

(案)

農薬評価書

トリブホス

2008年11月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 動物体内運命試験（ラット）	7
(2) 経皮吸収（ラット）	8
(3) 経皮吸収（サル）	8
(4) 畜産動物における動物体内運命試験	8
① ヤギ	8
② ニワトリ	8
2. 植物体内運命試験	9
3. 土壌中運命試験	9
(1) 土壌中運命試験	9
(2) 土壌中運命試験（圃場試験）	9
(3) 土壌吸着試験	9
(4) 土壌カラムリーチング試験	9
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験	10
5. 土壌残留試験	10
6. 作物残留試験	10
7. 一般薬理試験	10
8. 急性毒性試験	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	11
10. 亜急性毒性試験	11

(1) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	11
(2) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	12
(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (経皮投与：ニワトリ)	13
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	13
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	13
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	13
(3) 90 週間発がん性試験 (マウス)	14
1 2. 生殖発生毒性試験	16
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	16
(2) 交差哺育試験 (ラット)	16
(3) 発生毒性試験 (ラット)	16
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	17
1 3. 遺伝毒性試験	17
Ⅲ. 食品健康影響評価	18
・別紙 1：代謝物/分解物	21
・別紙 2：検査値等略称	22
・参照	23

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2008年 3月 11日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0311005号）、関係書類の接受（参照2～6）
- 2008年 3月 13日 第230回食品安全委員会（要請事項説明）（参照7）
- 2008年 7月 9日 第23回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照8）
- 2008年 10月 15日 第44回農薬専門調査会幹事会（参照9）
- 2008年 11月 27日 第264回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根本信雄
林 真 (座長代理)	代田眞理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

要 約

有機リン系植物成長調整剤である「トリブホス」(CAS No.78-48-8)について、各種資料(米国及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット、サル、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(わた)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット、ウサギ及びマウス)、亜急性毒性(ウサギ、ラット及びニワトリ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、トリブホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性、血液及び眼に観察された。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスの雄で小腸腺癌及び肝血管肉腫、雌で肺胞/細気管支腫瘍の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数100で除した0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（2000 及び 2006 年）、米国 CA 資料（2004 年）及び豪州資料（1998 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～6）

各種運命試験（II. 1～3）は、トリブホスの炭素（標識位置不明）を ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -トリブホス）及び硫黄（標識位置不明）を ^{35}S で標識したもの（ ^{35}S -トリブホス）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はトリブホスに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験（ラット）

ラット（系統不明、一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -トリブホスを低用量（5 mg/kg 体重）または高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与し、また低用量で反復経口投与（14 日間非標識体を反復投与後、15 日目に標識体を投与）し、ラットにおける動物体内運命試験が実施された。

投与後 72 時間で、総投与放射能 (TAR) の 95～98% が尿及び糞中に排泄された。そのうち投与後 24 時間の排泄が、低用量単回投与群の雄で 91%TAR、雌で 87%TAR、高用量単回投与群の雄で 75%TAR、雌で 57%TAR であった。反復投与群でも、最終投与後 24 時間で、雄及び雌でそれぞれ 89 及び 85%TAR が排泄された。

主要排泄経路は尿中であり、投与後 72 時間で、低用量単回投与群の雄で 55%TAR、雌で 66%TAR、高用量単回投与群の雄で 60%TAR、雌で 70%TAR が尿中に排泄された。反復投与群の尿中排泄は雄で 73%TAR、雌で 80%TAR であった。尿中排泄率は単回投与群より反復投与群で多く、雄より雌が多かった。呼気への排泄は 1%TAR 未満であった。各投与群の尿中排泄から吸収率は 70% と推定された。

低用量または高用量単回投与 72 時間後の組織中残留放射能は、いずれの組織あるいはカーカスでも 3%TAR 未満であり、組織残留性はないものと考えられた。最も放射能濃度が高かったのは肝臓であり、次いで脂肪、肺、腎臓、全血液、消化管、脾臓、骨、心臓、性腺、筋肉、脳の順であった。

尿中には 18 以上の成分が存在したが、同定された代謝物は C のみであった。糞中には、親化合物が 15～31%TAR、未同定の非極性化合物が 1%TAR 存在した。

また、マウス肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験及びラットにトリブホスを腹腔内投与した場合の尿中に、代謝物 D が検出された。

