

厚生労働省発食安0908第6号
平成23年9月8日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

トリアゾホス

平成23年10月11日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年9月8日付け厚生労働省発食安0.908第6号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくトリアゾホスに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

トリアゾホス

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：トリアゾホス [Triazophos (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

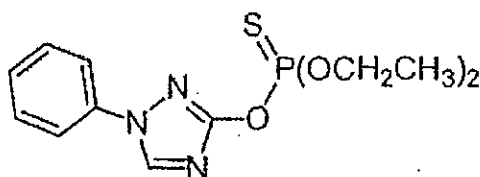
有機リン系殺虫剤である。昆虫の神経系のアセチルコリンエステラーゼを阻害することで殺虫作用を示すと考えられている。

(3) 化学名

O,O-diethyl *O*-(1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl) phosphorothioate (IUPAC)

O,O-diethyl *O*-(1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phosphorothioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₂ H ₁₆ N ₃ O ₃ PS
分子量	313.3
水溶解度	39 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 3.34 (20°C)

(JMPR 評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

本剤は、単剤又はデルタメトリン等との混合剤として、吸汁性昆虫やダニ類、鱗翅目昆虫等に対して、幅広い殺虫スペクトラムを示す。主に、綿実等に使用される。

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

トリアゾホス

②分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、塩化ナトリウム及び硫酸マグネシウムを添加して振とうする。得られた抽出溶液をシリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD) を用いて定量する。

又は、試料からアセトン・水 (2:1) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶後、スチレンジビニルベンゼン共重合体 (GPC) カラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

定量限界 : 0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

穀類及び綿実の作物残留試験の結果の概要については、2007年、2010年に JMPR おいて報告されている。

4. ADIの評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたトリアゾホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

最小毒性量 : 0.0125 mg/kg 体重/day

(動物種)	ヒト
(投与方法)	経口
(試験の種類)	反復投与試験
(期間)	3週間

安全係数 : 30

ADI : 0.00041 mg/kg 体重/day

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、ガイドラインで定められており、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と考えられた。

5. 諸外国における状況

2002年にJMPRによる毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は穀類、綿実等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

トリアゾホスとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてトリアゾホス（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値の上限までトリアゾホスが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	29.7
幼小児(1~6歳)	68.1
妊婦	28.3
高齢者(65歳以上)	21.0

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		N.D.		0.05		
小麦	0.05	N.D.		0.05		
大麦	0.05	N.D.		0.05		
ライ麦	0.05	N.D.		0.05		
とうもろこし	0.05	N.D.		0.05		
そば	0.05	N.D.		0.05		
その他の穀類	0.05	N.D.		0.05		
大豆		N.D.				
小豆類		0.2				
えんどう		0.02				
そら豆		N.D.				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		N.D.				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにやくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		N.D.				
さとうきび		N.D.				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレンソウ		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.1				
芽キャベツ		0.1				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.1				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		N.D.				
ねぎ(リーキを含む。)		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				
にんじん		0.5				
パースニップ		1				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				
その他のせり科野菜		0.02				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
トマト		0.02				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.02				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.02				
しろうり		0.02				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.1				
未成熟いんげん		0.1				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.1				
みかん		0.02				
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご		0.2				
日本なし		0.2				
西洋なし		0.2				
マルメロ		0.2				
びわ		0.2				
もも		0.02				
ネクタリン		0.02				
あんず(アプリコットを含む。)		0.02				
すもも(プルーンを含む。)		0.02				
うめ		0.02				
おうとう(チェリーを含む。)		0.02				
いちご		N.D.				
ラズベリー		0.02				
ブラックベリー		0.02				
ブルーベリー		0.02				
クランベリー		0.02				
ハックルベリー		0.02				
その他のベリー類果実		0.02				
ぶどう		0.02				
かき		0.02				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
バナナ		0.02				
キウイ		0.02				
パイナップル		N.D.				
アボカド		0.02				
パイナップル		0.02				
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実	0.2	0.1		0.2		
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.1				
茶		0.05				
コーヒー豆		N.D.				
カカオ豆		N.D.				
ホップ		0.05				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				
牛の筋肉		0.01				
豚の筋肉		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.02				
牛の脂肪		0.01				
豚の脂肪		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.02				
牛の肝臓		0.02				
豚の肝臓		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.02				
牛の腎臓		0.02				
豚の腎臓		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.02				
牛の食用部分		0.02				
豚の食用部分		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.02				
乳		0.01				
鶏の筋肉		0.02				
その他の家さんの筋肉		0.02				
鶏の脂肪		0.02				
その他の家さんの脂肪		0.02				
鶏の肝臓		0.02				
その他の家さんの肝臓		0.02				
鶏の腎臓		0.02				
その他の家さんの腎臓		0.02				
鶏の食用部分		0.02				
その他の家さんの食用部分		0.02				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.02 0.02				
綿実油(注1を除く。)	1			1		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
 注1)食用植物油脂の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油

