開始し、2005年2月9日の会議で追加データが必要なことが合意された。関係国代表による会議が2006年6月7日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口、吸入暴露及び眼からの暴露による急性毒性は高いが、経皮暴露による急性毒性は低い。R25 及び T+,R26 該当と考えられる。</p> <p>皮膚刺激性なし。眼に対しては僅かな刺激性。皮膚感作性なし。</p> <p>文献調査から、<i>in vivo</i>における2試験で陽性結果が得られているが、試験プロトコルの欠陥や投与経路を考慮すると評価には適さないと考えられ、他の <i>in vivo</i>における染色体異常試験や骨髄小核試験、<i>in vitro</i>における細胞遺伝毒性試験等の結果は全て陰性であった。利用可能な試験に基づく証拠の重み付けから遺伝毒性はないことが示唆された。</p> <p>2世代、3世代繁殖毒性試験において、生殖、繁殖への影響なし。ラット及びウサギの発生毒性試験において、胎児への影響は見られず、催奇形性なし。利用可能な試験に基づき、証拠の重み付けから生殖発生毒性の懸念はないことが示唆された。</p> <p>ラット、マウスにおいて発がん性の証拠は得られていない。</p> <p>急性神経毒性試験における、可逆的で用量依存的な脳のChE阻害に基づくNOAELは0.25 mg/kg。ニワトリで遅延神経毒性は見られなかった。</p> <p>消化管から容易に吸収され、広範囲に分布し(ラットは消化管、肝臓、血液、皮膚で、サルは脂肪と筋肉で高レベル)、急速に排泄される(24時間以内にラットは80%、サルは63%)。排泄は主に尿、呼気からで、ラットは尿からの排泄が多く、サルは呼気からの排泄が多い。特異的な生体蓄積性は赤血球(RBC)に若干見られた以外は見られなかった。尿中の主な代謝物はメルカプソー</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/83r.pdf> より入手可能。

ル酸誘導体 (N-acetyl-S-[1-[[[(methylamino)carbonyl]oxylimino]ethyl]-L-cysteine) で、血液及び肝臓中の主な残留物はアセトニトリルである。

果物での methomyl の代謝は 4 経路あり、いずれも毒性懸念のある代謝物を生じない。少なくとも 2 つの代謝物 (IN-HUZ57²、IN-G6520³) は完全なカーバメート骨格を有し、毒性に関連ありと考えられるが、果物において親化合物よりもかなり低いレベルでしか存在せず、毒性全体への寄与は小さいと推測されるため、果物の残留モニタリング、リスク評価は親化合物に対してのみ行われる。

<リスク概要>

◇リスク評価における留意事項:

本報告における結論は、殺虫剤としての代表的な用途(きゅうり、ズッキーニ、トマト、ナスの刺咬昆虫、吸汁昆虫を制御するための葉面散布)に関する評価に基づくものである。

EU によるピアレビューの過程で、ブドウへの使用は取り消されていることに留意。

◇消費者リスク:

・慢性暴露:

より長期の試験の NOAEL は $> 0.25 \text{ mg/kg}$ であったため、それらの試験を用いて ADI を算出することはできなかった。

WHO の欧州における典型的な成人の食事摂取量を用いて推定した慢性摂食暴露量は 6 %ADI であった。英国の食事摂取量を用いて推定した慢性摂食暴露量は最も高暴露の集団であるよちよち歩きの幼児、菜食主義者において 20 %ADI であった。

ADI = 0.0025 mg/kg/日 ; ラット急性神経毒性試験における可逆的で用量依存的な脳の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.25 mg/kg/日 、SF = 100 から算出。

・急性暴露:

ブドウ及び果菜類の残留 methomyl への急性暴露を英国の大部分の消費データに基づき推定した結果、果菜類の急性摂食暴露量は ARfD を下回ったが、テーブルグレープの急性摂食暴露量は ARfD を大幅に超過し、よちよち歩きの幼児では 1400 %ARfD であった。ただし、ワインについては ARfD を下回った。

ARfD = 0.0025 mg/kg/日 ; ラット急性神経毒性試験における可逆的で用量依存的な脳の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.25 mg/kg/日 、SF = 100 から算出。

◇作業リスク:

専門家会議で合意された経皮吸収率と異なる値を用いて英国が作業員、労働者、第三者 (bystander) の暴露を再計算しているため、作業員、労働者、第三者のリスク評価は不確定とみなすべきであるが、専門家会議で合意された経皮吸収率を用いて評価したとしても大きな変化はないと推測される。作業員推定暴露は全シナリオで AOEL を超過した。

² 9-hydroxy-6-methyl-3-oxo-4-oxa-7-thia-2,5-diazadec-5-en-10-oic acid.

³ methyl N-[[[(hydroxymethyl)amino]carbonyl]oxy]ethanimidothioate.

AOEL = 0.0025 mg/kg/日；ラット急性神経毒性試験における可逆的で用量依存的な脳のChE阻害に基づくNOAEL = 0.25 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

鳥類及び哺乳類への急性、長期リスク、水生生物、蜂、非特定節足動物へのリスクは高いと考えられる。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無：無し

備考

2007年9月19日に methomyl の理事会指令 91/414/EEC Annex I への非収載及び本物質を含む植物防疫製品の認可取消しに関する委員会決定 (2007/628/EC) が出されたのを受け、DuPont de Nemours は Annex I への収載申請を再度提出した。再提出書類には本文書において懸念が指摘された分野に対する追加データが含まれていたため、英国は methomyl の追加報告書を 2008年5月15日に EFSA に提出し、ピアレビュー等を経て 2008年12月19日に”Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methomyl”を公表している。

		文書 No.	評-32	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	評-33	管-42	管-43
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Methyl Parathion. ¹ (Methyl Parathion に係る再登録適格決定)			
発行年	2006 年 7 月			
農薬名	methyl parathion	農薬の系統	有機リン系	
背 景				
1954 年に農薬登録された。1999 年 8 月 2 日に EPA と登録者が、一部の果物、野菜類への使用の自主的な取消しに関する合意覚書(MOA)を交わした。2001 年 1 月 5 日に、30 の残留基準値取消しを官報で公示。				
概 要				
<p><有害性></p> <p>経口、経皮、吸入暴露による急性毒性あり。*</p> <p>皮膚、眼刺激性は僅か～中等度。皮膚感作性はなし。*</p> <p>げっ歯類の単回経口暴露試験(7.5 mg/kg 以上)で、末梢神経(脛骨神経、腓腹神経、後根線維、前根線維)の脱髄が見られた。また、慢性暴露により網膜変性、坐骨神経変性が見られた。</p> <p>発がん性、変異原性についてはデータがなく不明。*</p> <p>内分泌攪乱物質として作用する可能性あり。*</p> <p>神経病理、脳・赤血球(RBC)・血漿内の ChE 阻害等の神経毒性影響、行動影響、全身毒性(ヘマトクリット値、RBC レベル)等に基づく毒性エンドポイントをリスク評価に用いた。</p> <p>植物製品において懸念される残留物質はmethyl parathionの他にmethyl paraoxon、p-nitrophenolであり、動物製品ではこれらに加えてamino-paraoxon-methylの残留も懸念される。*</p> <p><リスク評価></p> <p>ヒト健康リスクとして ChE 阻害、末梢神経障害が懸念され、全集団の食物による摂食リスクが FQPA 基準を満たさず、飲料水によるリスク懸念があることが示されていた(例; 1～6 歳児の急性摂食リスクの%aPAD は 881%)。また、作業者の職業リスクも懸念され、生態リスクも水生・陸生生物ともに懸念レベルを超えることが示されていた。以上から、子どもの食事への寄与度が大きい果</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/methyl_parathion_red.pdf から入手可能。

物、野菜類に対する使用(全用途の約 10%に相当)を自主的に取り消す MOA が交わされた。

MOA のリスク削減策が実行されたことにより、全人口集団における摂食リスクが減り、1～6 歳児の推定摂食リスクも aPAD の 75%まで減少した(神経症状及び、脳・血漿・RBC 中の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.11 mg/kg/日、種間差及び種内差に関する UF = 100(10×10)、FQPA SF = 10²から、aPAD = 0.00011 mg/kg/日と算出)。また、慢性摂食リスクは cPAD の 8%未満となった(全身毒性、神経症状、RBC の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.02 mg/kg/日、種間差及び種内差に関する UF = 100(10×10)、FQPA SF = 10³から、cPAD = 0.00002 mg/kg/日と算出)。ただし、綿花栽培地域でモニタリングした飲料水レベルは、1～6 歳児の飲料水による急性リスク懸念レベルを超過していた(急性水暴露量 = 0.000028 mg/kg/日、体重 = 10 kg、飲水量 = 1 L/日と仮定し、DWLOC_{acute} = 0.28 μg/L と算出。ミシシッピ州の綿花栽培地域における表層水モニタリングのピーク濃度 0.42 μg/L が DWLOC_{acute} を超過⁴⁾)。データ表層水の食事及び飲料水からの複合暴露リスクに関して、米国の一般人口集団及び乳幼児では懸念が見られなかったが、限定的な表層水モニタリングデータによる 1～6 歳児の暴露リスクは許容レベルを超えていた。

なお、提出された発達神経毒性試験を現在レビュー中であるが、この試験結果により摂食リスク評価のエンドポイントを変更する可能性は低いと EPA は考える(FQPA SF 変更の可能性はあり)。

生態リスクが存在するため、登録者は、使用率や回数を減らすようラベルを修正することに合意した。また、methyl parathion 使用による利益が無いと評価された用途(キャベツ等)での使用は、登録不適格と考えられる。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

