

## 許容濃度の暫定値の提案理由 (2010 年度)

平成 22 年 5 月 26 日  
日本産業衛生学会  
許容濃度等に関する委員会

トリクロロホン  
(ジメチル=2,2,2-トリクロロ-1-  
ヒドロキシエチルホスホナート)  
 $C_4H_8Cl_3O_4P$  (分子量 257.44)  
[CAS No. 52-68-6]  
許容濃度 0.2 mg/m<sup>3</sup> (皮)

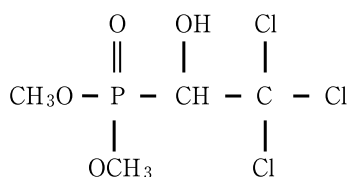
## 1. 用途

ディプテックスの商品名で流通しており、水稻、野菜、果樹などの農耕地、また家庭用殺虫剤として広く利用されている。一方、フェニトロチオンと並んで公園の樹木や街路樹への散布に利用されることが多く、散布事業者の曝露や周辺住宅地域への飛散も問題となっている。ディプテックス製造工程を含め、工場内の曝露にも注意する必要がある。なおトリクロロホンは、メトリホナート (Metrifonate) の名でヒトの住血吸虫症の治療薬としても用いられてきた。

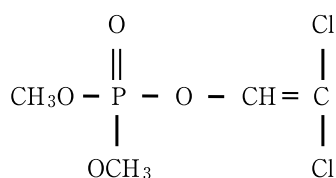
2006 年の輸入量は、原体で約 290 t<sup>1)</sup>、2006 年度の PRTR データでは、環境中への排出量は 224 t と推定されている<sup>2)</sup>。

## 2. 物理・化学的性質

トリクロロホンは、沸点 100 °C (0.1 mmHg)<sup>3)</sup>、融点 83 ~ 84 °C<sup>4)</sup>、比重 1.73 (20 °C/4 °C 水)<sup>4)</sup>、蒸気圧  $7.8 \times 10^{-6}$  mmHg (20 °C)<sup>5)</sup>、水溶解度 120 g/l (20 °C) の無色の結晶である<sup>6)</sup>。金属に対して腐食性を有する<sup>3, 7)</sup>。



トリクロロホンの構造式



ジクロロボスの構造式

## 3. 曝露, 吸収, 代謝, 排泄

トリクロロホンは、経口・経皮・吸入いずれの曝露経路でも容易に吸収され、速やかに体組織に分布し排泄される。マウスに経口投与すると 12 時間後には 70-80 % が排泄され、生物学的半減期は 80 分程度である<sup>8, 9)</sup>。

トリクロロホンは、水中、体液中及び体組織内で加水分解及び脱塩化水素反応を受ける。暖めたり pH6 以上の環境下では、さらに早く分解が進む。トリクロロホン自身は、アセチルコリンエステラーゼ阻害が非常に弱い。この反応によって生じるジクロロボス (dichlorvos, DDVP) は強く阻害する<sup>10, 11)</sup>。トリクロロホンを腹腔内に投与したマウスの脳にジクロロボスが検出された報告がある。また、牛の皮膚及び胃内にトリクロロホンを投与したところ、投与後 22 日まで、母乳中にトリクロロホンとジクロロボスが検出された<sup>9)</sup>。

健康な成人男性ボランティアにトリクロロホンを 2, 5, 7.5, 12 mg/kg 経口摂取してもらい、体内動態を調べた報告がある<sup>12)</sup>。トリクロロホンの最高血中濃度は摂取後 12 分-2 時間の間で、血中半減期は約 2 時間であった。血中ジクロロボスの濃度は、トリクロロホンの濃度依存性に増加し、投与量にかかわらずトリクロロホンの 1/100 であった。トリクロロホンは、8 時間後まで検出され、ジクロロボスはそれ以前に検出限界以下に低下した。ジクロロボスの半減期は約 3.8 時間であった。

トリクロロホンとその代謝物は、主に尿中に排泄される。<sup>32</sup>P ラベルしたトリクロロホンをラット腹腔内に投与すると、尿中には主に dimethyl phosphate が排泄され、monomethyl phosphate や orthophosphate, o-demethyl trichlorfon などが検出された<sup>13)</sup>。

