

例で、重度の麻痺が認められたために切迫と殺され、投与 2 時間後および 18 時間後にトリアゾホス 10 mg/kg 体重投与群の 2 例が死亡し、これらはコリン作動性の作用が原因と考えられた。

トリアゾホス 10 mg/kg 体重投与群で体重増加抑制、呼吸困難、異常姿勢、下痢、落ち着きのなさ及び不穏が、5 mg/kg 体重以上投与群で運動失調、鎮静及び恐怖行動が認められた。この 2 つの投与群において、恐怖行動、落ち着きのなさ及び不穏の症状は、1 週間後に観察された。

トリアゾホス投与群では脳 ChE 並びに脳及び脊髄 NTE 活性阻害は認められなかった。神経病理組織学的検査で、検体投与による急性遅発性毒性を示す変化は認められなかった。

TOCP 投与群では、体重増加抑制、恐怖行動、落ち着きのなさ、不穏、興奮行動、下痢、運動失調、脳及び脊髄 NTE 活性阻害が認められ、神経病理組織学的検査では軸索変性、ミエリン鞘破壊等の変化が認められた。脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験条件下で、トリアゾホスが急性遅発性神経毒性を示す証拠は得られなかった。(参照 3)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ヒマラヤウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性試験では、原体を希釈せずに投与した群の大部分が死亡したため、刺激性が正確に評価されなかった。1 及び 10%希釈投与群では、ごく軽微な皮膚刺激性が認められた。眼刺激性試験では、軽微な刺激性が認められたが、原体を希釈せずに投与した群で、1 例が死亡した。

Pirbright モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。

NZW ウサギを用いて、代謝物 B の眼刺激性試験が実施された。代謝物 B は、軽微な眼刺激性が認められた。(参照 3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、20 及び 400 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、0、20 及び 400 ppm 投与群は、それぞれ別に 1 群が設けられ、90 日間投与後、4 週間基礎飼料が給餌され、回復群とされた。

本試験において死亡例はなかった。400 ppm 投与群の雌雄で Hb、MCHC、Ure 及び Glu 減少並びに WBC、リン、カリウム及び TP 増加が、雄で PLT 増加が、雌で RBC、MCV 及び MCH 減少、PT 短縮並びに T.Chol 及び HDLP 増加が認められたが、Wistar ラットで認められる変動範囲内であり、関連する病理

所見は認められなかった。

赤血球 ChE 活性が、20 及び 400 ppm 投与群の雌でそれぞれ 41 及び 45%阻害された。雄ではいずれの投与群でも統計学的に有意な阻害は認められなかった。

脳 ChE 活性が、400 ppm 投与群の雌で 35%阻害され、同群の雄では 12%阻害された。

回復群では、回復期間終了時に検体投与による変化は認められなかった。

本試験において、400 ppm 投与群の雄で Hb 減少等が、20 ppm 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 20 ppm (1.5 mg/kg 体重/日)、雌で 1 ppm (0.08 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、3、10 及び 200/400 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において死亡例はなかった。200/400 ppm 投与群の雌で軽度の体重増加及び摂餌量増加が、同群の雄で食餌効率が減少した。

200/400 ppm 投与群では、赤血球 ChE 活性が雌雄とも 69%阻害され、脳 ChE 活性は雄で 44%、雌で 87%阻害された。

本試験において、200/400 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 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 10 ppm (0.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

MNRKf マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、80、160 及び 320 ppm、溶媒 : ゴマ油) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において死亡例はなかった。320 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量³増加 (雄の絶対重量増加は有意差なし) が認められた。

赤血球 ChE 活性が、320 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 45 及び 50%、160 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 41 及び 44%、80 ppm 投与群の雌で 44%阻害された。

脳 ChE 活性が、320 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 39 及び 44%阻害された。

本試験において、160 ppm 以上投与群の雄及び 80 ppm 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 80 ppm (12 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (3.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