本評価書からは有害性に関する情報をほとんど得られなかったため、2002 年 6 月 14 日発行の”METHYL PARATHION. The 2nd Revised HED Chapter of the Reregistration”も確認して追記し、追記事項には*を付して区別した。

² 発達神経毒性試験データギャップ(提出されたデータを現在、レビュー中であり、今後、データギャップを満たすことが可能)を含め、証拠の重み付けに基づき、FQPA SF を 10 のままとした。

³ 発達神経毒性試験データギャップ(提出されたデータを現在、レビュー中であり、今後、データギャップを満たすことが可能)を含め、証拠の重み付けに基づき、FQPA SF を 10 のままとした。

⁴ 同年齢の児の DWLOC_{chronic} については、慢性水暴露量 = 0.000018 mg/kg/日、体重 = 10 kg、飲水量 = 1 L/日と仮定し、DWLOC_{chronic} を 0.18 μg/L と算出。限界モニタリング濃度の 0.009 μg/L は DWLOC_{chronic} 未満であるため、リスク懸念なし。

		文書 No.	評-33	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	評-32	○	管-42	管-43
文書名 (和訳)	Review report for the active substance parathion-methyl: Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 18 October 2002 in support of a decision concerning the non-inclusion of parathion-methyl in Annex I of Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance. ¹ (食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会の2002年10月18日の会議でまとめられた、指令91/414/EECのAnnex Iへのparathion-methyl非収載及び本活性成分含有植物防疫製品の認可取消しに関する決定を支持する活性成分parathion-methylのレビュー報告)			
発行年	2002年10月18日			
農薬名	parathion-methyl	農薬の系統	有機リン系	
背景 理事会指令91/414/EECの8(2)条において規定された最初の段階の作業プログラム実行の詳細な規則が委員会規則(EEC) No. 3600/92に記載されており、この委員会規則の4条の規定に従い、Bayer CropScienceやCheminova Agro A/S等が活性成分parathion-methylの指令Annex I収載保証を1993年7月に委員会へ出願した。委員会はイタリアを報告担当加盟国に指定し、notifierが委員会規則(EEC) No. 3600/92の6(2)条で要求される書類をイタリアに提出する期限(1995年10月31日)を指示した。 イタリアは評価報告書draft版(DAR)を2001年4月5日に委員会に提出した。委員会は2001年7月27日にDARを全加盟国、notifierに回して協議、会議を行った。さらに食物連鎖と動物衛生に関する常任委員会でレビューされ、2002年10月18日に本報告書に記載されている結論が出された。				
概要 <有害性> 本報告書に記載なく、不明。 <リスク評価> 利用可能な情報は、指令91/414/EECのAnnex II及びIIIに規定された要求事項を特に下記の点で満たしていない。 ・物質のidentity、物理化学的性質、分析方法 ・環境中運命及び生態毒性 ・哺乳類毒性に係る一部の側面 ・植物の代謝及び農薬処理された作物中の残留				

¹ http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/existactive/list1-37_en.pdfより入手可能。

このため、以下に関する懸念が特定された。

- parathion-methyl に暴露される可能性がある作業者の安全
- 不特定の虫、鳥類、哺乳類に対する影響の可能性

提出された情報に基づく提案された使用用途に係る評価の結果、parathion-methyl を含む植物防疫製品は理事会指令 91/414/EEC の 5(1)(a)条及び(b)条の要求事項を一般的に満たすとは考えられないと結論された。

このため、parathion-methyl は理事会指令 91/414/EEC の Annex I に収載すべきではない。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

EFSA のリスク評価書はなし。

		文書 No.	評-34	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	評-35	管-44	管-45
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Oxydemeton-methyl (ODM) ¹ (Oxydemeton-methyl (ODM)に関する再登録適格決定文書)			
発行年	2006年7月			
農薬名	oxydemeton-methyl (ODM)	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>1961年にmanufacturing用途が初めて登録され、1962年に鑑賞用植物への使用、1964年に食用作物の害虫制御のための使用が登録された。</p> <p>2002年に作成されたODMのIREDでは、ジャガイモのDFR (dislodgable foliar residue)と移動係数初期値を適用してレタスに対するREIを保守的に14日と算出した。登録者はレタス生産者にとって14日間のREIは実効不可能な数値と判断し、レタスに特異的なDFRデータを開発しながらラベル記載のREIを3日とすることを提案した。EPAはこの提案に賛同し、レタスのDFRデータを2003年10月31日までに提供するように要求した。提供されたレタスのDFRデータと、低暴露のレタス使用向けに新規に規定された移動係数を適用して、結球レタスに関するREIの修正を実施した。さらに、確率論的評価手法により急性摂食暴露/リスク評価を行い、エンドポイントとしてヒポランティアデータのかわりに実験動物のChE阻害を採用して新規に慢性摂食リスク評価を行い、最も新しい改良版水モデル予測を反映した飲料水リスク評価を行った上で、本報告書を暫定的な改訂版として発行した。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口、経皮暴露による ODM の急性毒性(雌ラット)はともにカテゴリー I、吸入暴露による急性毒性(雌ウサギ)はカテゴリー II に分類されている。</p> <p>ウサギに対する皮膚刺激性なし(カテゴリーIV)、わずかな眼刺激性(カテゴリーIII)。</p> <p>モルモットに対する皮膚感作性は確認されていない。</p> <p>主な毒性は ChE 阻害によるもの。</p> <p>ラット 2 世代繁殖試験及び雄ラットの生殖毒性試験では、成獣の体重減少、精巣重量減少、繁殖指標の低下、精巣上体の空胞変性、同腹仔数の減少、仔の体重減少、仔の死亡率の増加が観察されたが、母獣に比べて仔の感受性が高いという証拠はない。ラットとウサギの出生前暴露による発生毒性試験で、母獣に比べて低用量で胎仔に発生影響が生じるという証拠や、子宮内暴露により母獣毒性以下の用量で影響が重篤になるという証拠はない。</p> <p>ODM の <i>in vitro</i> 変異原性試験 2 件の結果は、ともに陽性を示した。しかし、有害な遺伝毒性はないことを立証するデータが最近提供されたこと、及び上記の母獣と仔の感受性に差はないという証拠等から、FQPA SF は 10 から 1 に削減された。</p> <p>ODM は EPA により、“Not Likely to be carcinogenic in humans”に分類されている。</p>				

¹ http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/REDS/odm_red.pdf から入手可能。

<リスク評価>²

食物を介した ODM の急性、慢性暴露リスクは、EPA の懸念レベルを超えなかった。同様に、地下水と表層水のスクリーニングモデル³に基づく飲水リスク評価では、急性、慢性暴露ともに全母集団サブグループに対し EPA の懸念レベル以下であった。

FQPA SF=1 より、急性、慢性ともに PAD が参照値である。USDA による 1989～92 年の CSFII で作成された摂取データと、FDA 監視モニタリングデータから算出された推定残留値を使用して急性及び慢性の摂食暴露量の解析を実施。

急性摂食リスク：米国の一般母集団における急性摂食暴露の aPAD = 0.008 mg/kg/日は、ラットの急性神経毒性試験における RBC、脳の ChE 阻害に基づく LOAEL = 2.5 mg/kg/日、UF300(種差×10、個体差×10、LOAEL 使用×3)から算出した。一般的な米国母集団、13～50 歳の女性、1 歳未満の乳児、1～6 歳の小児のサブグループの %aPAD はそれぞれ 3.5、7.1、3.5、6.4 %aPAD であり、現在の残留レベルは EPA のリスク懸念を超えていないことが確認された。

慢性摂食リスク：慢性摂食暴露の cPAD = 0.00013 mg/kg/日は、イヌの慢性試験における RBC、脳の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.013 mg/kg/日、UF100(種差×10、個体差×10)から算出された。最も暴露量の大きい 1 歳未満の非母乳哺育児サブグループの %cPAD は 5.3 %cPAD、一般的な米国母集団では 2.0 %cPAD で、現在の残留レベルは EPA のリスク懸念を超えていないことが確認された。

急性飲水リスク：ODM は表層水中に蓄積しないが、散布直後の降雨により流入するとみられている。PRZM-EXAMS モデルを用いて算出した表層水中の ODM 最大推定濃度は 12.4 ppb、SCI-GROW モデルを用いて算出した地下水中の ODM 最大推定濃度は 0.006 ppb であり、全てのサブグループにおいて DWLOC (75～273 ppb) 以下であった。飲料水中の残留物レベルは、表層水起源でも地下水起源でも、全てのサブグループに対し EPA の急性リスク懸念レベル以下といえる。

慢性飲水リスク：PRZM-EXAMS モデルを用いて算出した表層水中の ODM の 36 年間平均濃度は 0.9 ppb (ジョージア州で未成熟とうもろこしに 0.5 ポンド/A で 3 回使用時)、SCI-GROW モデルを用いて算出した地下水中の ODM の 36 年間平均濃度は 0.006 ppb であった。1 歳未満の乳児の DWLOC は 1 ppb で、表層水中平均濃度をわずかにのみ上回った。これに対し、登録者は使用回数を 3 回から 2 回に削減し、ロッキー山脈の西側での使用に限定する対策に同意した。それ以外のサブグループにおいては、表層水、地下水のいずれの平均濃度も DWLOC 以下であり、飲料水中の残留物レベルは、表層水起源でも地下水起源でも、全てのサブグループに対し EPA の慢性リスク懸念レベル以下といえる。