ラットにおける主要代謝経路は、トリブホスの加水分解により、代謝物 D 及び nBM が生成されるものと考えられた。nBM は脂肪酸等の生体成分に取り込まれ、さらに代謝を受けると考えられた。また代謝物 D はさらに代謝を受け、nBM 及びリン酸が生成されると考えられた。（参照 2、4）

(2) 経皮吸収 (ラット)

SD ラット (雄、匹数不明) の背部に ^{14}C -トリブホスを塗布 (原体: 1.93、12.4 及び $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) し、10 時間の経皮吸収試験が実施された。

塗布後 7 日間で尿中に排泄された放射能は 25.8~36.0%TAR であり、投与量に依存して排泄量が増加したが、糞中排泄は用量にかかわらずほぼ一定 (3.2~3.6%TAR) であった。経皮吸収率は 33.9~47.9%と算出された。(参照 4)

(3) 経皮吸収 (サル)

アカゲザル (雄 5 匹) の背部に ^{14}C -トリブホスを塗布 (原体: $3.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $83.3 \mu\text{g}/$ 個体) し、8 時間の経皮吸収試験が実施された。

塗布後 5 日間で 6.24%TAR が尿中に排泄され、その大部分は塗布 12~72 時間後に排泄された。糞中への排泄は、5 日間で 0.72%TAR であった。経皮吸収率は 7.1% と算出された。(参照 4)

(4) 畜産動物における動物体内運命試験

① ヤギ

泌乳期ヤギ (2頭、品種不明) に ^{14}C -トリブホスを0.82または0.85 mg/kg体重/日で3日間カプセル経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉の残留放射能を測定したところ、肝臓で最も放射能濃度が高く、筋肉で最も低かった。乳汁中の放射能濃度は、肝臓と筋肉の中間の値であった。組織中の脂肪酸及びタンパク質に、放射能が存在した。(参照4)

② ニワトリ

産卵期ニワトリ (品種、羽数不明) に ^{14}C -トリブホスを50 mg/kg体重で経口または経皮投与したところ、血漿中消失半減期は経口投与で2.7日、経皮投与で3.8日であった。

産卵期ニワトリ (品種不明、6羽) に ^{14}C -トリブホスを、また産卵期ニワトリ (品種不明、4羽) に ^{35}S -トリブホスを、それぞれ4 mg/kg体重/日で3日間カプセル経口投与した。最終投与4時間後に、放射能濃度が最も高かったのは肝臓であり、次いで卵、筋肉、脂肪の順であった。

ニワトリ (雌、品種及び羽数不明) にトリブホスを400 mg/kg体重で単回経口投与、または20~80 mg/kg体重/日で30日間連続経口投与したところ、血漿中及び排泄物中にnBMが存在した。nBMは消化管内でトリブホスの加水分解によって生じると考えられた。(参照4)

2. 植物体内運命試験

わたにおける植物体内運命試験が実施された。親化合物がわたの茎葉部から総残留放射能 (TRR) の 80%以上、綿実から 50%TRR 検出された。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

トリブホスを砂壤土に添加し、暗所、好氣的条件下でインキュベートしたところ、推定半減期は 198 日と算出された。嫌氣的条件下での推定半減期は 64.8 日と算出された。(参照 4)

(2) 土壌中運命試験 (圃場試験)

トリブホスを 2 カ所の圃場 (米国 : カリフォルニア州) に 3,780 ai g/ha の用量で散布した。土壌中のトリブホス及び分解物 E を分析したが、分解物 E は 0.01 mg/kg 未満であった。トリブホスの推定半減期は 2 カ所の圃場でそれぞれ 15.3 及び 47.7 日と算出された。(参照 4)

(3) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 (砂土、砂質壤土、シルト質壤土、埴壤土 : 採取地不明) を用いて、土壌吸着試験が実施された。

トリブホスの土壌吸着係数 K_{ads} は 60.6~106、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 4,870~12,684 であった。(参照 4)

(4) 土壌カラムリーチング試験

トリブホスを埴壤土、砂壤土、壤土及び黒泥土 (採取地不明) を充填したカラム (1.6 cm×45 cm) の最上部に添加し、カラムリーチング試験が実施された。土性にかかわらず、トリブホスはカラム最上部から 4 cm 以内に存在した。埴壤土及び砂壤土でのみ、浸透液中にトリブホスが存在したが、存在量は添加量の 1%未満であった。