(別紙2)

トリアゾホス推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
大麦	0.05	0.3	0.0	0.0	0.2
ライ麦	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.05	0.1	0.2	0.1	0.0
そば	0.05	0.2	0.0	0.1	0.2
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
計		6.5	4.4	6.4	4.7
ADI比 (%)		29.7	68.1	28.3	21.0

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成21年 2月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成23年 2月10日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成23年 9月 8日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成23年 9月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

トリアゾホス

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.05
大麦	0.05
ライ麦	0.05
とうもろこし	0.05
そば	0.05
その他の穀類 ^{注1)}	0.05
綿実	0.2
綿実油(食用植物油の日本農林規格に規定する精製綿実油、綿実サラダ油及びこれらと同等以上の規格を有すると認められる食用油を除く。)	1

注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

※米、大豆、小豆類、そら豆、ばれいしよ、てんさい、キャベツ、カリフラワー、たまねぎ、にんじん、ハースニップ、未成熟いんげん、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、いちご、その他のナッツ類及びコーヒー豆については現行基準が削除される。

トリアゾホス試験法については、告示から削除し通知により示すことが適当である。



府食第 124号
平成23年2月10日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年2月9日付け厚生労働省発食安第0209006号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトリアゾホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

トリアゾホスの一日摂取許容量を0.00041 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

トリアゾホス

2011年2月
食品安全委員会

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) ラット①.....	7
(2) ラット②.....	7
(3) イヌ.....	8
2. 植物体内運命試験.....	8
(1) わた（温室及び圃場）.....	8
(2) わた（移行試験）.....	9
(3) 水稲（温室及び圃場）.....	10
(4) 水稲（移行試験）.....	11
(5) ねぎ（移行試験）.....	12
3. 土壌中運命試験.....	13
4. 水中運命試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験.....	13
5. 土壌残留試験.....	13
6. 作物等残留試験.....	14
(1) 作物残留試験.....	14
(2) 乳汁移行試験.....	14
7. 一般薬理試験.....	14
8. 急性毒性試験.....	14
(1) 急性毒性試験（原体）.....	14

(2) 急性毒性試験 (代謝物)	15
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①	15
(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②	16
(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ③	17
(6) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ④	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	18
10. 亜急性毒性試験.....	18
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①.....	18
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②.....	19
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	19
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	20
(5) 22日間亜急性毒性試験 (サル)	20
(6) 30日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	21
(7) 28日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	21
(8) 90日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	22
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	22
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	22
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	23
(3) 2年間発がん性試験 (マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験.....	24
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	24
(2) 発生毒性試験 (ラット)	24
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	24
13. 遺伝毒性試験.....	25
14. その他の試験.....	26
(1) 1年間慢性毒性試験 (ChE 活性阻害試験: ラット)	26
(2) 解毒試験 (ラット)	26
(3) ヒト志願者における反復投与試験①	26
(4) ヒト志願者における反復投与試験②	27
(5) ヒト志願者における反復投与試験③	27
(6) ヒト志願者における反復投与試験④	27
(7) ヒト志願者における反復投与試験⑤	27
III. 食品健康影響評価.....	29
・別紙1: 代謝物/分解物略称	33
・別紙2: 検査値等略称	34
・参照.....	35

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2009年 2月 9日 厚生労働大臣から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 0209006 号)、関係書類の接受 (参照 2~4)
2009年 2月 12日 第 273 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2010年 9月 1日 第 66 回農薬専門調査会幹事会
2010年 12月 16日 第 360 回食品安全委員会 (報告)
2010年 12月 16日 から 2011年 1月 14 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年 2月 1日 第 70 回農薬専門調査会幹事会
2011年 2月 7日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2011年 2月 10日 第 366 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日まで)	(2009年 7月 1日から)	(2011年 1月 7日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

*: 2009年 7月 9日から *: 2011年 1月 13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年 3月 31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	藤本成明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	細川正清
相磯成敏	高木篤也	堀本政夫
赤池昭紀	玉井郁巳	松本清司
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	柳井徳磨
今井田克己	津田洋幸	山崎浩史
上路雅子	長尾哲二	山手丈至
臼井健二	永田 清	與語靖洋
太田敏博	納屋聖人	義澤克彦*