² 200 ppm 投与群は、投与開始 6 週以降、投与量を 400 ppm に変更した。

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4~6 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 0.3, 9 及び 270/180⁴ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与終了後、0 及び 9 ppm 投与群の雌雄 2 匹ずつに 4 週間基礎飼料が給餌され、回復群とされた。

各投与群で認められた毒性所見は、表 8 に示されている。

脳 ChE 活性が、270/180 ppm 投与群の雄で 10%、雌で 9%阻害された。

回復期間終了時に、回復群で認められた変化は、赤血球 ChE 活性阻害であり、9 ppm 投与群 (雌雄で各 2 匹検査) の雄で 25%、雌で 52%阻害された。

本試験において、9 ppm 投与群の雌雄で赤血球 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 0.3 ppm (雄: 0.01 mg/kg 体重/日、雌: 0.01 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 8 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
270/180 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (2 例) ・下痢、嘔吐、流涎、活動低下、振戦 ・体重及び摂餌量減少 ・Hb 減少・ALT、ALP、GGT、OCT 増加、A/G 比変化、TP、Glu、HDLC、PL、カルシウム、ナトリウム、カリウム減少 ・十二指腸壁肥厚 ・空腸壁肥厚 ・十二指腸壁肥大 ・膵臓の炎症性変化又は変性 ・左心室乳頭筋鈣質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・下痢、嘔吐、流涎、活動低下 ・体重及び摂餌量減少 ・Hb 減少 ・ALT、ALP、GGT、OCT 増加、A/G 比変化、TP、Glu、HDLC、PL、カルシウム、ナトリウム、カリウム減少 ・十二指腸壁肥厚 ・十二指腸壁肥大
9 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
0.3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 22日間亜急性毒性試験 (サル)

アカゲザル (一群雌雄各 1 匹) を用いた強制経口 (原体: 0.025 及び 0.05 mg/kg 体重/日、溶媒: 2%デンプン懸濁液) 投与による 22 日間亜急性毒性試験が実施された。

0.05 mg/kg 体重/日投与群の雄では、摂餌量が減少した。同群の雄では体重に変化は認められず、同群の雌ではわずかに (4%) 増加した。0.025 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、試験開始時に比べ、体重が減少 (雄で 2.6%、雌で 15%) した。

⁴ 270 ppm 投与群は、投与開始 33 日後に投与量を 180 ppm に変更した。

赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。脳 ChE 活性は測定されなかった。本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(6) 30 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた経皮 (原体: 0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、溶媒: ゴマ油) 投与による 30~31 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。各群の雌雄各 5 匹は、投与終了後 28~29 日無処理で飼育され、回復群とされた。

投与群に死亡例はなく、対照群の雄 1 例が死亡した。

50 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALT 増加及び TG 減少が、同群の雌及び 5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu 及び Ure 増加が認められた。5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められた。

赤血球 ChE 活性は、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で阻害され、50 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌でそれぞれ 84 及び 91%、5 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌で 20 及び 50%阻害された。

脳 ChE 活性は、50 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌でそれぞれ 26 及び 46%阻害された。

回復群では、回復期間終了時に副腎重量の変化及び皮膚の角化亢進等が認められた。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (>20%) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(7) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた吸入 (原体: 0、0.001、0.0049 及び 0.027 mg/L、鼻部、6 時間/日、5 日/週) 暴露による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。各群雌雄各 5 匹は、暴露期間終了後も 4 週間無処理で飼育し、回復群とした。

0.027 mg/L 暴露群の雌 1 例が死亡したが、原因不明の呼吸器出血によるものであり、検体投与が原因ではないと考えられた。

赤血球 ChE 活性が、0.027 mg/L 暴露群の雄及び雌でそれぞれ 73 及び 82%阻害され、0.0049 mg/L 暴露群の雌で 28%阻害された。

脳 ChE 活性が、0.027 mg/L 暴露群の雄で 22%阻害されたが、雌では脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験において、0.027 mg/L 暴露群の雄及び 0.0049 mg/L 以上暴露群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雄で 0.0049 mg/L、雌で 0.001 mg/L であると考えられた。(参照 3)

(8) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)