## 4. ヒトにおける影響

1985 年の最初の 9 ヶ月に、カリフォルニアの農薬散布に従事した 542 人の農業従事者で、コリンエステラーゼ活性を調査した報告がある。トリクロロホンを含む有機リンやカーバメート殺虫剤を 30 日間に 3 時間以上使用した場合に記録をとった。26 人 (4.8 %) が、これ以上の曝露を禁止するカリフォルニアの基準 (赤血球でベースラインの 60 %, 血漿でベースラインの 50 % より低くなった場合) 以下に低下しており、この内の 8 人が、何らかの殺虫剤が原因である疾患に罹患していた<sup>14)</sup>。

50 歳の男性が、有機リン殺虫剤を服用して死亡した事例報告がある。胃の内容物からトリクロロホンとメチダチオンが検出された。心臓血液中のトリクロロホンとメチダチオン濃度は、それぞれ 409 と 1.9 µg/ml で、大腿静脈で 281 と 0.4 µg/ml、大脳で 430 と 5.8 µg/g、脳幹部で 385 と 5.1 µg/g、右肺尖部で 256 と 2.8 µg/g、左肺基部で 449 と 15.1 µg/g、肝臓で 856 と 131 µg/g、右腎臓で 460 と 1.6 µg/g、左腎臓で 390 と 1.9 µg/g、脾臓

で 524 と 3.4  $\mu\text{g/g}$ , 大腿部の筋肉で 152 と 0.6  $\mu\text{g/g}$ , 尿中で 207 と 0.9  $\mu\text{g/ml}$ , 胃の内容物で 20,000 と 19,400  $\mu\text{g/g}$  であった。死因は, 急性のトリクロロホンおよびメチダチオン中毒と診断された<sup>15)</sup>。

1983-1984 年の断面調査と 1977 年から 1982 年までの間に収集したサーベイランス調査結果とを比較した報告がある。対象者は, トリクロロホンを容器詰めする作業に従事する 36 人から 110 人までの様々な労働者集団であった。1977-1982 年の平均曝露濃度は, 0.95-3.30  $\text{mg/m}^3$  であったが低下傾向を示し, 中毒事例も減少傾向を示した。1983-1984 年の調査結果では, 曝露濃度は, 1  $\text{mg/m}^3$  近辺または未満で, 皮膚表面積あたりの濃度は, 0.50-5.92  $\mu\text{g/cm}^2$  の範囲であった。対象者において, 曝露前と比較し雇用 3 ヶ月後の血中コリンエステラーゼ (原文では “blood cholinesterase”) 活性は, 一様に有意に抑制された。また, 1977 年から 1982 年の各年のトリクロロホンの気中濃度の中央値は, 0.28  $\text{mg/m}^3$  から 2.48  $\text{mg/m}^3$  の間であった。0.5  $\text{mg/m}^3$  の濃度で, 血中コリンエステラーゼ活性が軽度だが明白に抑制された。呼吸器からの吸入に加え, 夏の暑い時期には皮膚からの吸収も多かったものと考察している。著者らは, この結果から最大許容濃度として 0.5  $\text{mg/m}^3$  を提案している<sup>16)</sup>。

この報告の中の一つに, 中国において, トリクロロホンを精製し容器に詰める作業に従事する 110 人 (男性 37 人, 女性 73 人, 年齢 17-62 歳) の労働者と 75 人の対照者で影響を比較したものがある。曝露グループは, 作業工程で分けられ, それぞれのトリクロロホンの環境濃度の中央値は, 1.54  $\text{mg/m}^3$  (精製加工工程: 高濃度群), 0.98  $\text{mg/m}^3$  (容器詰め工程: 中濃度群), 0.52  $\text{mg/m}^3$  (付随作業: 低濃度群) の 3 つのサブグループに分けられた。曝露濃度と血中コリンエステラーゼ活性低下との関連では, 低濃度群が平均でコントロール群の 83%, 中濃度群が 50%, 高濃度群 40% に低下した。脳波の変化では, コントロール群で 1.3%, 低濃度群で 10.5%, 中濃度群で 11.5%, 高濃度群で 30.8% に認められ, それぞれ量—影響ないし量—反応関係が認められた。曝露を中止してから 4 ヶ月後, ほとんどの所見が沈静化し, 血中コリンエステラーゼも回復したが, 神経症様症状と脳波の変化が曝露群の何人かになお認められた。これらの結果から, 著者らは, 中国における現在の最大許容濃度 1  $\text{mg/m}^3$  の引き下げを提案している<sup>17)</sup>。