大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三**

西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
平塚 明

吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年4月10日から

** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

有機リン系殺虫剤であるトリアゾホス (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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット及びイヌ)、植物体内運命 (わた、水稻及びねぎ)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。参照した資料には、評価に必要な試験が記載されていることから、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。

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。

ヒト志願者における 3 週間反復投与試験で得られた最小毒性量が 0.0125 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 30 で除した 0.00041 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：トリアゾホス

英名：triazophos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O,O-ジエチル O-1-フェニル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル
ホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl O-1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl
phosphorothioate

CAS (No. 24017-47-8)

和名：O,O-ジエチル O-(1-フェニル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)
ホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl O-(1-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)
phosphorothioate

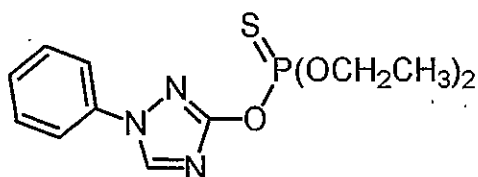
4. 分子式

$C_{12}H_{16}N_3O_3PS$

5. 分子量

313.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

トリアゾホスは、有機リン系殺虫剤であり、昆虫の神経系の AChE 活性を阻害することで殺虫作用を示す。

国内での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2、3)

各種運命試験[II. 1~4]は、トリアゾホスのトリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素どちらか一方又は両方を ^{14}C で標識したもの(以下、「 $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ トリアゾホス」という。)を用いて実施された。なお、標識位置が不明の場合は ^{14}C -トリアゾホスと表記した。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アゾホスに換算した。代謝物/分解物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) ラット①

Wistar ラット(雌 23 匹)に、 $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ トリアゾホス(トリアゾール環の 3 位の炭素を標識)を 5 mg/kg 体重で単回経口投与する動物体内運命試験が実施された。

投与 4 時間後に血中放射能濃度は C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 3.8 時間であった。尿中排泄率より、吸収率は 90% 以上であると考えられた。

主要排泄経路は尿中であつた。投与後 48 時間で 90% TAR 以上が尿中に排泄され、糞中排泄は 4.5% TAR であつた。

組織(肝臓、腎臓、肺、心臓、脳、脊髄、腎周囲脂肪及び皮下脂肪)における残留濃度については、肝臓及び腎臓で比較的高かつたが、いずれも 0.004 $\mu\text{g/g}$ 未満であつた。

尿中には 3 種類の代謝物が存在し、代謝物 B (43% TAR)、B のグルクロン酸抱合体 (36% TAR) 及び B の硫酸抱合体 (13% TAR) であつた。親化合物は尿中には存在しなかつた。糞中の代謝物は分析されなかつた。(参照 3)

(2) ラット②

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)に $[\text{tri-}^{14}\text{C}]$ トリアゾホス(トリアゾール環の 3 位の炭素を標識)を 15~21 mg/kg 体重 (2.8 mg/個体) で単回経口投与し、又は別の群(雌雄、匹数不明)に 3.1~4.3 mg/kg 体重/日 (0.56 mg/個体) で連続 12 日間反復投与する、動物体内運命試験が実施された。

単回投与群では、投与後 48 時間に尿中に 76% TAR、糞中に 21% TAR 排泄された。排泄経路に性差は認められなかつた。投与 4 日後の組織では、消化管に 0.31% TAR、肝臓に 0.089% TAR の放射能残留が認められ、腎臓、性腺、脳、筋肉及び皮膚における放射能は 0.04% TAR 未満であつた。

反復投与群では、投与期間中、70~83% TAR が尿中に、18~31% TAR が糞中に排泄された。最終投与 4 日後に、消化管では 0.5% TAR の放射能が存在したが、組織(皮下脂肪、腎臓、性腺、肝臓、脳、筋肉及び皮膚)における放射能は 0.0008% TAR 未満であり、蓄積性はないと考えられた。

尿及び糞中¹の代謝物が分析され、尿中では、尿中放射能の 85%が尿素であった。その他尿中には代謝物 B、D 及び E（すべてグルクロン酸抱合体）が、それぞれ尿中放射能の 3~5%存在した。糞中に、未変化の親化合物（糞中放射能の 40%）及び B（糞中放射能の 60%）が存在した。（参照 3）

(3) イヌ

ビーグル犬（雌 2 匹）に、¹⁴C-トリアゾホスを 4.4~4.8 mg/kg 体重/日で単回経口投与する体内運命試験が実施された。

血中濃度は、投与 2 時間後に C_{max}に達し、T_{1/2}は 3.6 時間であった。投与 48 時間後には、血中には放射能は検出されなかった。組織残留放射能は分析されなかった。

主要排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間で 85%TAR、48 時間で 92%TAR 排泄された。糞中排泄は、投与後 24 時間で 0.3%TAR、48 時間で 7.2%TAR であった。