^{14}C -トリブホスを添加し、32 日間室温、好氣的条件下でインキュベートした砂壤土を、砂壤土を充填したカラム (5.4 cm×45 cm) の最上部に重層し、カラムリーチング試験が実施された。土壌カラムの最上部から 6 cm までに、総処理放射能 (TAR) の 94.7%が存在し、その 74.7%が親化合物であった。浸透液中の放射能は 1%TAR 未満であった。(参照 4)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

トリブホスを pH 5、7 及び 9 の各緩衝液 (組成不明) に添加し、加水分解試験が実施された。

トリブホスは pH 5 及び 7 の緩衝液中では安定であった。pH 9 では分解され、推

定半減期は 124 日と算出された。分解物として F が存在した。(参照 4)

(2) 水中光分解試験

トリブホスを pH 7 の緩衝液に添加し、太陽光を 30 日照射して、光分解試験が実施された。推定半減期は 44 日と算出された。分解物は同定されなかった。(参照 4)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

トリブホス(原体)、代謝物 nBM 及び G の急性毒性試験が実施された。結果は表 1 及び 2 に示されている。(参照 2~5)

表 1 急性毒性試験結果概要(原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	435	234	着色尿、紅涙による着色、流涙、下痢、肛門周囲着色、鼻吻部着色、活動の低下、流涎、呼吸困難、喘鳴
経皮	NZW ウサギ	1,093		振戦、筋線維束性攣縮、紅斑、活動の低下、鼻からの分泌物、運動失調、反応性の亢進、流涙
吸入		LC ₅₀ (mg/L)		
	ラット	4.0	1.6	異常行動、身繕いの減少、嗜眠
	SD ラット	4.65	2.46	活動低下、着色尿、鼻からの分泌物、紅涙、流涙、運動失調、振戦、興奮、発声、呼吸困難

表2 急性毒性試験結果概要（代謝物）

投与経路	検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	nBM	ラット	1,500	/	不穩、呼吸促迫、協調不能、筋力低下、骨格筋麻痺、チアノーゼ、嗜眠、鎮静、呼吸抑制、昏睡、下痢
	G	SD ラット	/	>2,000	運動失調、流涙、活動低下、活動亢進、反応性の亢進、円背位
腹腔内	nBM	ラット	399	/	不穩、呼吸促迫、協調不能、筋力低下、骨格筋麻痺、チアノーゼ、嗜眠、鎮静、呼吸抑制、昏睡
吸入	nBM		LC ₅₀ (mg/L)		
		ラット	14.8	/	不穩、呼吸促迫、協調不能、筋力低下、骨格筋麻痺、チアノーゼ、嗜眠、鎮静、呼吸抑制、昏睡
		マウス	9.20	/	不穩、呼吸促迫、協調不能、筋力低下、骨格筋麻痺、チアノーゼ、嗜眠、鎮静、呼吸抑制、昏睡

斜線：試験実施されず

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ラットを用いた皮膚刺激性試験が実施された。皮膚に軽度から中等度の紅斑、乾燥、亀裂、浮腫が認められた。

ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの眼及び皮膚に、中等度の刺激性が認められた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性は陰性であった。

代謝物 nBM に関して、ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。nBM は眼に対し軽度の刺激性を示した。（参照 2～5）

10. 亜急性毒性試験

(1) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、2、11 及び 29 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。対照群及び最高用量群は、別群（一群雌雄各 10 匹）を設け、21 日間経皮投与後、14 日間の回復期間をおいた。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

赤血球及び脳 ChE 活性は、回復期間後も回復が認められなかった。

本試験において、11 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 2 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2、4、5)

表 3 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
29 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例) ・振戦、自発運動低下、流涙、浮腫、鼻汁 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (4 例) ・振戦、自発運動低下、反応性亢進、流涎、鼻汁 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
11mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・筋線維束性収縮、皮膚の乾燥及び亀裂、紅斑 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・筋線維束性収縮、皮膚の乾燥及び亀裂、紅斑、流涙
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)

(2) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた吸入暴露 ([原体: 0、0.00093、0.00243、0.0122 及び 0.0595 mg/L/日 (0、0.3、0.9、4.5 及び 22 mg/kg 体重/日)]、鼻部 6 時間/日、5 日/週暴露) による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