## 5. 実験動物等における毒性

LD<sub>50</sub> は, 438  $\text{mg/kg}$  (ラット, 経口)<sup>18)</sup>, 250  $\text{mg/kg}$  (ラット, 腹腔)<sup>18)</sup>, 579  $\text{mg/kg}$  (マウス, 経口)<sup>18)</sup>, 500  $\text{mg/kg}$  (マウス, 腹腔)<sup>18)</sup>, 400  $\text{mg/kg}$  (ラット, 皮下)<sup>19)</sup>, 267  $\text{mg/kg}$  (マウス, 皮下)<sup>19)</sup>, > 5,000  $\text{mg/kg/24h}$  (ラット, 経皮)<sup>20)</sup>, などいくつかの報告がある。吸入

曝露では, LC<sub>50</sub>: 533  $\text{mg/m}^3/4h$  (ラット, 吸入)<sup>21)</sup> がある。

### 1) 急性及び亜急性毒性

トリクロロホンを 0, 12.7, 35.4, 103.5  $\text{mg/m}^3$  の濃度で, 1 日 6 時間, 3 週間, 合計 15 回ラットに曝露させたところ, 体重増加, 血液学的検査, 臨床化学検査, 尿検査では, どの濃度でも影響は見られなかった。103.5  $\text{mg/m}^3$  の濃度で, 雄において血漿, 赤血球, 脳のコリンエステラーゼ活性が, それぞれ 42, 31, 22% 抑制された。メスにおいては量依存性に, 35.4  $\text{mg/m}^3$  では, それぞれ 39, 26, 26% の抑制, 103.5  $\text{mg/m}^3$  では, 48, 44, 47% の抑制が認められた。唯一相対的臓器重量の有意な変化が認められたのは雄の脾臓で, 35.4, 103.5  $\text{mg/m}^3$  の濃度でそれぞれ約 20, 25% 量依存性に増加した。異常な組織学的所見は, どの組織においても観察されなかった<sup>22)</sup>。

トリクロロホンを繰り返し曝露させたラットの坐骨神経の電気生理学的活動性を測定した報告がある。量依存性に坐骨神経のアクションポテンシャルの立ち上がり時間 (rise time), 相対的面积 (relative area), 不応期 (refractory period) の持続に変化が生じた。これら観察された変化は, 神経の興奮性増加を示していたが, 神経の組織学的な変化は生じなかった<sup>23)</sup>。

また, 鶏 (Isabrown) に 1 夜絶食後午前 8-9 時の間に 80  $\text{mg/kg}$  のトリクロロホンを管を用いて経口 1 回投与したところ, 36 時間後に, すべての鶏で 80-90% の血漿及び血中コリンエステラーゼ活性の抑制が生じた。しかし, 脳の Neuropathy Target Esterase の抑制は 20% 未満で, 遅発性神経毒性の臨床的徴候は見られなかった<sup>24)</sup>。

### 2) 慢性毒性

ラットにトリクロロホンを 100, 500, 2,500 ppm 食餌に加えて 13 週にわたって観察した報告がある。体重減少は, 雄の 2,500 ppm 群で認められたが, 雌では認められなかった。餌の摂取量は, 雄雌とも 500 と 2,500 ppm で低下した。この実験では, 神経毒性の評価を functional observational battery (FOB) と臨床所見の観察で行っている。FOB は, まず動物のケージの中における姿勢や歩き方, 活動性, 間代性あるいは強直性の動き, 異常な行動や明らかな中毒の徴候など詳細な観察から始まり, 移動や扱いに対する反応が評価される。そして様々な臨床徴候, たとえば, 流涎, 流涙, 瞳孔の大きさや筋緊張などを観察する。次にケージから出して地面の上で同様の観察と呼吸の状態を見る。残りの 2 分で, 出現した出来事の累積, 尿量, 便量を記録する。そして動物たちは, 視覚, 聴覚, 触覚の刺激に対する反応が評価され, 最後に障害の評価のための空中立ち直り反射 (aerial righting reflex), 握力, 着地における開脚

(landing foot splay), 結腸温, 体重などが測定される。

雄では, 神経筋の異常として空中立ち直りの障害が FOB で 2,500 ppm において出現, 自律神経症状として肛門周囲の変色が FOB と臨床所見観察の両方で 2,500 ppm において出現したため, 最大無作用量 (Non Observed Effect Level: NOEL) を FOB と臨床所見観察両方とも 500 ppm とした。雌では, 尿の変色が FOB と臨床所見観察の両方とも 2,500 ppm で出現したため, こちらも NOEL を FOB と臨床所見観察両方とも 500 ppm とした。