白色レグホン種ニワトリ(一群雌10羽)を用いた混餌(原体:0、50、110及び250ppm)投与による90日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。また、比較のため、ニワトリ(一群雌10羽)にTOCPを90日間強制経口(原体:0、10、20及び50mg/kg体重/日)投与する試験も実施された。TOCP50mg/kg体重/日投与群のみ、運動失調を伴う顕著な神経症状が認められたため、28日間で投与が中断された。赤血球及び脳ChE活性は測定されなかった。また、TOCP投与群のみNTE活性が測定された。対照群の1例が体重減少を示して死亡した。250ppm投与群の1例が体重減少及び遅発性神経毒性に特徴的な症状(自発運動低下、起立不能等)を示して死亡した。

250ppm投与群で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。同群で認められた死亡個体では、頸髄、胸髄、腰髄及び脛骨神経で軸索の損傷並びに軽度なミエリン鞘の変化が認められた。また、同群の別の1例では、試験期間中、軽微な協調運動障害、よろめき等の運動障害が認められ、神経病理組織学的検査で、頸髄、胸髄及び腰髄に軸索及びミエリン鞘の損傷が認められた。

TOCP投与群では、20mg/kg体重/日投与群の脊髄及び末梢神経で、TOCP投与時に認められる典型的な神経所見が認められた。運動失調は認められなかったが、NTE活性は脳で77%、脊髄で70%阻害された。10mg/kg体重/日投与群では、病理組織学的所見は認められなかったが、NTE活性は脳で63%、脊髄で50%阻害され、統計学的に有意であった。なお、50mg/kg体重/日投与群では比較できる対照群がなかったものの、NTE活性は脳及び脊髄の阻害率はそれぞれ93及び87%と推定された。本試験において、250ppm投与群の1例で遅発性運動機能障害等が認められたので、無毒性量は110ppm(9.6mg/kg体重/日)であると考えられた。トリアゾホスが遅発性神経毒性を有する可能性は否定できなかった。

トリアゾホス投与群及びTOCP50mg/kg体重/日投与群について、病理組織学的所見が再評価された。その結果から、トリアゾホスで認められた所見は遅発性神経毒性を示す病変ではないと結論づけられた。(参照3)

11. 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4~6匹)を用いた混餌(原体:0、0.2、0.4、4及び80ppm)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

80ppm投与群の雌1例が切迫と殺され、別の雌1例は試験開始106日で投与を中止した。これらの個体では、下痢が持続し、重篤な血漿及び赤血球ChE活性阻害が認められ、検体投与の影響と考えられた。

80ppm投与群の雌及び4ppm以上投与群の雄で継続的な下痢及び嘔吐が認められた。80ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、同群の雄及び4ppm以上投与群

の雌で摂餌量減少が認められた。

赤血球 ChE 活性が、80 ppm 投与群の雌雄で 87～92%、4 ppm 投与群の雄で 24～32%阻害された。

脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験において、4 ppm 以上投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が、雌で摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.4 ppm（雌雄：0.012 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0、3、27 及び 240 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。

240 ppm 投与群の雌若しくは雄又は雌雄両方に、RBC、Ht 及び Hb 減少並びに網状赤血球及び PLT 増加が認められた。

赤血球 ChE 活性は、27 ppm 以上投与群の雌雄で 20%以上阻害された。阻害率は、240 ppm 投与群の雌雄で 73～90%、27 ppm 投与群の雌雄で 48～73%であった。

脳 ChE 活性は 240 ppm 投与群の雌でのみ阻害が認められ、21～28%阻害された。

肉眼的に 240 ppm 投与群の雄で膵臓の結節性病変が、病理組織学的に 27 ppm 以上投与群の雄で膵臓の限局性又は多巢性の腺房細胞過形成が認められた。

検体投与の影響で発生が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、27 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 3 ppm（雄：0.15 mg/kg 体重/日、雌：0.18 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 3）

（3）2 年間発がん性試験（マウス）

NMRI マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、6、30 及び 150 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