各暴露群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

網膜電位の低下が認められたが、病理組織学的検査では網膜の異常は認められなかった。

本試験において、0.0122 mg/L/日以上暴露群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.00243 mg/L/日であると考えられた。(参照 2、4、5)

表 4 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
0.0595 mg/L/日	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、呼吸緩徐、呼吸困難、縮瞳、眼球突出、眼瞼痙攣、低体温 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・副腎皮質脂肪沈着 ・網膜電位低下 ・脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、呼吸緩徐、呼吸困難、縮瞳、眼球突出、眼瞼痙攣、低体温 ・RBC、Hb、Ht 減少 (有意差なし) ・副腎皮質脂肪沈着 ・眼底網膜の蒼白化、斑状化 ・網膜電位低下

		・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
0.0122 mg/L/日以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
0.00243 mg/L/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性神経毒性試験（経皮投与：ニワトリ）

ニワトリ（品種不明、一群雌 12 匹）を用いた経皮（原体：0、2.6、11 及び 42 mg/kg 体重/日、5 日/週、鶏冠に塗布）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

42 mg/kg 体重/日投与群で、脳及び脊髄に有機リン剤誘発性遅発性神経障害（OPIDN）が認められた。11 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が、2.6 mg/kg 体重/日以上投与群で全血 ChE 活性阻害が認められた。

一般毒性の無毒性量は 2.6 mg/kg 体重/日、全血 ChE 活性に関する無毒性量は 2.6 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2、4、5）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、4、16 及び 64 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

64 ppm 投与群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少が認められた。同群の雄では毒性所見は認められなかった。赤血球 ChE は、雌雄とも阻害されたが、軽度（20%未満）であった。脳 ChE 活性は、雌雄とも検体投与の影響を受けなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 64 ppm（1.7 mg/kg 体重/日）、雌で 16 ppm（0.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4、5）

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、4、40 及び 320 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

中枢神経病理組織学的検査で異常は認められなかった。投与に関連した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、40 ppm 以上投与群の雌雄で小腸粘膜過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm（雄：0.2 mg/kg 体重/日、雌：0.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、4、5）

表 5 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛、発疹、皮膚の隆起、着色尿、下痢 ・体重増加抑制 ・TP、Glob 減少、BUN 増加 ・白内障、角膜混濁、角膜血管新生、虹彩炎 / ぶどう膜炎、 ・両側性網膜萎縮、視神経萎縮 ・副腎皮質空胞変性 ・小腸粘膜空胞変性 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・粗毛、発疹、皮膚の隆起、着色尿、下痢 ・体重増加抑制 ・TP、Glob 減少、BUN 増加 ・白内障、水晶体混濁、角膜混濁、角膜血管新生、虹彩炎 / ぶどう膜炎 ・両側性網膜萎縮、視神経萎縮 ・副腎皮質空胞変性 ・小腸粘膜空胞変性 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 減少 ・小腸粘膜過形成 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 減少 ・小腸粘膜過形成 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
4 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50 及び 250 ppm）投与による 90 週間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 6 に、小腸、肝及び肺の増殖性病変の発生頻度は表 7 に示されている。

雄において、小腸腺癌及び肝血管肉腫が傾向検定で有意に増加し、250 ppm 投与群では、いずれも対照群に比べ、発生数の差が統計学的に有意であった。雌において、肺胞/細気管支腺腫が、傾向検定で有意に増加し、250 ppm 投与群では、いずれも対照群に比べ、発生数の差が統計学的に有意であった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：1.5 mg/kg 体重/日、雌：2.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4）

表 6 90 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加、腹部膨満 ・副腎変性 ・直腸急性炎症、潰瘍及び壊死 ・小腸粘膜過形成 ・小腸内腔拡張 ・RBC、Hb、Ht 減少、MCV、MCH 増加 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加、軟便、腹部膨満 ・直腸急性炎症、潰瘍及び壊死 ・副腎鉍質沈着、変性及び色素沈着 ・盲腸浮腫 ・肝細胞肥大 ・小腸粘膜過形成 ・小腸内腔拡張 ・肺胞上皮の立方上皮化生 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・蒼白、円背位 ・小腸粘膜空胞変性 ・脾臓髓外造血 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・小腸粘膜空胞変性 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
10 ppm 以上	毒性所見なし	毒性所見なし