尿中には、代謝物 B（18%TAR）、B のグルクロン酸抱合体（60%TAR）及び硫酸抱合体（5%TAR）が存在した。ラットの尿中に認められない代謝物（11%TAR）が存在したが、B の硫酸抱合体の一つであると考えられた。尿中に親化合物は存在しなかった。糞中には、親化合物（0.7%TAR）、遊離型の代謝物 B（0.3%TAR）及び 5 種類の未同定代謝物（合計で 7.3%TAR）が存在した。（参照 3）

2. 植物体内運命試験

(1) わた（温室及び圃場）

乳剤に調製された[tri-¹⁴C]トリアゾホス（トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を標識）で、温室栽培又は圃場栽培のわた（品種不明）を処理する植物体内運命試験が実施された。

温室栽培区では、開花約 5 週前（50 cm 高）のわたの茎葉に、[tri-¹⁴C]トリアゾホスが単回処理（処理量不明）され、処理 0、1、2、3、4 及び 15 週後に試料として植物体が採取された。

圃場栽培区では、植物体全体に、[tri-¹⁴C]トリアゾホスが 14 及び 20 日間隔で 3 回散布（処理量不明）され、最終散布 23 日後に試料として植物体が採取された。

植物体はいずれも、葉（処理葉及び未処理葉）、茎、根、綿花、綿糸及び綿実に分けて分析された。

わた試料中放射能分布は表 1 に示されている。

温室栽培区では、処理 4 週後（28 日後）に葉内部に 27%TAR の放射能が存在

¹尿及び糞試料は、単回投与群及び反復投与群それぞれ分けて分析されたか、明らかではない。

した。トリアゾホスは、処理後速やかに処理葉内部に浸透したが、他の部位又は根への移行は少量であった。投与 15 週後（105 日後）の綿糸には 0.025%TAR の放射能が存在した。綿糸及び綿実には親化合物及び代謝物 B が存在した。

圃場栽培区では、最終処理時が開花前であった綿花での放射能残留は、ごく少量であった。綿花及び綿糸には親化合物及び代謝物 B が存在した。（参照 2）

表 1 わた試料中放射能分布 (mg/kg)

	試料採取日 ¹⁾	試料 ²⁾		トリアゾ	代謝物	代謝物	未同定代謝物
				ホス	B	C	
温室栽培	0 日	洗浄液		193	0.5	—	—
		葉		33	0.1	—	—
		植物体		—	—	—	—
		根		—	—	—	—
	7 日 (1 週)	洗浄液		23	0.1	—	—
		葉		46	2.9	—	—
		植物体		0.03	0.01	—	0.01
		根		1.5	—	—	—
	28 日 (4 週)	洗浄液		4	0.01	0.04	—
		葉		25	3	0.02	—
		植物体		0.003	—	—	—
		根		0.03	0.01	—	—
	105 日 (15 週)	綿花	綿糸	0.02	0.01	—	0.01
綿実			0.3	0.1	—	0.003	
圃場栽培	23 日	洗浄液		0.7	0.03	0.03	—
		葉		3.6	0.4	0.2	—
		植物体		1.1	0.2	0.1	0.01
		根		0.1	0.01	—	—
		綿花① ³⁾	綿糸	2.2	0.1	—	—
			綿実	1.0	0.1	—	1.3
		綿花② ³⁾	綿糸	0.06	—	—	—
			綿実	0.14	0.06	—	0.1
		綿花③ ³⁾	綿糸	0.02	0.01	—	—
			綿実	0.03	0.15	—	0.4

注) —：検出されず

1) 試料採取日：処理後（圃場試験では最終処理後）日数

2) 洗浄液：葉表面洗浄液、葉：処理葉抽出物

3) 綿花①：トリアゾホス処理時に既に開花、試料採取時は開花

綿花②：トリアゾホス処理時は開花前、試料採取時は開花

綿花③：トリアゾホス処理時は開花前、試料採取時は開花前

(2) わた（移行試験）

わた（品種、生育時期不明）を、[tri-¹⁴C]トリアゾホス（トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を標識）を表面散布した土壌（トリアゾホスを 2.5 mg/L の用量で添加した水を散布）で栽培し、又は 1.67 mg/L 添加した水耕液で水耕栽培して、移行試験が実施された。それぞれ 7 日間栽培した後に植物体及び土壌又は水

耕液を採取し試料とした。試験期間中、水耕栽培区の水耕液は毎日交換し、土壌栽培区は土壌表面に毎日散水した。わた植物体及び土壌又は水耕液の放射能分布は表 2 に示されている。