2,500 ppm において雄雌とも運動活動性が低下した。2,500 ppm において赤血球コリンエステラーゼが雄で 44%, 雌で 76%, 脳コリンエステラーゼが雄で 29%, 雌で 64%, 血漿コリンエステラーゼが雄で 21%, 雌で 77% 抑制された。500 ppm において赤血球コリンエステラーゼが雄では抑制が認められなかったが, 雌で 18%, 脳コリンエステラーゼが雄で 9%, 雌で 17%, 血漿コリンエステラーゼが雄で 8%, 雌で 24% 抑制された。100 ppm において赤血球コリンエステラーゼは雄では抑制が認められなかったが, 雌で 6%, 脳コリンエステラーゼは雄雌とも抑制が認められなかったが, 血漿コリンエステラーゼが雄のみ 8% 抑制された。眼科学的所見は, どの濃度でも認められなかったが, 神経病理学的所見では, 脊髄神経根のミエリン変性が雄雌とも 2,500 ppm のみで観察されたことから NOEL を 500 ppm とした<sup>25)</sup>。原文では, NOEL としているが, 内容的にこれは最大無毒性量 (Non Observed Adverse Effect Level: NOAEL) と表現すべきと考え, 以下 NOAEL を用いる。

以上の結果から NOAEL はだいたい 500 ppm あたりと考えられるが, 実際のトリクロロホンの摂取量に換算すると, 雄は 31.2 mg/kg/day, 雌は 35.4 mg/kg/day に相当する。

$$\text{計算式} \quad \frac{\text{NOAEL (mg/kg)} \times \text{体重 (kg)}}{8 \text{ 時間呼吸量 (m}^3) \times \text{不確実係数}}$$

を用い, 労働時間 8 時間の成人の呼吸量を  $10 \text{ m}^3$ , NOAEL を 31.2-35.4 mg/kg/day の範囲で考え, ヒトの体重 60 kg でこの曝露量に相当する気中濃度は, 不確実係数を 200 (種差で 10, 個体差で 10, 経口曝露の結果を吸入曝露に換算した場合の吸収効率, 肝臓における代謝の影響, 体内動態の違い等を 2) と判断し,  $0.94 \sim 1.06 \text{ mg/m}^3$  と計算される。

環境省平成 20 年度農薬吸入毒性評価手法確立調査によりラットを用いたトリクロロホンの 28 日間吸入毒性試験が実施された。投与経路は全身曝露による経気道投与であった。ラットを吸入チャンバーに入れ, 水溶液の

ミストを送り込み全身に曝露させた。投与期間は 1 日 6 時間, 1 週 5 日の曝露で, 28 日間行った。投与濃度は, 10, 30, 100 mg/m<sup>3</sup> で, 対照群は正常空気による換気のみとした。この濃度のトリクロロホンで死亡するラットはいなかった。一般状態の観察, 体重及び食餌摂取量の測定, 血液学的検査 (赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, 平均赤血球容積, 平均赤血球ヘモグロビン量, 平均赤血球ヘモグロビン濃度, 血小板数, 網赤血球比, 白血球数, 白血球分類), 血液生化学的検査 (総蛋白, アルブミン, A/G 比, 総ビリルビン, グルコース, 総コレステロール, トリグリセライド, リン脂質, AST, ALT, LDH, ALP,  $\gamma$ -GTP, CK, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, クロール, カルシウム, 無機リン), リンパ球サブセットの測定 (全血 T 細胞: CD4+, CD8+, CD4/CD8 比, 胸腺 T 細胞: CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ double positive, CD4-/CD8- double negative, 脾臓 T 細胞: CD4+, CD8+), 剖検観察, 臓器重量の測定及び病理組織学的検査では, 毒性影響は見られなかった。アセチルコリンエステラーゼ活性の測定では, 雄では血漿で全投与群, 脳と赤血球で  $30 \text{ mg/m}^3$  以上の群に, 雌では脳と血漿で  $30 \text{ mg/m}^3$  以上の群に低下がみられた。この結果から, 雄の  $100 \text{ mg/m}^3$  群の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性が 20% 以上 (25%) 抑制されたことから, この変化を毒性影響と考え, NOAEL を  $30 \text{ mg/m}^3$  とした<sup>26)</sup>。この結果に不確実係数を 100 (種差で 10, 個体差で 10) として計算すると,  $0.30 \text{ mg/m}^3$  と計算される。先の経口摂取の実験結果と比較して低い値となっているが, この結果の内容から見ると NOAEL というより NOEL に近いものと判断される上, 全身曝露のため, 実際には吸入曝露に加え経皮, 経口曝露も生じているものと推測されるため, 妥当な結果と考えた。