150 ppm 投与群の雌雄で軽度に死亡率が増加した（統計学的有意差なし）。試験期間後半の 1 年間に死亡した雌は、ほとんどが悪性リンパ腫によるものであったが、150 ppm 投与群の雌雄とも悪性リンパ腫の発生頻度に統計学的有意差は認められず、悪性リンパ腫の発生と検体投与と関連はないと考えられた。また、その他に検体投与の影響で発生が増加した腫瘍性病変はなかった。

赤血球 ChE 活性は、150 ppm 投与群の雌雄で 41～54%、30 ppm 投与群の雌で 33～34%阻害された。脳 ChE 活性は、150 ppm 投与群の雌で 43%阻害された。

本試験において、150 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 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 30 ppm (4.2 mg/kg 体重/日)、雌で 6 ppm (0.95 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 3)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、27 及び 240 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、240 ppm 投与群の雌 3 例 (F₁) で、検体投与に関連した死亡が認められた。240 ppm 投与群の P 世代雌雄で攻撃行動が、F₁ 世代雌雄及び P 世代雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が、P 世代の雌で眼球突出、運動失調、振戦及び呼吸困難が認められた。

児動物では、240 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代で低体重が、F₁ 世代で着床数減少及び着床後胚損失の増加が、F₂ 世代で死産数増加、生後 4 日生存率低下及び生後 21 日生存率減少が認められた。

本試験において、親動物では 240 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 240 ppm 投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 27 ppm (P 世代: 1~3 mg/kg 体重/日、F₁ 世代: 1~4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 7~16 日 (精子発見日=妊娠 1 日) に混餌 (原体: 0、10、50 及び 250 ppm) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で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、母動物及び胎児で本試験の最高用量 250 ppm (22 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 3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、2、4 及び 8 mg/kg 体重/日、溶媒: ゴマ油) 投与して発生毒性試験が実施された。

8 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 4 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が呼吸器及び消化器の異常で死亡した。2 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が投与時の気管損傷により死亡した。

8 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、1 例で流産が、また、別の 1 例で全胚の早期吸収が認められた。

胎児には、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 4 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高

用量 8 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 3)

1.3. 遺伝毒性試験

トリアゾホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母菌を用いた前進突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、酵母菌を用いた遺伝子転換試験、マウスを用いた小核試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、性染色体不分離試験及び性染色体消失試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。伴性劣性致死試験で陽性、性染色体不分離試験で弱陽性の結果が得られた。

陽性の結果が得られたのはいずれもショウジョウバエを用いた試験であったが、ガイドラインに定められており、試験方法とともに評価法が確立している試験系である *in vitro* の試験及び哺乳動物を用いた *in vivo* の試験 (小核試験) ではないずれも陰性であったことから、トリアゾホスに、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 9 遺伝毒性試験結果概要 (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、TA1537 株)	0.2~5,000 fg/7° レット (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	1,000~4,000 fl/L (+/-S9)	陰性
	遺伝子転換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,000~4,000 fl/L (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	0.92~920 fl/L(+S9) 0.8~800 fl/L (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (骨髄細胞) (性別、系統及び匹数不明)	0.2~20 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ (匹数不明)	0~30 ppm (経口又は注射による投与)	陽性 ¹⁾
	性染色体不分離試験	ショウジョウバエ (匹数不明)	0~1 ppm	弱陽性
	性染色体消失試験	ショウジョウバエ (匹数不明)	投与量不明 (経口又は注射による投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 経口投与時に陽性

代謝物 B を用いた遺伝毒性試験では、細菌 (*S. typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験において TA98 株 (+S9) で陽性の結果が得られた。しかし、同じ遺伝子突然変異を指標とするほ乳類の細胞で検討されたチャイニーズハムスター

V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (*Hprt* 遺伝子座)、さらに染色体異常試験の結果は、いずれも陰性であった。(試験詳細不明) (参照 3)

1.4. その他の試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (ChE 活性阻害試験: ラット)