土壌栽培、水耕栽培のいずれも植物全体に比べ根に放射能が多く存在した。試験終了時の土壌及び水耕液に存在した放射能は、大部分が親化合物であった。土壌及び水耕液と同様に、根及び植物体にも代謝物 B が存在したが、親化合物に比べ少量であった。(参照 2)

表 2 わた植物体及び土壌又は水耕液中放射能分布 (mg/kg)

	試料	トリアゾ ホス	代謝物 B	代謝物 C	未同定 代謝物
土壌栽培	根	0.9	0.02	0.04	—
	植物体	0.04	0.01	—	0.1
	土壌 (0~10 cm 深)	0.05	0.001	0.001	—
	土壌 (10~20 cm 深)	0.05	0.002	0.001	—
	土壌 (20~30 cm 深)	0.02	0.002	—	—
水耕栽培	根	10	0.005	—	—
	植物体	4	0.05	—	—
	水耕液	1.3	0.2	—	0.4

注) — : 検出されず又はデータなし

(3) 水稻 (温室及び圃場)

乳剤に調製された[tri-¹⁴C]トリアゾホス (トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を標識) で、温室栽培又は圃場栽培の水稻 (品種不明) を処理する植物体内運命試験が実施された。

温室栽培区では、茎伸長期又は出穂期の茎葉に単回処理され、処理 1~9 週後に試料として植物体が採取された。

圃場栽培区では、4 回散布され (散布時の水稻生育時期不明)、最終散布 4、10、及び 13 週後に試料として植物体が採取された。

植物体はいずれも穂 (穀粒、もみ殻) 及びそれ以外の部位 (植物体) に分けられた。

水稻試料中放射能分布は表 3 に示されている。

温室栽培区 (茎伸長期処理) では、処理 0 日後に表面洗浄液中の放射能は 76% TAR であったが、処理 9 週後には 1.5% TAR に減少した。温室栽培区 (出穂期処理) でも、表面洗浄液中の放射能は処理 0 日後の 63% TAR から処理 8 週後の 4.2% TAR に減少した。温室栽培区では、各試料中の主要成分は親化合物であった。

圃場栽培区では、穀粒に存在した放射能はごく少量 (不検出又は 0.05% TAR) であった。各試料中の主要成分は親化合物及び代謝物 B であった。(参照 2)

表3 水稻試料中放射能分布 (%TAR)

	試料採取日 ¹⁾	試料 ²⁾	トリアゾホス	代謝物 B	代謝物 C	未同定代謝物	
温室栽培 (茎伸長期 処理)	9週	洗浄液	1.5	—	—	—	
		穀粒	—	—	—	0.6	
		もみ殻	0.08	0.02	—	—	
		植物体	30	5.4	—	—	
温室栽培 (出穂期処 理)	0週	洗浄液	63	—	—	—	
		穂	3.7	—	—	—	
		植物体	19	—	—	—	
	1週	洗浄液	23	0.2	—	—	
		穂	16	0.16	—	—	
		植物体	11	1.7	—	—	
	8週	洗浄液	4.2	0.07	0.06	—	
		穀粒	0.03	0.02	—	0.65	
		もみ殻	3.2	0.09	0.001	0.02	
		植物体	18	5.8	0.39	—	
	圃場栽培	4週	洗浄液	0.05	0.005	0.003	—
			穀粒	—	0.02	—	0.62
もみ殻			5.29	0.22	0.07	0.09	
植物体			0.54	1.04	—	0.42	
根			0.06	0.06	—	—	
10週		洗浄液	0.02	0.01	—	—	
		穀粒	—	—	—	0.02	
		もみ殻	0.1	0.02	—	—	
		植物体	0.09	0.29	—	0.07	
13週		根	0.14	0.18	—	—	
		洗浄液	0.01	0.02	—	—	
		穀粒	0.005	0.005	—	0.03	
		もみ殻	0.21	0.03	—	—	
		植物体	0.03	0.08	—	—	
根		0.36	0.55	—	—		

注) — : 検出されず又はデータなし

1) 試料採取日: 処理後(圃場試験では最終処理後)日数(週)

2) 洗浄液: 植物体表面洗浄液、植物体: 穂(穀粒、もみ殻)、根以外の部位

(4) 水稻(移行試験)

水稻(品種、生育時期不明)を、[tri-¹⁴C]トリアゾホス(トリアゾール環の3及び5位の炭素を標識)を水層に0.5 mg 添加した湛水土壤(湛水深10 cm、1日に2 cm ずつ入れ替え)で栽培し、又は1.67 mg/L 添加した水耕液で水耕栽培して、移行試験が実施された。それぞれ7日間栽培した後に植物体及び土壤又は水耕液を採取し、試料とした。