食物及び飲料水からの複合摂食暴露リスクは急性、慢性ともに懸念なし。

全ての使用シナリオで、個人保護具を着用しない操作者に対する経皮暴露と吸入暴露の複合短期暴露リスク懸念ありと評価されたが、個人保護具着用によりリスク懸念がなくなるシナリオも見られた。ODM 使用量の削減、使用方法の制限、個人用保護具の着用、閉鎖系の適用等の対策を講じると、全ての短期暴露リスクを許容可能レベルまで軽減できると予想されている。ODM 使用後の吸入暴露は無視できるので、使用後のシナリオは中期経皮暴露により評価される。リスク軽減対策として、飼料用とうもろこし、ナシ、ポップコーン(爆裂種のとうもろこし)、さやいんげん、カブ等の特定作物への ODM の使用が取消されることになり、REI を現在の 48～72 時間(2～3 日)から 3～30 日へ延長する必要がある。

² リスク評価のエンドポイントとして使用されたラットの急性神経毒性試験、イヌの慢性試験に関する毒性データの詳細は記載されていない。

³ 表層水中濃度は Tier II モデルの PRZM-EXAMS により、地下水濃度は Tier I モデルの SCI-GROW (透水性土壌下の低深度の地下水向け) により算出されたが、これら推定値はモニタリングによる ODM 測定値より高値であった。

鳥類、哺乳類に対する急性、慢性暴露によるリスク懸念が確認され、また ODM はミツバチに対する毒性が高い。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

リスク評価のエンドポイントに使用されたラットの神経毒性試験及びイヌの慢性毒性試験、さらに植物及び動物における代謝に関する記載がある”Human Health Risk Assessment; ODM. dated December 8, 1999 (and subsequent addenda)”は公開されておらず、詳細情報は入手できなかった。

		文書 No.	評-35	
文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-34	○	管-44	管-45
文書名 (和訳)	Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance oxydemeton-methyl. ¹ (活性成分 oxydemeton-methyl の農薬リスク評価ピアレビューの結論)			
発行年	2006年6月23日			
農薬名	oxydemeton-methyl (ODM)	農薬の系統	有機リン系	
背 景				
<p>フランスがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年5月3日にEFSAに評価報告書draft版 (DAR)を提出した。EFSAは2004年8月4日にピアレビューを開始し、2005年5月18日の会議で追加データが必要なことが合意された。関係国代表による会議が2006年6月6日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概 要				
<p><有害性></p> <p>工業製品の主要不純物は M01²と M02³で、ともに親化合物の ODM に相当する殺虫剤活性を有しているので、関連のある不純物として考慮する必要がある。</p> <p>ODM は、経口、経皮、吸入暴露で急性毒性物質 (T; R23/24/25) である。</p> <p>皮膚刺激性はないが、眼刺激性 (R36) があり、皮膚感作性の可能性 (R43) がある。</p> <p>ラットの三世代試験及び雄ラットの追加生殖試験 (8ヶ月以内) では、母獣に ChE 阻害と低体重が見られる用量で、精巣上皮の空胞変性と卵巣中黄体消失を伴う生殖、仔への影響が見られた。げっ歯類に対して催奇形性は示さない。</p> <p><i>in vitro</i> では明らかに変異原性と染色体異常を示すが、<i>in vivo</i> では遺伝毒性の可能性はみられない。</p> <p>げっ歯類に対して発がん性は示さない。</p> <p>全ての哺乳類に対する短期・長期試験において、標的となる影響は血液、脳の ChE 阻害である。げっ歯類では、他の標的臓器として精巣上皮が挙げられているが、ヒトへの外挿の可能性は不明である。ラットの14日間試験において、脳の ChE 阻害がエンドポイントとみなされた。ラットの90日間混餌試験 (純度 93.9%) において、血漿及び RBC の ChE 阻害が毒性エンドポイントとみなされた。イヌの1年間試験では、脳の ChE 阻害がエンドポイントとみなされた。ラットの27ヶ月間発がん性試験において、発がん性の証拠は見られず、脳の ChE 阻害がエンドポイントとみなされた。また、ニワトリにおいて、遅延性神経毒性の証拠は示されていない。</p> <p>ODM は迅速に吸収されて主に尿中に排泄され (24 時間以内に >80%)、糞便への排泄はわずかである。体内組織と器官中にかなり分布するが、蓄積の可能性はない。排泄物中に親化合物が 50% 検出され、酸化経路と加水分解経路による代謝は中程度で生じる。</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/86r.pdf> から入手可能。

² S-[2(ethylsulfonyl)ethyl]O,O-dimethylphosphorothioate. 農薬名としては demeton-Smethylsulphon

³ S-[2(ethylthio)ethyl]O,O-dimethylphosphorothioate. 農薬名としては demeton-S-methyl

りんご中の ODM 代謝では、まず側鎖のイオウの酸化により M01 が生じ、エステル部分の脱メチル化、P-S 結合の加水分解、さらに酸化反応が続く。構造上 M01 と M07⁴の ChE 阻害作用が考えられる。他の作物による代謝試験では、有機リン構造を残した別の代謝物(M06⁵)が確認された。穀類中の代謝試験結果は入手できていない。後作物では残留物は考えられない。

反芻動物(泌乳ヤギ)中の代謝による主要残留物は親化合物とM01であるが、家きん(産卵鶏)の体内組織と卵中に残留する主要代謝物がM07であることは明らかである。

M01 と M02 はともに *in vitro* 遺伝毒性を示すが、*in vivo* では遺伝毒性を示さない。ともに ChE 阻害を示し、M02 の経口急性毒性は ODM と同程度である。

<リスク概要>

◇リスク評価における留意事項:

代表的な用途である果樹エアブレストスプレー及びトラクター搭載油圧スプレーによる仁果類と穀類(オートムギは除く)への殺虫剤散布に対するリスク評価に基づき、結論を出した。この際、ODM の使用量は穀類に対し 0.25 kg/ha、仁果類に対し 0.75 kg/ha であった。評価は Metasystox 250 EC に対して実施された。

代謝物が毒性に大きく寄与することが示唆されているので、残留物として親化合物以外に代謝物の M01、M06、M07 も考慮すると、信頼性のある植物性食品の消費者リスク評価が可能となる。残留物のモニタリングは、親化合物と M01 に限定されているはずである。加工食品に関する情報は非常に少ないが、残留物がりんごジュースとソースに移行していると推定されている。

動物性食品中の残留物モニタリングとリスク評価には、親化合物、M01、M07 を考慮する必要がある。毒性学的に問題のある化合物への動物の実質暴露レベルに関する情報が不十分なので、動物性食品の MRL は設定されていない。

◇消費者リスク:

残留物レベルに関する信頼できる情報が入手されていないので、消費者リスク評価は実施されていない。

・慢性暴露:

ADI = 0.0003 mg/kg/日; ラットの 27 ヶ月間発がん性試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL=0.03 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

・急性暴露:

ARfD = 0.0015 mg/kg/日; ラットの 14 日間試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL=0.15 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

◇作業員リスク:

仁果類と穀類にそれぞれ 375 g/ha と 125 g/ha をトラクター搭載油圧スプレーまたは果樹エアブレストスプレーにより散布するシナリオにおいて、ドイツモデルを用い、個人保護具を着用しない場合の操作者の推定暴露量、測定暴露量は 7,943 %AOEL、個人保護具を着用した場合も 314 %AOEL で、いずれも AOEL を超過した。これらの結果は apple orchards または穀類への散布期間中のフィールド試験でも確認された。仁果類への散布シナリオにおける第三者 (bystander) 及び作業員の推定暴露量もそれぞれ 464 %AOEL と 3,000 %AOEL で、AOEL を超過した。

AOEL = 0.001 mg/kg/日; ラット 90 日間混餌試験等の短期試験をまとめた NOAEL = 0.1 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

⁴ O-methyl-S-[2(ethylsulfonyl)ethyl] phosphorothioate

⁵ O-methyl-S-[2(ethylsulfinyl)ethyl] phosphorothioate

生態リスクに関しては、鳥類及び哺乳類へのリスクの可能性が高かった。今後、代謝物の M01 を考慮したリスク評価が必要である。水生生物に対するリスクが高いため、緩衝地帯の設定(穀類は 15 m、果樹は 100 m)等のリスク管理対策が必要。ハチに対するリスクも高かった。