血液及び脳 ChE 活性阻害と回復性について検討するために、Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体: 0、3、10 及び 200 ppm)投与による 1 年間慢性毒性試験 (ChE 活性阻害試験)が実施された。投与終了後、各群とも 7 週間基礎飼料を給餌した(回復期間)。

200 ppm 投与群の雄 1 例が死亡した。原因は明らかにされていないが、この用量群では ChE 活性阻害が認められているので、検体投与に関連した死亡であると考えられた。10 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加が認められた。

赤血球 ChE 活性は、200 ppm 投与群の雌雄とも 73%、10 ppm 投与群の雄及び雌でそれぞれ 15 及び 20%阻害された。回復期間終了時には、各群とも赤血球 ChE 活性は回復した。

脳 ChE 活性は、回復期間終了時にのみ測定され、検体投与の影響は認められなかった。(参照 3)

(2) 解毒試験 (ラット)

Wistar ラット又は Glaxo ラットにトリアゾホスを単回経口(原体: 87 mg/kg 体重、溶媒: らっかせい油又は 10 mg/kg 体重、溶媒: 2%デンプン懸濁液)投与し、投与 1.5~10 分後に種々の解毒剤を単独で又は組み合わせて腹腔内投与して、トリアゾホスの解毒試験が実施された。

解毒剤非投与群、硫酸アトロピン単独投与群及びメチル硝酸アトロピン単独投与群に比べ、硫酸アトロピン及び PAM 投与群並びに硫酸アトロピン及び塩化オビドキシム投与群で、死亡率の低下が認められた。(参照 3)

(3) ヒト志願者における反復投与試験①

ヒト志願者(男性 1 名、41 歳)へのトリアゾホス経口投与による 4 日間反復投与試験が実施された。投与量は、1 日目は 0.012 mg/kg 体重/日、2~4 日目は 0.062 mg/kg 体重/日とした。4 日間投与後、7 日間の回復期間を置いた。

血漿 ChE 活性は、試験 3~4 日目に 20~34%阻害され、回復期間中も 14~21% 阻害された。

赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

投与期間中から、被験者が頭痛を訴え、検体投与の影響と考えられ、無毒性量は設定できなかった。(参照 3)

(4) ヒト志願者における反復投与試験②

ヒト志願者（男性 2 名、女性 2 名、40～50 歳）へのトリアゾホス経口投与による反復投与試験が実施された。投与量は、0.012、0.03 及び 0.05 mg/kg 体重/日で 5 日間とした。男性には、投与終了後 2 日間の非投与期間を置いた後、0.03 mg/kg 体重/日で 5 日間投与した。さらに 2 日間非投与期間を置いた後、0.05 mg/kg 体重/日で 5 日間投与し、2 日間非投与期間を置いた。

血漿 ChE 活性は、投与前に比べ、0.05 mg/kg 体重/日投与群の男性で 40%、0.03 mg/kg 体重/日投与群の男性で 11～17%阻害され、非投与期間終了後まで完全には回復しなかった。

赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験において、赤血球 ChE 活性阻害に対する無毒性量は、本試験の最高用量 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

(5) ヒト志願者における反復投与試験③

ヒト志願者（男性 2 名、女性 3 名、18～23 歳）へのトリアゾホス経口（原体：0.012 mg/kg 体重/日、5 日間/週）投与による 3 週間反復投与試験が実施された。本試験条件下で、検体投与の影響は認められなかった。（参照 3）

(6) ヒト志願者における反復投与試験④

ヒト志願者（男性 3 名、女性 2 名、21～25 歳）へのトリアゾホス経口（原体：0.025 mg/kg 体重/日、5 日間/週）投与による 3 週間反復投与試験が実施された。投与終了後、1 週間の回復期間を置いた。

血漿 ChE 活性は、試験開始前に比べ男性女性とも 13～28%阻害された。

赤血球 ChE 活性は、女性で軽度（9%）な阻害が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。

本試験において、赤血球 ChE 活性阻害に対する無毒性量は本試験で用いられた用量 0.025 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