水稻植物体及び土壤又は水耕液の放射能分布は表4に示されている。

湛水土壤栽培においては土壤及び水層に、水耕栽培においては水耕液に、それぞれ放射能が多く(80%TAR以上)存在した。穂に存在した放射能は、いずれ

の栽培区も 0.5%TAR 未満であった。湛水土壌における水層及び水耕液中の主要成分は、親化合物及び代謝物 B であった。(参照 2)

表 4 水稻植物体及び土壌又は水耕液中放射能分布 (%TAR)

	試料	総残留放射能	トリアゾホス	代謝物 B	代謝物 C	未同定代謝物
湛水土壌栽培	根	0.06	0.04	0.02	0.005	
	植物体	0.15	0.12	0.03	—	0.007
	穂	0.06	0.05	0.02	—	—
	水層	82	9.9	72	—	—
	水層+土壌	17.4	8	—	1.8	3.4
水耕栽培	根	7.7	6.95	0.41	0.09	0.22
	植物体	2.2	1.97	0.17	0.01	0.04
	穂	0.4	0.37	0.01	0.001	0.06
	水耕液	83	39	36.6	1.2	6.2

注) — : 検出されず又はデータなし

(5) ねぎ (移行試験)

乳剤に調製した[tri-¹⁴C]トリアゾホス (トリアゾール環の 5 位の炭素を標識) を 480 又は 960 g ai/ha の用量で散布した壤土又は砂土にねぎを植え付けて、散布 90 日後に採取したねぎ植物体及び土壌を試料として、移行試験が実施された。

ねぎ及び土壌試料中の放射能分布は、表 5 に示されている。ねぎ植物体中には、放射能は検出されなかった。土壌中には、親化合物、代謝物 B、C 及び尿素と考えられる物質が検出された。(参照 2)

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。

表5 ねぎ及び土壌試料中放射能分布 (%TAR)

土壌	処理量 (g ai/ha)	試料	トリアゾ ホス	代謝物 B	代謝物 C	尿素
壤土	480	ねぎ	—	—	—	—
		土壌 0~10 cm	0.92	0.42	0.50	—
		10~20 cm	/	/	/	/
		20~30 cm	0.14	0.05	0.10	—
	960	ねぎ	—	—	—	—
		土壌 0~10 cm	2.2	1.0	0.8	—
		10~20 cm	0.09	0.05	0.08	0.04
		20~30 cm	0.02	0.02	0.02	—
砂土	480	ねぎ	—	—	—	—
		土壌 0~10 cm	0.10	0.02	0.01	—
		10~20 cm	/	/	/	/
		20~30 cm	/	/	/	/
	960	ねぎ	—	—	—	—
		土壌 0~10 cm	1.80	0.2	0.4	—
		10~20 cm	0.22	0.04	0.06	—
		20~30 cm	0.01	0.01	0.01	0.01

注) — : 検出されず 斜線 : 分析不能

3. 土壌中運命試験

好氣的土壌（圃場）からの消失半減期は 6~12 日、水/底質系からの消失半減期は、水相からの消失が 3 日未満、系全体からの消失が 11 日未満であった。（参照 5）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

加水分解試験では、20℃の pH 5、7 及び 9 における推定半減期は、それぞれ 296、55 及び 35 日と算出された。25℃の pH 5、7 及び 9 における推定半減期は、それぞれ 134、30 及び 19 日と算出された。（参照 2）

(2) 水中光分解試験

滅菌酢酸緩衝液中で、25℃でキセノン光を 166 時間照射した光分解試験では、推定半減期は 392 日と算出された。（参照 2）

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. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

(2) 乳汁移行試験

泌乳期ホルスタイン種ウシ（一群一頭）に、トリアゾホスを混餌投与する乳汁移行試験が実施された。

3頭のホルスタインに100 mg/頭/日で2日間トリアゾホスを混餌投与し、7日後から1頭ずつそれぞれ0、50及び100 mg/頭/日（それぞれ0、2.38及び4.76 ppm混餌相当量）で7日間混餌投与した。

投与期間中搾乳された乳汁及び最終投与24時間後の組織におけるトリアゾホスの残留量は、いずれも定量限界未満（乳汁中：0.05 mg/kg 未満、組織中：0.01 mg/kg 未満）であった。（参照2）

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

(1) 急性毒性試験（原体）

トリアゾホスの急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表6に示されている。感受性に性差は認められなかった。ラット、マウス及びモルモットで認められた症状は、振戦、腹臥位、筋振戦、強直性痙攣、呼吸促迫、努力性呼吸、流涙、流涎、跳躍攣縮、平衡消失、後肢麻痺等、イヌで認められた症状は、拒食、嘔吐、吐き気、下痢、流涎、振戦、異常歩行、努力性呼吸、縮瞳及び平衡消失が認められた。（参照3）