<その他>

リスク評価は完了していない。

本文書では、植物性食品中残留物レベルの信頼できる情報が入手できていないので、信頼できるリスク評価は実施できなかった。残留物モニタリングは親化合物とスルホン代謝物に限定されているので、加工工程で残留物が受ける影響について加盟国は調べる必要がある。動物性食品中の残留物モニタリングとリスク評価には、親化合物、M01、M07 を考慮する必要がある。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国(EPA)	欧州(EFSA)	米国(EPA)	欧州(EFSA)
	○	—	管-46	管-47
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Phorate. ¹ (phorate の再登録適格決定)			
発行年	2006年7月31日			
農薬名	phorate	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>1959年に初めて農薬登録された。</p> <p>経口、経皮、吸入毒性が高いため、使用が制限されている。</p> <p>登録者(BASF、Aceto Agricultural Chemicals Corporation)が大気中での使用中止に合意したため、地上の装置を用いてのみ使用される。使用量の80%はとうもろこし、ジャガイモ、綿花に対する使用である。</p> <p>2001年3月に phorate の IRED を完成させた。</p> <p>2006年7月の31の有機リン系農薬に関する累積リスク評価完遂に伴い、本 RED が公表された。</p> <p>今後、フロリダ州 Palm Beach 郡の5コミュニティの水道システム及びフロリダ州 Lake Okechobee 近くの2箇所において、源水(取水地点)及び処理済み水(treated water)中の phorate、phorate sulfoxide、phorate sulfone の飲料水モニタリング試験のデータ要求(DCI)の通知が公布される予定である。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>経口、経皮及び吸入暴露による急性毒性はいずれも高く、毒性カテゴリー I に該当。</p> <p>急性毒性が高いため、皮膚・眼刺激性、皮膚感作性を調べるに十分な用量を投与できず、試験は断念された。</p> <p>ラット2年間混餌投与試験において、血漿、赤血球(RBC)、脳の ChE 阻害は見られたが、特発的な腫瘍プロファイルの変化は見られず、これはマウス78週間混餌投与試験においても観察されなかったため、phorate は発がん性物質とは考えられない*。</p> <p><i>in vivo</i>、<i>in vitro</i>の変異原性試験は陰性で、phorate は遺伝毒性を誘発しなかった*。</p> <p>イヌ1年間経口投与試験において、全身の僅かな振戦、体重増加抑制が見られた用量(0.25mg/kg/日)でRBCと脳のChE阻害が観察され、それより低用量(0.05 mg/kg/日)で血漿ChE阻害が見られた。この試験のNOAELはRBCと脳のChE阻害に基づき0.05 mg/kg/日とされた*。</p> <p>ニワトリで遅発性神経毒性を示唆する神経学的変化は見られず*。</p> <p>ラット単回経口投与による急性神経毒性試験において、0.5 mg/kg 以上投与群で縮瞳、脳のChE阻害が見られ、1 mg/kg 投与群で僅か～中等度の振戦、筋攣縮、僅かな自発運動障害、後</p>				

¹ http://www.epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/phorate_red.pdf から入手可能。

肢引き摺り／ガニ股が見られたが、これらの症状は1週間以内に回復した。また1 mg/kg 投与群では血漿、RBC、脳の ChE 阻害が雌雄に見られた。0.5 mg/kg 投与群で影響が見られたことに基づき、NOAEL は 0.25 mg/kg/日。^{*}

ラット2世代繁殖試験、ラット、ウサギの出生前暴露による発達毒性試験で胎仔、仔動物の感受性増加は見られず、発達毒性も観察されなかった²。出生前後の暴露による胎仔の神経系の発達異常は見られなかった。

ラットへの単回経口投与により容易に吸収され、8割弱が尿中に、1割強が糞便中に24時間以内に排泄された。24時間後の組織残留は1%未満で、血中レベルが最も高かった。代謝は phorate の炭素鎖に結合した sulfurphosphorus 結合の開裂、遊離された thiol 基のメチル化、sulfide から sulfoxide、sulfone への酸化など。尿中に検出された10代謝物のうち、非リン酸化代謝物である ethyl (methyl sulfinyl) methyl-sulfone 及び (ethyl sulfonyl)(methyl-sulfonyl) methane が7割を占め、(O,O-diethyl S-(ethyl sulfonyl) methyl phosphorothioic acid と [(ethyl sulfinyl) methyl, methyl sulfone] が各々、約1割であった。^{*}

水中で phorate は急速に光分解され、ホルムアルデヒドと phorate sulfoxide を生じる。土壌中で phorate は分解され、酸化的代謝物である phorate sulfoxide、phorate sulfone になるが、これらの代謝物は phorate よりも僅かに難分解性 (persistent) で、僅かに移動性が高いので、水源で phorate よりも多く存在する傾向がある。

<リスク概要>

食物を介した急性摂食暴露の参照値は、ラット急性神経毒性試験における縮瞳、脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.25 mg/kg/日、UF 100 (種間差 10、種内差 10)、FQPA SF 3 (単回経口投与後にラットで神経変性が見られ、発達神経毒性データが要求されていること(データ不足)、2世代繁殖試験や出生前暴露による発達毒性試験で胎仔、仔動物の感受性増加が見られなかったこと、胎仔の神経系の発達異常が見られなかったこと、適切な暴露データを利用でき、乳幼児や子供へのリスクを過小評価していないことに基づく)から aPAD を 0.00083 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(1~6歳児)における暴露(99.9%タイル値)が 68 %aPAD で、懸念レベルを下回った。

食物を介した慢性摂食暴露の参照値については、イヌ慢性毒性試験における RBC・脳の ChE 阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg/日、UF 100、FQPA SF 3³から cPAD を 0.00017 mg/kg/日と算出した。最も高暴露の集団(1~6歳児)における暴露(99.9%タイル値)は 9 %cPAD で、懸念レベルを下回った。

食物を介した摂食暴露推定値は残留モニタリングデータに基づく値ではないため、比較的、保守的 (conservative) な値と考えられる。

最も高暴露の1~6歳児における急性暴露の DWLOC は 2.7 ppb、慢性暴露の DWLOC は 1.6 ppb である。地下水中の phorate 及び代謝物 (sulfoxide、sulfone) の濃度 (SCI-GROW に基づき推定) は、急性、慢性暴露ともに 7.8~13.5 ppb⁴ (リスク削減対策⁵前) で DWLOC を超過した。表層水中の phorate 及び代謝物の濃度 (PRZM-EXAMS モデルに基づき推算) はリスク削減

² 1999年発行の"Revised HED Chapter for RED"には、ラットに妊娠6~15日の間、経口投与した発達毒性試験において母動物に致死率増加や神経毒性を示唆する臨床症状等が見られる用量で発達毒性(胎仔体重減少、骨格変異の発生率増加)が観察されたとの記載がある。

³ 急性摂食暴露の FQPA と同様。

⁴ リスク削減対策をモデルに組み込んだ場合、急性、慢性暴露ともに 2.9~6.0 ppb。

⁵ 登録者が同意しているリスク削減策； 使用回数を1回/シーズンに削減、土壌混和の要求、使用量を25%削減。

⁶ リスク削減対策をモデルに組み込んだ場合、5.5~36.1 ppb。

⁷ リスク削減対策をモデルに組み込んだ場合、0.25~1.8 ppb。

⁸ 使用パターンから労働者の re-entry 暴露は起こりそうにないことが示唆されている。

対策前のピーク濃度(急性暴露)が 9.4~53.2 ppb⁶、年間平均濃度(慢性暴露)が 0.35~1.85 ppb⁷で、DWLOC を超過した。表層水、地下水の濃度が高いのは pegging でのらっかせいへの使用と綿花への側方使用であった。

食物を介した摂食暴露を保守的に評価したことを考慮し、EPA は phorate 及びその分解産物による食事、飲料水を介した摂食複合暴露リスクは、本文書で提案されている大規模なリスク削減策を実行した場合は懸念レベルを下回るものとする。

居住リスクについては、住居用途の登録がなく暴露が想定されないため、検討されず。

職業暴露リスクについては、気中散布者のリスクが懸念されるが、この使用制限に登録者が合意しているため、空中散布は禁止される予定。地上の装置を用いて使用する場合の取扱者、投入者、使用者のリスクは、閉鎖式の投入、使用システムを用いた場合、懸念レベルを下回る。農薬使用後の労働者リスクは、農作業についての十分な情報や土壌からの残留物の移行に関するデータ等を欠くため、量的評価は完遂しなかった⁸。

生態リスクについては、鳥類、魚類、哺乳類、水生生物へのリスクが高い。ミツバチへの急性毒性は中等度~高度。

<その他>

肉、乳、家きん及び卵については残留が合理的に予測されず、残留基準値は必要ないため、残留基準値取消しが提案された。

飲料水中濃度が高くなるため、pegging でのらっかせいへの使用禁止、及び綿花に対する側方使用のカリフォルニア州とアリゾナ州への限定をリスク削減策として追加。

職業リスク、生態リスクを削減するためのラベル改訂や使用方法、使用量の制限等が提案されている。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無：無し

備考

1999年8月31日発行の“Phorate; Revised HED Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document”も確認し、一部の有害性データを抜粋した。この文書からの抜粋には*を右肩に記して区別した。

本 RED 公表後の 2008年3月3日に発行された”Revised Phorate RED”には、農薬使用後の労働者リスクを再評価した結果、暴露を減らすために対策を実行する必要があるとあり、2001年の IRED に明記された、使用量 25%削減(現在、議論中)を除く全てのラベル要求を満たすラベル表示が、暫定的に再登録適格である旨、記載されている。