### 3) 発がん性

人に対する発がん性については, 評価ができる報告が見あたらない。動物実験においては, ラットを用い, 白血病移植モデル (leukemia transplant model) で, 腫瘍の進展 (tumor progression) を見たものがある。2 年間飲料水に入れて飲ませると, 2.5 または 5.0 mg/ml の濃度で, 脾臓肥大と赤血球数やヘモグロビン濃度等の低下が見られ, 潜在的な発がん性に注意が必要と述べている<sup>27)</sup>。しかし, 発がん性の証拠を得るには報告が少なく, 情報が不十分である。

### 4) 変異原性 遺伝毒性

トリクロロホンは, 突然変異誘発前の DNA アルキル化を引き起こすと報告されている<sup>28)</sup>。

卵胞に細胞封入されたマウスの卵母細胞のホルモン刺激減数分裂回復期に,  $100 \mu\text{g/ml}$  のトリクロロホンを加えると, *in vitro* 排卵の 16 時間前の最初の細胞分裂にお



いて染色体非分離が有意に増加した。より低い濃度の  $6\mu\text{g}/\text{ml}$  では、極体形成が阻害された。卵胞成熟期における慢性的なトリクロロホン曝露によって、卵母細胞が、受精後にアンバランスな染色体を持つ着床前胚子を形成する素因を持つかもしれない<sup>29)</sup>。

チャイニーズハムスターの卵巣細胞を使って、トリクロロロンを含む5つの有機リン殺虫剤で遺伝毒性を調べた研究では、姉妹染色分体交換の誘発が、アセテート、トリクロロホン、モノクロトホス、メタミドホス、ジクロロボスの順に強かったが、トリクロロロンで染色体異常は生じなかった<sup>30)</sup>。

ヒトリンバ芽球セルラインで、トリクロロホンによる有糸分裂異数体の誘発を調べたところ、 $\text{pH}5.5$  の環境下で染色体欠損と染色体非分離が生じた。 $20\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の濃度において、動原体欠損小核産生を伴う染色体の構造的損傷も生じた<sup>31)</sup>。

以上のように、*in vitro* における変異原性試験では複数の陽性の報告があるが、*in vivo* 試験では、シリアハムスターに  $\text{LD}_{50}$ 、その  $1/2$ 、 $1/5$ 、 $1/10$  を腹腔に投与し、陽性コントロールに  $40\text{mg}/\text{kg}$  シクロフォスファミドを使って骨髓細胞の染色体異常を見たものがあるが、結果は陰性で<sup>32)</sup>、陽性と判断できる報告はなかった。

#### 5) 催奇形性

妊娠したメスのマウスに、100 および  $200\text{mg}/\text{kg}$ 、腹腔内にトリクロロロンを投与し、妊娠 3、9、17 日目に屠殺すると、両投与群ともコントロール群と比較して胎児の平均細胞数、体節数が有意に減少し、平均小核数と 1 染色体、3 染色体を含むモザイク異数体の頻度が有意に増加した。しかし、胎児の体重に差は認められず、外部の奇形も観察されなかった<sup>33)</sup>。

ラットの 3 世代繁殖試験では、 $3,000\text{ppm}$  (約  $150\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) 食餌に入れて飼育した群では、著名な妊娠の減少、児の早期死亡が生じ、 $1,000\text{ppm}$  (約  $50\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) では、腹子あたりの児の数、児の体重が減少した。 $300\text{ppm}$  (約  $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) では、影響が認められず、 $300\text{ppm}$  が NOEL と考えられたが、どの群においても催奇形性は観察されなかった<sup>34)</sup>。

一方、モルモットに対し妊娠 36、37、38、51、52、53 日目にトリクロロロン  $100\text{mg}/\text{kg}$  投与し、出産児を観察したところ、異なる腹子の児で著名な震え、運動系の障害、骨格筋の対称性の萎縮、心血管系の異常、全脳や小脳重量の減少が認められた<sup>35)</sup>。