表6 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)	
		雄	雌
経口	Wistar ラット	/	82
	Wistar ラット	68	64
	Wistar ラット	/	48
	Wistar ラット	/	66
	Wistar ラット	/	57
	Wistar ラット	59	/
	NMRI マウス	31	29
	NMRI マウス	76	41
	Pirbright White モルモット	26	35
	ビーグル犬	>800	~500
経皮	Wistar ラット	>2,000	1,000
	Wistar ラット	/	1,100
腹腔内	Wistar ラット	57	61
	Wistar ラット	/	107
	NMRI マウス	46	37
皮下	Wistar ラット	280	/
	Wistar ラット	/	150
	NMRI マウス	90	68
吸入		LC ₅₀ (mg/L)	
	Wistar ラット	/	0.56
	Wistar ラット	0.61	0.45

注) 斜線：データなし 試験動物の匹数不明

(2) 急性毒性試験（代謝物）

トリアゾホスの代謝物 B の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。（参照 3）

表7 急性毒性試験結果概要（代謝物）

検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 B	Wistar ラット [1986年]	>5,000	>5,000	自発運動低下、異常歩行、脇腹萎縮、うずくまり姿勢 死亡例なし

注) 試験動物の匹数不明

(3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）①

白色レグホン種ニワトリ（一群雌6羽）を用いた強制経口（原体：0及び25 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

トリアゾホス投与群は2群設け、両群とも21日間隔で2回、トリアゾホスが投与されたが、一方の群には、解毒剤としてアトロピン(10 mg/kg 体重)及び塩酸オビドキシム(4 mg/kg 体重)が、トリアゾホス投与前に1回及び投与後に4~5回、腹腔内投与された。また、陽性対照群(雌6羽)として、TOCP(500 mg/kg 体重)が単回投与された。

トリアゾホス初回投与後21日間に、解毒剤投与群及びトリアゾホス単独投与群で1例ずつ、トリアゾホス2回目投与後には、解毒剤投与群で2例、トリアゾホス単独投与群で3例に死亡が認められた。

TOCP投与群では、3例が死亡又は状態が悪化したために切迫と殺された。

解毒剤投与群、TOCP投与群及びトリアゾホス単独投与群いずれも、投与3日以内に重度の流涎、呼吸促迫、平衡障害、伸筋攣縮、側臥位及び円背位が初回および2回目投与後に認められたが、解毒剤投与群では症状が緩和された。TOCP投与群及びトリアゾホス投与群では試験期間中に体重減少が認められた。TOCP投与群では、投与12日後から平衡障害、麻痺、摂餌量減少及びうずくまり姿勢症状が認められた。

組織学的検査において、トリアゾホス投与群(2群)では、検体投与に関連する変化は認められなかった。TOCP投与群では、脊髄で軸索腫大、限局性グリア細胞増殖、散発性の脱髄の遅発性神経毒性を示す所見が認められた。

本試験条件下で、トリアゾホスには遅発性神経毒性はないものと考えられた。(参照3) [参照3(JMPR):23~24頁]

(4) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)②

白色レグホン種ニワトリ(投与群:雌20羽、対照群:雌6羽)を用いた、強制経口(原体:0及び50 mg/kg 体重、溶媒:ゴマ油)投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体及び溶媒は、21日間隔で2回投与された。トリアゾホス投与群には、解毒剤として硫酸アトロピン(10 mg/kg 体重)及びPAM(75 mg/kg 体重)がトリアゾホス投与前後に腹腔内投与された。また、陽性対照群(雌6羽)として、TOCP(500 mg/kg 体重)を単回強制経口投与する群が設けられ、23日目にと殺された。ChE及びNTE活性は測定されなかった。

トリアゾホス投与群では、初回投与後2日以内に9例、2回目投与後に6例がコリン作動性の症状を呈して死亡し、1例が投与後38日で体重減少のため切迫と殺された。同群では体重及び摂餌量減少が認められた。神経組織の肉眼的病理検査での毒性所見及び運動障害は認められなかったが、組織学的検査では、2回目投与後の死亡例7例(切迫と殺1例を含む)中1例で軽微な斑状分解産物を伴うミエリン鞘の膨化が腰髄に認められ、別の1例では軽微な限局性グリア細胞増生が脳皮質に認められた。試験終了時まで生存した個体では、1例で投与35日から投与終了時まで軽度な運動失調及び胸髄のミエリン鞘の斑状分解産物