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	○	評-38	管-48	管-49
文書名 (和訳)	Reregistration Eligibility Decision for Phosalone ¹ (Phosalone に関する再登録適格決定文書)			
発行年	2006 年 7 月			
農薬名	phosalone	農薬の系統	有機リン系	
背 景				
<p>米国では1989年にphosaloneに対する全ての用途の自主的な取消しが実効され、それ以降phosaloneの用途登録はされていないので販売、流通、使用はない。しかし、EU諸国、日本、台湾等では一部果実への殺虫剤として使用されていることもあり、食品(アーモンド、りんご、アブリコット、さくらんぼ、ブドウ、もも、ナシ、プラム)に9種類の輸入残留基準値が設定されている²。輸入品総量の約13.0%がphosalone処理されており、その6.0%がりんごジュースである。EPAは、9種の輸入品残留基準値の裏づけに必要な対象データのレビューを基にしたphosaloneのリスク評価改訂版作成を2000年6月に完了し、暫定リスク管理を決定した。FQPAに準じてEPAが実施している有機リン系農薬全体の累積リスク評価が完了した段階で、EPAはphosaloneに関するTREDを完了する予定である。</p>				
概 要				
<p><有害性></p> <p>phosalone の急性毒性、皮膚・眼刺激性、皮膚感作性に関する記載はない。</p> <p>phosalone は、ChE 阻害が原因でヒトに嘔吐、めまい、精神錯乱を生じ、さらに高濃度では呼吸麻痺、死に至らしめる可能性がある。</p> <p>主な毒性は ChE 阻害によるもの。ラットの急性経口神経毒性試験では、血漿の ChE 阻害が見られた。ラットの 2 年間試験では、雌雄ともに血漿、RBC の ChE 阻害、及び雄に精巣重量減少と精巣損傷が見られた。</p> <p>ウサギの発生毒性試験では、着床前胚損失が生じた。ラットの二世代試験では仔と成獣の間の感受性、ラットとウサギの発生毒性試験ではそれぞれ胎仔と母獣の間の感受性に差は見られなかった。出生前、出生後暴露ともに、胎仔の神経系発達の異常の証拠は得られなかった。以上より、FQPA SF を 10 から 1 に減じた。</p> <p>遺伝毒性、発がん性に関する記載はない。</p> <p>動植物における代謝の記載はない。</p> <p><リスク評価></p> <p>phosalone 処理された eating food crops の摂食暴露は、幼児、小児も含む全米国母集団に対し懸念レベル以下である。米国内では(phosalone が混入した)飲料水の摂取はないので、飲料水摂取による暴露は起こり得ない。よって、飲水リスクは評価されていない。</p>				

¹ http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/REDS/phosalone_red.pdf から入手可能。

² U.S. EPA under 40 CFR 180.263 により制定された。

摂食リスク評価において、FQPA SF=1 と設定したので、急性、慢性ともに RfD=PAD となる。USDA による 1989～91 年の CSFII により作成された摂取データと、FDA 監視モニタリングデータから算出された推定残留値を使用して急性及び慢性の摂取量を解析した。アーモンドとさくらんぼの推定残留値は、十分なモニタリングデータがなかったため、フィールド試験結果から算出された。アーモンドの場合、検出可能な残留物はなかったため、検出限界の半値を適用した。

家畜の代謝及び摂食試験から判断して、phosalone 残留物を有する飼料から畜産生産物に移行される有限量の残留物は予想できない。りんごのしぼりかすに関していえば、りんご輸入品のほとんどがジュースの形で輸入されており、生りんごを加工したしぼりかすが家畜の餌として供される可能性はほとんどない。さらに、phosalone のりんごへの使用登録がされているカナダからの輸入牛肉に関しても、phosalone 残留は 0.2%に過ぎないので、摂食暴露評価に畜産生産物の摂取は考慮されなかった。

急性摂食リスク：米国の一般母集団における急性摂食暴露の aPAD = 0.03 mg/kg/日は、ラットの急性神経毒性試験における血漿中 ChE 阻害に基づく LOAEL = 10 mg/kg/日、UF300(種差×10、個体差×10、LOAEL 使用×3)から算出した。13 歳以上の女性における aPAD=0.01 mg/kg/日は、ウサギの発生毒性試験における着床後胚損失に基づく NOAEL = 1 mg/kg/日、UF100(種差×10、個体差×10)から算出した。幼児、小児も含む一般母集団、13 歳以上の女性ともに暴露量は ≤ 0.74 %aPAD であり、現在の残留レベルは EPA のリスク懸念レベルを超えていないことが確認された。

慢性摂食リスク：慢性摂食暴露の cPAD=0.002 mg/kg/日は、ラットの 2 年間試験における雌雄の血漿、RBC の ChE 阻害と雄の精巣重量減少及び精巣損傷に基づく NOAEL = 0.2 mg/kg/日、UF100(種差×10、個体差×10)から算出した。それぞれのサブグループに対し、平均摂食量と食物中平均残留値を用い、寿命を 70 年として算出した暴露は ≤0.1 %cPAD であり、やはり現在の残留レベルは EPA のリスク懸念を超えていないことが確認された。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無： 無し

備考

文書分類/ 発行機関	リスク評価		リスク管理措置	
	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)	米国 (EPA)	欧州 (EFSA)
	評-37	○	管-48	管-49
文書名 (和訳)	CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance phosalone. ¹ (農薬ピアレビューの結論: 活性成分 phosalone の農薬リスク評価ピアレビュー)			
発行年	2006年1月13日			
農薬名	phosalone	農薬の系統	有機リン系	
背景				
<p>オーストリアがヒト健康、環境への影響評価を実施し、2004年5月7日にEFSAに評価報告書 draft版 (DAR) を提出した。EFSAは2004年7月6日にピアレビューを開始し、2005年4月から5月の一連の会議でDARの問題点及び依頼に応じてnotifierから提供された追加情報に関する評価を実施した。加盟国代表による最終会議は2005年11月29日に開催され、本報告書記載の結論が出された。</p>				
概要				
<p><有害性></p> <p>工業用 phosalone には、毒性学的に懸念のある不純物の S-chloromethyl O,O-diethyl phosphorodithioate (AE F073749) が含まれているが、FAO仕様では言及されていない。工業用 phosalone の仕様では、AE F073749 は最大 1.5 重量%である。しかし、毒性試験では少なくとも 15 種類のバッチが使用されたが、いずれのバッチでも不純物の量に関する情報は入手できていないので、工業用 phosalone 中の不純物 AE F073749 の閾値は承認されていない。</p> <p>phosalone は、経口暴露により非常に強い急性毒性 (T, R25) を示し、経皮、吸入暴露でも有害な急性毒性 (Xn, R 20/21) を示す。</p> <p>わずかな皮膚刺激性、眼刺激性を示し、皮膚感作性 (Xi, R 43) もある。</p> <p>ラットの多世代試験では、生殖機能または繁殖に影響は生じなかった。ラットの発生毒性試験では、臨床所見、低体重、胎仔吸収増加が見られた用量で、発生への影響は見られなかった。ウサギの発生毒性試験では、最高用量まで胎仔への影響は見られなかったが、臨床所見、摂餌量減少、低体重、胎仔吸収増加が観察された。</p> <p>遺伝毒性の証拠はないが、(判定の元になった) <i>in vivo</i> 小核試験は限界があり、体細胞を用いた信頼できる <i>in vivo</i> 小核試験及び染色体異常試験のピアレビューが必要である。</p> <p>ラットの 2 年間試験で、発がんの可能性を示す証拠は得られなかった。</p> <p>短期・長期試験において、標的となる影響は ChE 阻害である。ラットの 8 週間混餌試験における ChE 阻害、及びイヌの 1 年間試験における脳の ChE 阻害がエンドポイントとみなされた。ラットの 2 年間試験において、脳の ChE 阻害がみられた。ラットの急性神経毒性試験でも、臨床所見及び RBC、脳の ChE 阻害が見られた。ラットの 13 週間神経毒性試験では、血漿、RBC、脳の ChE レベルが低下した。</p> <p>ラットの単回または反復暴露により、phosalone は迅速に消化管から吸収され、ほとんど体内に</p>				

¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/60r.pdf> から入手可能。

は蓄積されない。代謝は迅速に進行し、24 時間以内に排泄された糞便中に親化合物は 5%未満しか検出されなかった。排泄された代謝物より、代謝行程として硫酸/グルクロン酸抱合、酸化脱硫、酸化脱アルキル、加水分解の 4 行程が推察できた。

果物において phosalone はほとんど代謝されず、検出された代謝物 (RP 11690²、RP 12244³、RP 11881⁴、グリコシド) は低レベルであったので、残留試験は phosalone に限定したモニタリングが提案されている。代謝物の中で唯一 oxophosalone は phosalone と同程度の毒性を示すとみられる。輪作作物は対象外用途なので、代謝データは示されていない。

泌乳ヤギの代謝試験では、phosalone 自身は体内組織中に残留せず、代謝物のみが確認された。

oxophosalone については、phosalone より強い急性毒性が経皮暴露でみられている。

AE F073749 は経口暴露による急性毒性が強く、Ames 試験の結果から遺伝毒性も phosalone の 10 倍の毒性が見られた。

<リスク概要>

◇リスク評価における留意事項:

本報告書の結論は、代表的な用途である殺虫剤(りんご、ナシ等の仁果類への使用量 900 g/ha での葉面散布)の評価に基づいており、評価対象の代表製品は Zolone(Rubitox; "AE F016629 00 EC A1xx")である。りんごジュースやピューレ製造条件下で、phosalone は安定であるが、残留物はほとんどりんごのしぼりかすや皮にとどまるので、りんごジュースやピューレに移行する割合は小さい。代謝物の RP 12244 は毒性懸念が提唱されているが、毒性データと食品中の実質レベルにデータギャップがあるので、リスクへの寄与の程度は決定されていない。

加工中の緩衝液に、分解物として 2-amino-7-chloro-3H-phenoxazin-3-one が検出されている。家畜はりんごのしぼりかすの摂取により、phosalone 残留物に暴露する可能性がある。oxophosalone 及び動物性加工品中の phosalone 残留物が毒性に寄与する程度は不明なので、リスク評価は暫定的である。

◇消費者リスク:

・慢性暴露: りんごとナシ中の残留量は MRL の 2 mg/kg、動物性食品の寄与はないとみなし、WHO 基準の欧州の代表的な食事を摂る成人(体重 60 kg)及びドイツの国民食を摂る 4~6 歳の女兒(体重 13.5 kg)における理論的最大摂取量(TMDI)を算出した。成人、女兒の TMDI はそれぞれ 17 %ADI、72 %ADI で、いずれも ADI 以下であった。欧州南部の仁果類に対し、MRL の代わりに STMR を使用し、りんごジュースの加工係数を組み入れた精密な計算では、実質消費者暴露量は 10 %ADI であった。

ADI = 0.01 mg/kg/日⁵; イヌの 1 年間試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.9 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

・急性暴露: WHO モデル準拠法により、MRL の代わりに STMR の 1.2 mg/kg を使用して、英国の成人と幼児の摂取量を算出した。りんごとナシの摂取について、成人ではそれぞれ 17 %ARfD、20 %ARfD、幼児ではそれぞれ 99 %ARfD、110 %ARfD であった。MRL を使用して算出すると、幼児の暴露量は確実に ARfD を超えることになる。さらに、RP12244 の寄与も考慮

² deschlorophosalone ; 脱塩素化経路代謝物

³ oxophosalone ; 酸化経路代謝物

⁴ 6-chlorobenzoxazolone ; 加水分解経路代謝物

⁵ 対象試験に不純物 AE F073749 の含有量の記載がないので、暫定値である。また、最初はラットの 2 年間試験の NOAEL=0.18 mg/kg/日に基づく ADI 0.002 mg/kg/日が加盟国により提唱されていた。

⁶ 最初は、NOAEL=1 mg/kg/日が加盟国により提唱されていた。

⁷ ADI と同様の理由で暫定値。また、最初は同様に 0.002 mg/kg/日が提唱されていた。

すると、りんごとナシの摂取では、実際 ARfD を超えると思われる。

ARfD = 0.1 mg/kg/日；ウサギの発生毒性試験における胚吸収増加に基づく NOAEL = 10 mg/kg/日⁶、SF = 100 から算出。

◇作業リスク：

操作時に個人保護具を着用した場合のドイツモデル準拠の操作者推定暴露量は、トラクターによるスプレーで 40 %AOEL、ナップザック式で 54 %AOEL であり、いずれも AOEL 以下である。作業者の推定暴露量は、米国 EPA 準拠の移動係数を適用し、ドイツ re-entry モデルにより算出したが、個人保護具を使用しない場合は 72 %AOEL、手袋を使用した場合は 3.6 %AOEL で、AOEL 以下であった。第三者 (bystander) の推定暴露量は 33 %AOEL で、AOEL 以下であった。

AOEL = 0.01 mg/kg/日⁷；イヌの 1 年間試験における脳の ChE 阻害に基づく NOAEL = 0.9 mg/kg/日、SF = 100 から算出。

生態リスクに関して、食虫鳥類に対する長期リスク、草食哺乳類小動物に対する急性リスク、草食哺乳類小動物及び中動物、食虫哺乳類、ミズ食哺乳類に対する長期リスクは、いずれも高いとみなされている。ミツバチに対するリスクも高い。

<その他>

リスク評価は完了していない。

oxophosalone 及び動物性食品中の phosalone 残留物が毒性に寄与する程度が不明であり、リスク評価は暫定値である。毒性学的に懸念のある不純物 AE F073749 の仕様含有量を設定する必要がある。そのためには、Ames 試験、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験を実施して遺伝毒性活性を調べ、次に長期試験において発がん性を調べる必要がある。

食品安全委員会での評価の有無

食品安全委員会での評価の有無：無し

備考

6. 後書き

6.1 疫学研究、動物実験系の文献調査

今回の調査事業においては、「ヒトの発達障害と農薬」の関係に関する疫学研究、動物実験系での研究成果について、関連するキーワードによる文献検索を行い、その結果を取りまとめた。

検討会においては、あくまでもキーワード検索によりヒットした文献について作成された抄録の内容確認を行った。一方、これらの文献が、ヒトにおけるADHD等の発達障害と神経系への影響が疑われる農薬との因果関係を調べる上で有益であるか否かの評価や、個々の文献の内容（調査・実験のデザイン、結果の解釈等）の妥当性の検証は行なっていない。従って、抄録に収載した文献が全て「ヒトの発達障害と農薬」についての知見を示唆したものであると言えるものではないことに留意する必要がある。

個別の調査結果を理解するに当たっては、以下のような点にも留意すべきである。

6.1.1 疫学研究について

本調査で収集された文献は、観察しているエンドポイントとして特定の診断基準を用いているもの、親からの報告によるもの、あるいは新生児の頭囲によるもの等、発達障害と比較的関連性の高いものから低いものまで様々であることに留意した上で、著者が文献中で述べている各疫学研究における限界点についても考慮し、総合的に解釈する必要がある。

また、今回収集された研究成果は全て海外の成果であり、我が国の研究成果でない点にも留意する必要がある。これは、我が国と海外では農薬の散布方法が大きく異なるためである。一般に海外では広い農地に効率よく防除を行うため、また農業用水が我が国のように潤沢に確保できないといった理由から、一般的に、我が国の1/10以下の散布水量での高濃度少量散布が行われる。濃度や散布量の違いが作業員や周辺住民の農薬暴露にどのような違いをもたらすかは現段階ではよく分かっていないが、高濃度の散布液（あるいは噴霧粒子）に直接暴露すると暴露量は一時的に多くなることは否定できず、このことが今回収集された論文における障害の発生と関係している可能性もある。

加えて、海外の農地は我が国とは比較にならないほど広大であり、単一の農薬が一度に大面積に散布される。米国の農業地帯（特に園芸作物）では農薬が散布された広大な圃場で終日農作業に当たることも少なくなく、農場従事者が特定の農薬に長時間暴露を受ける（リエントリー）リスクが考えられ、その対応についても一定の配慮が求められる一方、我が国の場合、農業者以

外の農場従事者は極めて限られており、一般市民が特定の農薬に長時間暴露を受ける可能性は少ない。米国では、公園ばかりでなく家庭にも広い芝生が多くみられ、病虫害対策のために農薬が使用されることが多いため、米国環境庁（EPA）では90年代に有機リン剤と有機塩素系農薬の再評価を開始するに当たり、芝生で遊ぶ子供への農薬暴露も議論されている。

以上のような違いを踏まえると、米国のコホート研究で取り上げられた高暴露群の中には我が国の農薬使用実態では起こりえないような暴露条件が含まれている可能性がある。

6.1.2 動物実験系について

今回の調査において収集された文献に記載されている先行研究の実験デザインにおいて、発達段階における農薬成分の暴露が様々な脳機能の変化を誘引することは考えられる。しかし、動物実験における暴露量は一般に、ヒトが食物摂取等を通じて暴露する量に比べて著しく多いと考えられる。このため、動物実験の結果から、農薬が生体に悪影響を及ぼす可能性について指摘されるものの、今般の実験結果の取扱いや動物実験の結果をヒトに外挿する際の解釈に当たっては用量、暴露条件等に十分に留意する必要がある。なお、ヒトが農薬処理された食物を長期にわたり摂取することにより起こる可能性のある暴露を念頭に置き、実験動物の無毒性量より遥かに低い用量で農薬を継続的に摂取することを想定して実施された動物実験系に関する文献は、今回の調査を行った限りにおいては収集されていない。

6.1.3 疫学研究、動物実験系の今後の方向性について

今回の調査においては、暴露評価の妥当性も含め疫学的な評価に耐えうる研究が少なく、高用量暴露が起きうる集団を除けば、一般的な日常生活での暴露量において国民がただちに危機感をもつべき状況というには証拠は十分でないものの、念頭に置く必要のある問題は提起されていると考えられる。また、動物実験系を含め、神経系に影響があると疑われる農薬とヒトの発達障害等との関係については研究の途上の段階であると考えられることから、今後も十分に注視する必要がある、併せて、我が国における実態を踏まえた更なる研究も望まれる。

6.2 海外におけるリスク管理措置、リスク評価の調査

本調査事業においては、有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレスロイド系の4系統の農薬のうち、米国及び／またはEUで使用禁止・登録削除、使用制限が実施されている農薬を、食品安全委員会による食品安全総

合情報システムを用いて検索し、当該規制にかかる基文書を米国 EPA のホームページや EU の農薬データベース、法規関係のホームページ等から出来る限り両機関のリスク管理措置文書が揃うように収集した。また、それら調査対象農薬に係る米国及び EU のリスク評価文書を収集した。そして、収集したリスク管理措置文書 49 報、リスク評価文書 38 報について各々、抄録を作成した。さらに、それらの海外における規制状況の概要を農薬ごとにまとめ、全 23 農薬を並べて一つの比較表を作成した。

今回調査対象とした 23 農薬のうち、どちらか一方の機関のリスク管理措置文書が入手できなかった 4 農薬（アジンホスメチル、ベンフラカルブ、カルボスルファン、エチルパラチオン）を除く 19 農薬について、一方の機関が使用禁止にしており、もう片方の機関が全くリスク管理措置を採っていないというような両機関のリスク管理措置が極端に異なるケースは見られなかった。

別添資料

目次

別添資料 1 :	検討会委員名簿	1
別添資料 2 :	文献検索に用いた農薬原体名	2
別添資料 3 :	疫学研究に関する和文抄録に用いた略語一覧	5
別添資料 4 :	動物実験系に関する和文抄録に用いた略語一覧	12
別添資料 5 :	海外規制状況調査に関する和文抄録に用いた略語一覧	14

内閣府食品安全委員会平成 22 年度食品安全確保総合調査
「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」検討会 委員名簿