(7) ヒト志願者における反復投与試験⑤

ヒト志願者[男性 13 名：17～59 歳（平均 26 歳）、女性 12 名：16～51 歳（平均 28 歳）]へのトリアゾホス経口（原体：0.0125 mg/kg 体重/日、5 日間/週）投与による 3 週間反復投与試験が実施された。投与終了後、4 週間の回復期間を置いた。

尿意切迫、疲労感、けだるさ、頭痛、喉及び鼻の痛み、下痢、嘔吐、胃腸障害の症状が訴えられた。JMPCR では、これらの症状は投与によるものではなく、精神的な要因や風邪等（viral or other type of infection）によるものとしている。

男性 2 名及び女性 1 名で、試験 1 週目に急激な血漿 ChE 活性阻害が認められ、試験 6 日目に検体投与を中断した。試験 3 週目には ChE 活性が回復したため、

再び検体が投与された。

血漿 ChE 活性は、一部の被験者で 20%程度阻害されたが、別の被験者ではわずかな変化しか観察されなかった。一部の被験者では、回復期間終了時にも ChE 活性が投与開始前のレベルに回復しなかった。

赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験における無毒性量は、JMPR では 0.0125 mg/kg 体重/日であると結論されているが、食品安全委員会はすべての所見を精神的な要因や風邪等の影響であると断定できないこと、数名の被験者における検体投与が一時期中断されたことから、0.0125mg/kg 体重/日を最小毒性量であると判断した。（参照 3）

Ⅲ. 食品健康影響評価

トリアゾホス (CAS No.24017-47-8) はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。本剤について JMPR が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。参照した資料には、評価に必要な試験が記載されており、食品安全委員会では、本剤の評価は可能であると判断した。

トリアゾホスのラット及びイヌを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたトリアゾホスは、ラットではほぼ 100%吸収されると考えられた。ラット及びイヌでは、主要排泄経路は尿中であり、主要代謝物は B であった。組織蓄積性は認められなかった。

わた、水稻及びねぎを用いた植物体内運命試験の結果、土壌から植物体への移行又は植物体内での処理部から非処理部への移行はわずかであった。

植物体内におけるトリアゾホスの主要代謝経路は、親化合物又はその酸化によるオキソ体 (代謝物 C) の P-O 結合の加水分解による代謝物 B の生成であると考えられた。植物体内における主要成分は親化合物であり、酸化による代謝物 C 及び加水分解による代謝物 B が存在したが、可食部においていずれも 10%TRR を超えなかった。

各種毒性試験結果から、トリアゾホス投与による影響として、主に ChE 活性阻害が認められたが、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

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

JMPR の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 10 に示されている。

遅発性神経毒性試験において、運動失調等の所見が認められた。しかし、病理組織学的所見は有機リン剤によって誘発される遅発性神経毒性にみられる典型的な所見と異なり、臨床症状は ChE 活性阻害によるものと確認できなかった。NTE に関しても明確な阻害作用は認められなかった。以上より JMPR は、食品に残留する量ではトリアゾホスによって誘発された遅発性神経毒性様の症状が、ヒトにおいて引き起こされることはない判断している。

JMPR では、ヒト志願者における反復投与試験⑤ [Ⅱ.14 (7)] における 0.0125mg/kg 体重/日を無毒性量とし、それを根拠として、一日摂取許容量 (ADI) を設定している。しかしながら、本試験で観察された全ての所見を精神的な要因や風邪等の理由で投与の影響ではないと判断できないこと、数名の被験者における検体投与が一時期中断されたことから、食品安全委員会は、0.0125mg/kg 体重/日を最小毒性量であると判断した。一方、ヒト志願者における反復投与試験③ [Ⅱ.14. (5)] ではまったく影響が認められないことを勘案し、追加の安全係数は 3 が妥当であると判断した。

食品安全委員会は、ヒト志願者における反復投与試験⑤で得られた最小毒性量

0.0125 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 30（ヒトの試験であるため種差 1、
個体差 10、追加 3）で除した 0.00041 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.00041 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	反復投与試験
(動物種)	ヒト
(期間)	3 週間
(投与方法)	経口
(最小毒性量)	0.0125 mg/kg 体重/日
(安全係数)	30