が、同様の病理組織学的変化が腰髄に認められた別の 1 例で投与後 28 日より持続的・進行性の運動失調が、さらに別の 1 例で運動障害はないものの、大脳皮質における軽微なグリア細胞増生、グリア細胞結節及び血管周囲細胞浸潤が認められた。検査個体数は少なかったものの、これらから、トリアゾホスが遅発性神経毒性を有すると考えられた。

TOCP 投与群では、投与後 8～14 日に進行性の運動失調が認められ、と殺時には麻痺が認められた。神経病理組織学的検査では腰髄、胸髄又は坐骨神経に軽度から中程度のミエリン鞘の斑状変性産物が、大脳皮質に軽微から軽度な限局性グリア細胞増生並びに大脳、脊髄及び末梢神経に囲管性細胞浸潤が認められた。(参照 3)

(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ③

白色レグホン種ニワトリ (投与群：雌 15 羽、対照群：雌 6 羽) を用いた、強制経口 (原体：0 及び 12 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

検体及び溶媒は、21 日間隔で 2 回投与された。トリアゾホス投与群には、解毒剤として硫酸アトロピン (10 mg/kg 体重) 及び PAM (投与量不明) がトリアゾホス投与前後に腹腔内投与された。また、陽性対照群 (雌 6 羽) として、TOCP (500 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する群が設けられ、21 日後か 23 日後にと殺された。ChE 及び NTE 活性は測定されなかった。

トリアゾホス投与群では、死亡例は認められなかった。同群では投与開始 1～3 日目にうずくまり姿勢、自発運動量低下、羽の逆立て行動、歩行失調が認められた。神経組織病理学的検査では、7 例に一致する軽微から中程度の大脳半球の囲管性細胞浸潤が観察された。しかし、大脳半球の血管周囲の円形細胞浸潤は、対照群にも認められ、トリアゾホス群における発生頻度が陽性対照である TOCP よりも高いことから、有機リンの毒性ではなく、自然発生性のものと考えられると JMPR では判断されている。

TOCP 投与群では、死亡例は認められず、運動失調、麻痺、胸部脊髄のトルビード様軸索腫大、神経線維の球状分解物等が認められた。

本試験条件下では、トリアゾホスが遅発性神経毒性を示すか否か結論することはできなかった。(参照 3)

(6) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ④

白色レグホン種ニワトリ (一群雌 15 羽) を用いた、強制経口 (原体：0、2.5、5 及び 10 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。別の一群 (15 羽) には、陽性対照群として、TOCP が強制経口 (750 mg/kg 体重) 投与された。解毒剤は投与されなかった。

対照群の 1 例が、死亡した (原因不明)。投与後 2 日目に TOCP 投与群の 2

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 270/180 ppm) 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 ・頬骨腺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)

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4~6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 投与群の雄で脾臓の結節性病変が、病理組織学的に 27 ppm 以上投与群の雄で脾臓の限局性又は多巣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)

13. 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 ^o レト (+/-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)

14. 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ピドキシム投与群で、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。JMPR 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) ^D	
			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：0、0.07、1.5、 31 雌：0、0.08、1.6、 36	雄：1.5 雌：0.08 雄：Hb 減少等 雌：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)	雄：1.5 雌：0.08 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 0、0.05、0.15、 0.5、10/20	雌雄：0.5 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	雌雄：0.5 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、1.3、12 雌：0.18、1.6、15	雄：0.15 雌：0.18 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)	雄：0.15 雌：0.18 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 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	親動物及び児動物 P 世代：1~3 F ₁ 世代：1~4 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)	親動物及び児動物 P 世代：1~3 F ₁ 世代：1~4 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 0、0.87、4.2、22	母動物及び胎児：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：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)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、80、160、 320 ppm 雄：0、3.1、12、 25、51 雌：0、3.3、13、 28、57	雄：12 雌：3.3 雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上)	雄：12 雌：3.3 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：4.2 雌：0.95	雄：4.2 雌：0.95
		雄：0、0.83、4.2、 20 雌：0、0.95、4.9、 24	雌雄：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) (発がん性は認められ ない)	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：0.01 雌：0.01	雄：0.01 雌：0.01
	1年間 慢性毒性 試験	雄：0、0.01、 0.28、6 雌：0、0.01、 0.3、6.5	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)
	3週間 反復投与 試験	0、0.2、0.4、4、80 ppm	雄：0.012 雌：0.012	雄：0.012 雌：0.012
		雄：0、0.007、 0.012、0.13、2.4 雌：0、0.006、 0.012、0.14、2.7	雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) 雌：摂餌量減少	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) —：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- <i>o</i> -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

2

3