※記載は 50 音順。敬称略。

氏名	所属
安西 有紀	社会福祉法人恩賜財団済生会横浜市東部病院小児科医長 兼 重症心身障害児（者）施設サルビア副施設長
稲垣 真澄	独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 知的障害研究部長
上島 通浩	名古屋市立大学大学院医学研究科医学教育・社会医学講座 環境保健学分野（衛生学） 教授
◎ 岸 玲子	北海道大学 環境健康科学研究教育センター センター長
齋藤 万比古	国立国際医療研究センター国府台病院 精神科部門診療部長
藤田 俊一	社団法人日本植物防疫協会理事
山口 拓	北海道大学大学院医学研究科薬理学講座 神経薬理学分野 助教

◎：委員長

文献検索に用いた農薬原体名

◆有機リン系農薬原体 (210)

2,4-DEP	demeton-O-methyl	hexylthiofos	phosphamidon
acephate	demeton-S	huangcaoling	phosphocarb
acethion	demeton-S	imicyafos	phostin
acetophos	demeton-S-methyl	inezin	phoxim
amidithion	demeton-S-methyl	iprobenfos	phoxim-methyl
amiprofos-methyl	demeton-S-methylsulph	IPSP	piperophos
amiprofos	demeton-S-methylsulphon	isamidofos	pirimetaphos
amiton	dialifos	isazofos	pirimioxyphos
ampropylfos	diamidafos	isocarbophos	pirimiphos-ethyl
anilofos	diazinon	isofenphos	pirimiphos-methyl
athidathion	dicapthon	isofenphos-methyl	primidophos
azamethiphos	dichlofenthion	isothioate	profenofos
azinphos-ethyl	dichlorvos	isoxathion	propaphos
azinphos-methyl	dicrotophos	izopamfos	prope tamphos
azothoate	dimefox	jodfenphos	prothidathion
benoxafos	dimethoate	kejunlin	prothiofos
bensulide	dimethylvinphos	leptophos	prothoate
bilanafos	dioxabenzofos	lirimfos	pyraclofos
bromfenvinfos	dioxathion	lythidathion	pyrazophos
bromophos	disulfoton	malathion	pyrazothion
bromophos-ethyl	ditalimfos	mazidox	pyridaphenthion
butamifos	dithicrofos	mecarbam	pyrimitate
butathiofos	DMPA	mecarphon	pyrimitate
butonate	EBEP	menazon	quinalphos
cadusafos	EBP	mephosfolan	quinalphos-methyl
calvinphos	edifenphos	mesulfenfos	quinothion
carbophenothion	endothion	methacrifos	quintiofos
chloramine phosphorus	EPN	methamidophos	schradan
chlorethoxyfos	etaphos	methidathion	sophamide
chlorfenvinphos	ethion	methocrotophos	sulfotep
chlormephos	ethoate-methyl	methylacetophos	sulprofos
chlorphoxim	ethoprofos	mevinphos	tebupirimfos
chlorprazophos	etrimfos	mipafox	temephos
chlorpyrifos	famphur	monocrotophos	TEPP
chlorpyrifos-methyl	fenamiphos	morphothion	terbufos
chlorthiophos	fenchlorphos	naftalofos	terbufos
colophonate	fenitrothion	naled	tetrachlorvinphos
coumaphos	fensulfothion	omethoate	thicrofos
coumithoate	fenthion	oxydemeton-methyl	thiometon
crotoxyphos	fenthion-ethyl	oxydeprofos	thionazin
crufomate	fonofos	oxydisulfoton	tolclofos-methyl
cyanofenphos	formothion	parathion	triamiphos
cyanophos	fosamine	parathion-methyl	triazophos
cyanthoate	fosetyl	phenkapton	trichlorfon
cythioate	fosmethilan	phenthoate	trichlorfon
demephion	fospirate	phorate	trichlormetaphos-3
demephion-O	fosthiazae	phosalone	trichloronat
demephion-S	fosthietan	phosdiphen	trifenofos
demeton	glufosinate	phosfolan	vamidothion
demeton-methyl	glufosinate-P	phosfolan-methyl	xiaochongliulin
demeton-O	glyphosate	phosglycin	zolaprofos
demeton-O	heptenophos	phosmet	
demeton-O-methyl	heterophos	phosnichlor	

◆カーバメート系農薬原体 (135)

alanycarb	cloethocarb	iprovalicarb	propineb
alben dazole	CPMC	isolan	propoxur
aldicarb	CPPC	isopolinate	prosulfocarb
aldoxycarb	cufraneb	isoprocarb	prothiocarb
allyxycarb	cuprobam	karbutilate	pyraclostrobin
aminocarb	cycloate	lvdingjunzhi	pyramat
amobam	cypendazole	man copper	pyrametostrobin
asomate	dazomet	man cozeb	pyribencarb
asulam	dazomet	maneb	pyributicarb
azithiram	debacarb	mecarbinzid	pyrolan
barban	decarbofuran	metam	sulfallate
BCPC	desmedipham	methasulfocarb	swep
bendiocarb	di-allate	methiobencarb	tazimcarb
benfuracarb	dichlormate	methiocarb	tecoram
benomyl	dicresyl	methomyl	terbucarb
benthiavalicarb	diethofencarb	metiram	thiobencarb
bufenarb	dimetan	metolcarb	thiocarboxime
butacarb	dimethacarb	mexacarbate	thiocarboxime
butocarboxim	dimetilan	milneb	thiodicarb
butoxycarboxim	dioxacarb	molinate	thiofanox
butylate	disulfiram	nabam	thiophanate
carbamorph	EMPC	nitrilacarb	thiophanate-methyl
carbanolate	EPTC	orbencarb	thiram
carbaryl	esprocarb	oxamyl	tiocarbazil
carbasulam	etem	pebulate	tirpate
carbendazim	ethiofencarb	phenisopham	tri-allate
carbetamide	ethiolate	phenmedipham	trimethacarb
Carbofuran	fenasulam	phenmedipham-ethyl	urbacide
carbosulfan	fenethacarb	piri micarb	vernolate
carboxazole	fenobucarb	polycarbamate	XMC
CEPC	ferbam	promacyl	xylylcarb
chlорbufam	furathiocarb	promecarb	zineb
chlорprocarb	furophanate	propamocarb	ziram
chlорpropham	hyquincarb	propham	

◆ニコチノイド系農薬原体 (11)

acetamiprid
clothianidin
dinotefuran
flonicamid
imidacloprid
imidaclothiz
nitenpyram
nithiazine
paichongding
thiacloprid
thiamethoxam

◆ピレスロイド系農薬原体 (87)

acrinathrin	cyclethrin	furamethrin	pyrethrin
allethrin	cycloprothrin	furethrin	pyrethrin I
alpha-cypermethrin	cyfluthrin	gamma-cyhalothrin	pyrethrin II
alpha-cypermethrin	cyhalothrin	halfenprox	pyrethrins
barthrin	cypermethrin	imiprothrin	resmethrin
beta-cyfluthrin	cyphenothrin	japothrins	silaflofen
beta-cypermethrin	deltamethrin	jasmolin	sulfoxime
bifenthrin	d-fanshiluquebingjuzhi	jasmolin I	tau-fluvalinate
bioallethrin	dimefluthrin	jasmolin II	tau-fluvalinate
bioethanomethrin	dimethrin	kadethrin	tefluthrin
biopermethrin	empenthrin	lambda-cyhalothrin	terallethrin
bioresmethrin	esdepalléthrine	meperfluthrin	tetramethrin
brofenvalerate	esfenvalerate	methothrin	tetramethylfluthrin
brofluthrin	etofenprox	metofluthrin	theta-cypermethrin
bromethrin	fenfluthrin	pentmethrin	thiofluoximate
butethrin	fenpirithrin	permethrin	tralocythrin
chlorempenthrin	fenpropathrin	phenothrin	tralomethrin
cinerin	fenvalerate	prallethrin	transfluthrin
cinerin I	flucythrinate	profluthrin	transpermethrin
cinerin II	flufenprox	proparthrin	valerate
cinerins	flumethrin	protrifenbute	zeta-cypermethrin
cismethrin	fluvalinate	pyresmethrin	

疫学研究に関する和文抄録に用いた略語一覧

略語	正式な用語	症状、 疾病名	outcome の評価手 法、指標	暴露の 検出 手法	統計手 法、指標	物質名、 生理学的 指標等	その他
ACh	acetylcholine					○	
AChE	acetylcholine esterase					○	
ADHD、AD/HD	Attention deficit hyperactivity disorder	○					
ANCOVA	analysis of covariance				○		
ANOVA	analysis of variance				○		
ARYase	arylesterase					○	
ASD	autism spectrum disorders	○					
ASQ	Ages and Stages Questionnaire		○				
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry						○
BARS	Behavioral Assessment and Research System		○				
BChE	butyryl cholinesterase					○	
BMI	body mass index		○				
BNBAS	Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale		○				
BSID-II	Bayley Scales of Infant Development II/Bayley Scales of Infant Intelligence, revised		○				

略語	正式な用語	症状、 疾病名	outcome の評価手 法、指標	暴露の 検出 手法	統計手 法、指標	物質名、 生理学的 指標等	その他
CATSys	Coordination Ability Test System		○				
CBCL	Child Behavior Checklist		○				
CCCEH	the Columbia Center for Children's Environmental Health						○
CDC(P)	Centers for Disease Control and Prevention						○
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale		○				
CHAMACOS	Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas						○
CI	Confidence interval				○		
CIT	5-chloro-1-isopropyl-3-hydroxytriazole					○	
CMHC	3-chloro-4-methyl-7-hydroxycoumarin					○	
CMS	Children's Memory Scale		○				
CPF	chlorpyrifos					○	
CPSCS	California Preschool Social Competence Scale		○				
CPT	Continuous Performance Test		○				
DAD	diode array detection			○			
DAP	dialkyl phosphate					○	