表 7 小腸、肝及び肺の増殖性病変の発生頻度

投与群			0 ppm	10 ppm	50 ppm	250 ppm
小腸	粘膜過形成	雄	0/50 ^c	0/50	1/50	22/50 ^{***}
		雌	1/50 ^c	0/50	0/50	19/50 ^{***}
	異型細胞巢	雄	0/50 ^c	0/50	0/50	4/50
		雌	0/50 ^a	0/50	0/50	1/50
	腺癌	雄	0/47 ^c	0/48	0/47	9/46 ^{***}
		雌	0/49	1/45	0/44	4/47
肝	血管肉腫	雄	1/47 ^b	1/48	4/47	7/46 [*]
		雌	2/49	2/47	2/47	1/48
肺	巢状過形成	雌	3/50 ^d	4/50	3/50	8/50
	肺胞/細気管支 腺腫	雄	11/47	9/48	5/47	9/46
		雌	5/49 ^c	5/45	2/44	15/47 ^{**}
	肺胞/細気管支 癌	雄	3/47	5/48	4/47	3/46
		雌	1/49	2/45	0/44	2/47
	肺胞/細気管支 腫瘍（合計）	雄	11/47	13/48	9/47	11/46
雌		6/49 ^c	7/45	2/44	16/47 ^{**}	

注：病変発生個体数/検査個体数で示した

a : p<0.05、b : p<0.01、c : p<0.001（Peto の検定）

d : 傾向検定で有意（有意水準不明）

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001（Fisher の正確確率検定）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、4、32 及び 260 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、260 ppm 投与群の雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上、P 及び F₁)、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少 (P 及び F₁)、振戦 (P)、異常な頭部の傾き (F₁) が、32 ppm 以上投与群の雌雄で、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上、P 及び F₁) が認められた。

繁殖能に関して、260 ppm 投与群で受胎率低下 (P)、妊娠期間の延長 (F_{2a})、出産率及び出生率低下 (P 及び F₁) が認められた。

児動物では、260 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上、F₁雌、F₂雌雄)、体重増加抑制及び生存率低下 (F₁、F₂)、喰殺、体の傷 (咬傷)、頭部及び腹部等の紫色変色、脱水等が認められた。

本試験において、親動物では 32 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、親動物の無毒性量は 4ppm (雄: 0.3 mg/kg 体重/日、雌: 0.4 mg/kg 体重/日)、児動物では 260 ppm 投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 及び体重増加抑制等が認められたことから、児動物の無毒性量は 32 ppm (雄: 2.2 mg/kg 体重/日、雌: 3.0 mg/kg 体重/日)、また 260 ppm 投与群で受胎率低下等が認められたので、繁殖能に関する無毒性量は 32 ppm であると考えられた。(参照 2、4、5)

(2) 交差哺育試験 (ラット)

2 世代繁殖試験における児動物の死亡が、親動物への投与の影響か、胎児の子宮内での暴露によるものか確認するために、交差哺育試験が実施された。

SD ラット (一群雄 15 匹、雌 30 匹) に、トリブホスを混餌 (原体: 0 及び 260 ppm) 投与した。非投与群 (0 ppm) として I 群及び II 群、投与群 (260 ppm) として III 群及び IV 群を設け、それぞれの群内で交配した。出生後、I 群及び III 群はそれぞれの児動物を交換し、II 群及び IV 群は、群内の親動物同士で児動物を交換した。

I 及び II 群 (母動物非投与群) では、一腹あたり児動物損失数はそれぞれ 0.0 及び 0.47、III 及び IV 群 (母動物投与群) では、それぞれ 1.50 及び 2.85 であり、III 群及び IV 群では児の喰殺も認められた。したがって、喰殺等による児動物損失はトリブホス投与による影響であると考えられた。(参照 2、4、5)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 33 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、1、7 及び 28 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% CMC 溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、28 mg/kg 体重/日投与群で流涎、体重増加抑制、脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が、7 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 28 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、4)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

アメリカンダッチウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、1、3 及び 9 mg/kg 体重/日、溶媒 : CMC 溶液 (濃度不明)) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、9 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、1 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 1 mg/kg 体重/日未満、胎児で 9 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、4)

1.3. 遺伝毒性試験

トリブホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた姉妹染色体交換試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウス肝細胞を用いた *in vitro/in vivo* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 8 に示されており、結果はすべて陰性であったので、トリブホスに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4、5)