表 10 JMPR における評価結果及び各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、1、20、400 ppm	雄：1.5 雌：0.08	雄：1.5 雌：0.08
		雄：0、0.07、1.5、 31 雌：0、0.08、1.6、 36	雄：Hb 減少等 雌：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)	雄：Hb 減少等 雌：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	90 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、1、3、10、 200/400 ppm	雌雄：0.5	雌雄：0.5
		0、0.05、0.15、 0.5、10/20	雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、3、27、240 ppm	雄：0.15 雌：0.18	雄：0.15 雌：0.18
		雄：0.15、1.3、12 雌：0.18、1.6、15	雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められ ない)	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) 等 (発がん性は認められ ない)
2 世代 繁殖試験	0、3、27、240 ppm	親動物及び児動物 P 世代：1~3 F ₁ 世代：1~4	親動物及び児動物 P 世代：1~3 F ₁ 世代：1~4	
	P 世代： 0、0.2~0.3、 1~3、12~25 F ₁ 世代： 0、0.1~0.4、 1~4、12~35	親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響は 認められない)	
発生毒性 試験	0、10、50、250 ppm	母動物及び胎児：22	母動物及び胎児：22	
	0、0.87、4.2、22	母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、80、160、 320 ppm	雄：12 雌：3.3	雄：12 雌：3.3
雄：0、3.1、12、 25、51 雌：0、3.3、13、 28、57		雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上)	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR	食品安全委員会
	2年間 発がん性 試験	0、6、30、150 ppm 雄：0、0.83、4.2、 20 雌：0、0.95、4.9、 24	雄：4.2 雌：0.95 雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) (発がん性は認められ ない)	雄：4.2 雌：0.95 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) (発がん性は認められな い)
ウサギ	発生毒性 試験	0、2、4、8	母動物：4 胎児：8 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：4 胎児：8 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)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、9、270/180 ppm 雄：0、0.01、 0.28、6 雌：0、0.01、 0.3、6.5	雄：0.01 雌：0.01 雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上)	雄：0.01 雌：0.01 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.2、0.4、4、80 ppm 雄：0、0.007、 0.012、0.13、2.4 雌：0、0.006、 0.012、0.14、2.7	雄：0.012 雌：0.012 雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) 雌：摂餌量減少	雄：0.012 雌：0.012 雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 雌：摂餌量減少
ヒト	3週間 反復投与 試験	0.0125	男性及び女性：0.0125 男性及び女性：毒性所見 なし	男性及び女性：－ 男性及び女性：下痢、嘔 吐、胃腸障害等
ADI			NOAEL：0.0125 SF：10 ADI：0.001	LOAEL：0.0125 SF：30 ADI：0.00041
ADI 設定根拠資料			ヒト3週間反復投与試験	ヒト3週間反復投与試験

注) ー：無毒性量は設定できない

NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	Triazole	1-phenyl-3-hydroxy-1,2,4-triazole
C	P=O analogue (O-Triazophos)	<i>O,O</i> -diethyl- <i>O</i> -1-phenyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-yl phosphate
D	—	phenylsemicarbazide
E	—	semicarbazide

— : 参照資料中に記載がなく不明

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ [= γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)]
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン量
HDLP	高密度リポタンパク質コレステロール
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	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NTE	神経障害標的エステラーゼ
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
PAM	プラリドキシム
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TOCP	リン酸トリ- σ クレジル
Ure	尿素
WBC	白血球数

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR : “Triazophos” Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part I. Residues. p1349~1373 (2008)
- 3 JMPR : “Triazophos” , Pesticide residues in food 2002 evaluations. Part II. Toxicological. nos 1006 on INCHEM (2003)
- 4 食品健康影響評価について（平成 21 年 2 月 9 日付け厚生労働省発食安第 0209006 号）
- 5 The e-Pesticide Manual (14th edition) ver.4.0 (British Crop Protection Council) : 842 Triazophos