略語	正式な用語	症状、 疾病名	outcome の評価手 法、指標	暴露の 検出 手法	統計手 法、指標	物質名、 生理学的 指標等	その他
DDE/ p,p' -DDE	2,2-bis(p-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene					○	
DDS	Department of Developmental Services						○
DDT/p,p'-DDT	bis[p-chlorophenyl]-1,1,1-trichloroethane					○	
DE DAPs	diethyl dialkyl phosphates					○	
DEAMPY	2-diethylamino-4-hydroxy-6-methylpyrimidine					○	
DEAP/DEP	diethyl alkylphosphate/diethyl phosphate					○	
DEDTP	diethyldithiophosphate					○	
DETP	diethylthiophosphate					○	
DISC-IV	Diagnostic Interview Schedule for Children IV		○				
DM DAPs	dimethyl dialkyl phosphates					○	
DMAP/DMP	dimethyl alkylphosphate/dimethyl phosphate					○	
DMDTP	dimethyldithiophosphate					○	
DMTP	dimethylthiophosphate					○	
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed		○				
DST	Digit Span Test		○				
DZN	diazinon					○	
EPA	Environmental Protection Agency						○

略語	正式な用語	症状、 疾病名	outcome の評価手 法、指標	暴露の 検出 手法	統計手 法、指標	物質名、 生理学的 指標等	その他
ETS	Environmental Tobacco Smoke						○
FCI	Fluid Crystallized Index		○				
GC	Gas Chromatography			○			
GC-ECD	gas chromatograph with electron capture detection			○			
GC-FPD	gas chromatography with flame photometric detection			○			
Hb	hemoglobin					○	
HIV	Human Immunodeficiency Virus						○
HCB	hexachlorobenzene					○	
HH	Harlem Hospital						○
HOME	Infant-Toddler Home Observation for Measurement of the Environment			○			
HPLC	high performance liquid chromatography			○			
HRMS	high resolution mass spectrometry			○			
Ht	hematocrit					○	
IBP	informant-based procedure		○				
IMPY	2-isopropyl-4-methyl-6-hydroxypyrimidine					○	
IQ	Intelligence Quotient		○				

略語	正式な用語	症状、 疾病名	outcome の評価手 法、指標	暴露の 検出 手法	統計手 法、指標	物質名、 生理学的 指標等	その他
IRB	Institutional Review Board						○
KABC- II	Kaufman Assessment Battery for children, second Edition		○				
K-BIT	Kaufman Brief Intelligence test		○				
K-CPT	Conners's Kiddie Continuous Performance Test		○				
LOD	limit of detection						○
MCSA	McCarthy Scales of Children's Abilities		○				
MDA	malathion dicarboxylic acid					○	
MDI	Mental Development Index		○				
MS	mass spectrometry			○			
MTS	Matching-to-Sample		○				
NEPSY	Developmental Neuropsychological Assessment		○				
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey						○
NVI	Nonverbal Index		○				
NYPMC	New York Presbyterian Medical Center						○
OP	organophosphate					○	
OR	odds ratio				○		
PAHs	polycyclic aromatic hydrocarbons					○	

略語	正式な用語	症状、 疾病名	outcome の評価手 法、指標	暴露の 検出 手法	統計手 法、指標	物質名、 生理学的 指標等	その他
PBA	3-phenoxybenzoic acid					○	
PBP	performance-based procedure		○				
PCB	polychlorinated biphenyl					○	
PCR	polymerase chain reaction						○
PDD	pervasive developmental disorder(s)	○					
PDI	Psychomotor Development Index		○				
PENTB	pediatric environmental neurobehavioral test battery		○				
PI	ponderal index		○				
PIC	Personality Inventory for Children		○				
PIR	poverty/income ratio						○
PNP	4-nitrophenol					○	
Poase / PON	paraoxonase					○	
PPVT	Peabody Picture Vocabulary Test		○				
PRT	Progressive Ratio Test		○				
PSI	Parenting Stress Index						○
RATPC	Rapid Assessment Tool for Preschool Children		○				
RR	relative risk				○		
RTT	Reaction Time Test		○				

略語	正式な用語	症状、 疾病名	outcome の評価手 法、指標	暴露の 検出 手法	統計手 法、指標	物質名、 生理学的 指標等	その他
SAT	Selective Attention Test		○				
SD	standard deviation				○		
SDD	specific developmental disorder(s)	○					
SDL	Serial Digit Learning		○				
SDT	Symbol-Digit Test		○				
SGA	small for gestational age						○
SNP	single-nucleotide polymorphism						○
TCPy	3,5,6-trichloro-2-pyridinol					○	
TMTA&TMTB	Trail Making Test A & B		○				
TRF	Teacher Report Form		○				
UV	ultraviolet					○	
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scales		○				
VMI	visual motor integration		○				
WCST	Wisconsin Card Sorting Test		○				
WISC-III	Wechsler Intelligence Scale Children—Third Edition		○				
WISC-R	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised		○				

動物実験系に関する和文抄録に用いた略語一覧

略語	正式な用語	試験手法、指標	統計手法、指標	物質名、生理学的指標等	その他
5-CSRTT	5-Choice Serial Reaction Time Task	○			
5-HIAA	5-hydroxyindole acetic acid			○	
5-HT	serotonin			○	
ACh	acetylcholine			○	
AChE	acetylcholine esterase			○	
ANOVA	analysis of variance		○		
cAMP	cyclic adenosine monophosphate			○	
ChAT	choline acetyltransferase			○	
ChE	cholinesterase			○	
CoA	coenzyme A			○	
CPF	chlorpyrifos			○	
DA	dopamine			○	
DAT	dopamine transporter			○	
DMSO	dimethylsulfoxide			○	
DOPAC	dihydroxyphenylacetic acid			○	
DZN	diazinon			○	

略語	正式な用語	試験手 法、指標	統計手法、 指標	物質名、生理 学的指標等	その他
FTI	free thyroid hormone index/free thyroxine index			○	
GD	gestational days				○
HPLC	high performance liquid chromatography				○
HVA	homovanillic acid			○	
mAChR	muscarinic acetylcholine receptor			○	
m ₂ AChR	m ₂ -muscarinic acetylcholine receptor			○	
PN	postnatal				○
PND	postnatal day				○
PTN	parathion			○	
QNB	quinuclidinyl benzilate			○	
RAM	radial arm maze	○			
SD	Sprague-Dawley				○
SPM	synaptic plasma membrane			○	

海外規制状況調査に関する和文抄録に用いた略語一覧

略語	正式な用語
AChE	acetylcholine esterase
ADI	Acceptable Daily Intake
AOEL	Acceptable Operator Exposure Level
aPAD	acute Population Adjusted Dose
ARfD	Acute Reference Dose
CalEPA	California Environmental Protection Agency
CDPR	California Department of Pesticide Regulation
CSFII	Continuing Survey of Food Intakes by Individuals
ChE	cholinesterase
cPAD	chronic Population Adjusted Dose
DAR	draft assessment report
DEEM	Dietary Exposure Evaluation Model
DT50	period required for 50 percent dissipation
DWLOC	Drinking Water Levels of Comparison
FDA	Food and Drug Administration
EEC	Estimated Environmental Concentration.
EFSA	European Food Safety Authority
EPA	U.S. Environmental Protection Agency
EPCO	EFSA Pesticides Peer review Co-Ordination
ESU	evolutionarily significant unit
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration
FFDCA	Federal Food, Drug, and Cosmetic Act
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act
FOB	Functional Observation Battery
FQPA	Food Quality Protection Act
FR	Federal Register
GEMS/Food	Global Environment Monitoring System - Food Contamination Monitoring and Assessment Programme
GENEEC	Tier I Surface Water Computer Model
Hb	hemoglobin

略語	正式な用語
Ht	hematocrit
IRED	Interim Reregistration Eligibility Decisions
JMPR	Joint Meeting on Pesticide Residues
lb.	pound
lbs ai	pound active ingredient
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
LOD	Limit of Detection
LOQ	Limits of Quantification
MOA	Memorandum of Agreement
MOE	margin of exposure
MRL	maximum residue level
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOIC	Notice of Intent to Cancel
NTE	neurotoxic esterase
PAD	Population Adjusted Dose
PHED	Pesticide Handlers exposure Database
PHI	pre-harvest interval
PMRA	Health Canada's Pest Management Regulatory Agency
PoD	point of departure
POEM	Predictive Operator Exposure Model
PPR	the Scientific Panel on Plant Health, Plant Protection Products and their Residues
PRIA	Pesticide Registration Improvement Act
PRZM-EXAMS	Tier II Surface Water Computer Model
PSD	Pesticide Safety Directorate
RBC	Red Blood Cell
REI	Restricted Entry Interval/re-entry interval
RfD	Reference Dose
RQ	risk quotient
SAP	Scientific Advisory Panel
SCI-GROW	Tier I Ground Water Computer Model
SF	Safety Factor
STMR	supervised trials median residue
TER	toxicity exposure ratio

略語	正式な用語
TMDI	Theoretical Maximum Daily Intake
USDA	United States Department of Agriculture
UF	Uncertainty Factor
WHO	World Health Organizat