表 8 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA 1537, TA1538 株)	667~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	0.007~0.1 µL/mL(+S9) 0.004~0.05 µL/mL(-S9)	陰性
	姉妹染色体交換試験	チャイニーズハムスターV79細胞	2.5~20 µg/mL(+/-S9)	陰性
			~18.9 µg/mL(-S9)	陰性
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.0001~0.006 µg/mL	陰性	
<i>in vitro/in vivo</i>	UDS 試験	ICR マウス (初代培養肝細胞)	75、150、300 mg/kg 体重	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞)	60、125、250 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリブホス」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、トリブホス経口投与後 72 時間以内に 95～98%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、55～80%TAR が尿中に排泄された。投与 72 時間後に、肝臓で最も放射能濃度が高かったが、他の組織も含め、すべて残留放射能は 3%TAR 未満であり、組織残留性ないものと考えられた。主要代謝経路は、加水分解による D 及び nBM の生成と考えられた。

植物体内運命試験の結果、植物体内の残留放射能の 50～80%TRR が未変化の親化合物であった。

各種毒性試験結果から、トリブホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性、血液及び眼に観察された。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、マウスの雄で小腸腺癌及び肝血管肉腫、雌で肺胞/細気管支腫瘍の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をトリブホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 9 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.002 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表9 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	2年間慢性毒性/ 発がん性併合 試験	0、4、40、320 ppm 雄：0、0.2、1.8、16.8 雌：0、0.2、2.3、21.1	雄：0.2 雌：0.2 雌雄：小腸粘膜過形成	雄：0.2 雌：0.2 雌雄：小腸粘膜過形成等 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	0、4、32、260 ppm 雄：0、0.3、2.2、19.1 雌：0、0.4、3.0、24.1	親動物 雌雄：— 繁殖能 雄：2.2 雌：3.0 親動物 雌雄：血漿 ChE 活性阻 害 繁殖能：受胎率低下 児動物 雌雄：低体重	親動物 雄：0.3 雌：0.4 児動物及び繁殖能 雄：2.2 雌：3.0 親動物 雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 児動物 雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 及び体 重増加抑制等 繁殖能：受胎率低下等
	発生毒性試験	0、1、7、28	母動物：1 胎児：28 母動物：体重増加抑制 等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：1 胎児：28 母動物：体重増加抑制 等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
マウス	90週間 発がん性試験	0、10、50、250 ppm 雄：0、1.5、8.4、48.1 雌：0、2.0、11.3、63.1	雌雄：— 雌雄：血漿、赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (小腸腺癌、肝血管肉 腫、肺胞/気管支腺腫発 生増加)	雄：1.5 雌：2.0 雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 等 (小腸腺癌、肝血管肉 腫、肺胞/気管支腺腫発 生増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、1、3、9	母動物：— 胎児：9 母動物：血漿及び赤血 球 ChE 活性阻害 胎児：毒性所見なし	母動物：— 胎児：9 母動物：赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上) 胎児：毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
			(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
イヌ	1年間慢性 毒性試験	0、4、16、64 ----- 雄：0、0.1、0.4、1.7 雌：0、0.1、0.4、2.0	血漿 ChE 雄：0.1 雌：0.1 赤血球 ChE 雄：0.4 雌：0.4 脳 ChE 雄：1.7 雌：2.0	雄：1.7 雌：0.4 雄：毒性所見なし 雌：RBC、Hb 及び Ht 減少
ADI			NOAEL：0.1 UF：100 cRfD：0.001	NOAEL：0.2 SF：100 ADI：0.002
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験	ラット 2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量

1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称、記号	化学名
nBM	n-butyl mercaptan
C	butyl- γ -glutamylcysteinylglycine disulfide
D	S,S-dibutyl phosphorothioate
E	dibutyl disulfide
F	desbutylthio tribufos
G	3-hydroxybutylmethyl sulfone

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
OPIDN	有機リン剤誘発性遅発性神経障害
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : Human Health Risk Assessment Tribufos (2000)
- 3 US EPA : Reregistration Eligibility Decision for Tribufos(2006)
- 4 CA EPA : S,S,S-tributyl phosphorotrithioate(Tribufos) Risk Characterization Document (2004)
- 5 Australia NRA : NRA special review of Tribufos(DEF) (1998)
- 6 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tribufos_200311.pdf)
- 7 第 230 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai230/index.html>)
- 8 第 23 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai23/index.html)
- 9 第 44 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai44/index.html)