また、マウスに妊娠 7-16 日目に胃管を使って  $200$ 、 $300$ 、 $400\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与したところ、 $300$ 、 $400\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与群において、催奇形性、胎児毒性、死亡が認められた。この量は、母親にとっても致死性であった。以上の結果から、母親の致死量に近い高用量投与で催奇形性が認められる可能性がある<sup>36)</sup>。

#### 6) 生殖毒性

妊娠した (妊娠 6-15 日の器官形成期) メスのマウスに、トリクロロロンを  $12.5$ 、 $25$ 、 $50\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  水に溶解して胃管にて投与した実験では、17 日目に屠殺して観察すると、母親の体重、臓器重量、黄体、着床部位、生殖成功 (reproductive success) に影響を与えなかった。児の外形や骨の異常も認められなかった。 $50\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以下の投与では、生殖毒性は認められないとした<sup>37)</sup>。

一方、前述のラットの 3 世代繁殖試験で、 $1,000\text{ppm}$  (約  $50\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) 以上の投与で、妊娠の減少、児の早期死亡、腹子あたりの児の数、児の体重の減少が認められた<sup>34)</sup>。

また、雌ウサギに妊娠 6-18 日の間、胃管を使って 0 (蒸留水)、 $10$ 、 $35$ 、 $110\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  トリクロロロンを投与したところ、 $110\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与群は、妊娠 18 日目に 25 匹中 14 匹が死亡した。 $35$  及び  $110\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  投与群の症状として、振戦、呼吸速迫、運動失調、流涎、虚脱が認められた。この症状をもとに母親の NOEL を  $10\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とし、子の発達 (胎児体重) における NOEL を  $35\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とした。また、児吸収増加の NOEL を  $110\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とした<sup>38)</sup>。

#### 7) 感作性

住血吸虫感染者にメトリフォナート (トリクロロロン) を投与してその副作用を見た報告があるが、眼の刺激性は認められなかったが、1 人の住血吸虫重症患者が 6 時間後に喘息を起こした<sup>39)</sup>。ヒトの皮膚及び呼吸器における感作性の報告はほとんどない。

ウサギの眼に投与すると、短時間の縮瞳が認められたが、刺激性はほんのわずかか、ほとんどなかったとしている<sup>40)</sup>。ヒト同様、動物実験においても、感作性を判断する上で十分な報告は行われていない。

## 6. 結果の要約

ヒトの健康被害報告から LOAEL 又は LOEL は、 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$  程度と考えられるが、動物実験の慢性毒性の結果からは、NOAEL 又は NOEL を  $0.30\sim 1.06\text{mg}/\text{m}^3$  の範囲で検討が必要と考える。生殖毒性のウサギの実験において、母親の症状から NOEL が  $10\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とされたが、前述の計算式に当てはめると  $0.30\text{mg}/\text{m}^3$  と計算される。また、催奇形性の結果で、催奇形性は認められなかったが、生殖毒性と思われる徴候に関する NOEL が  $300\text{ppm}$  (約  $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ) と推定され、これを前述の計算式に当てはめると、 $0.45\text{mg}/\text{m}^3$  と計算される。以上の結果から、ヒトにおけるトリクロロロンの NOAEL 又は NOEL は、 $0.30\text{mg}/\text{m}^3$  程度とするのが妥当と判断される。

## 7. 許容濃度の勧告

### 1) 許容濃度の提案

ヒトにおける血中コリンエステラーゼ活性低下の認められる最小濃度  $0.52 \text{ mg/m}^3$  より、許容濃度はその  $1/2$  以下の濃度 ( $< 0.25 \text{ mg/m}^3$ ) が望ましいと考えられる。また、慢性毒性影響のラット実験 (吸入曝露 6 時間/日) で NOAEL  $30 \text{ mg/m}^3$  より不確実係数を 100、さらに 6 時間曝露を 8 時間曝露へ換算する  $0.225 \text{ mg/m}^3$  となる。それらから総合的に判断して、許容濃度、時間加重平均 (Time Weighted Average: TWA) として、 $0.2 \text{ mg/m}^3$  を提案する。

アレルギー性接触皮膚炎、呼吸器のアレルギー症状についての報告は少なく、まだ十分検討されているとは言えず、感作性物質の分類は现阶段では困難と思われる。

発がん性に関しても、まだ十分に検討されているとは言えず、今回は発がん性について考慮せず提案を行った。

### 2) 諸機関における情報

米国産業衛生専門家会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.: ACGIH) は、曝露限界 (Threshold Limit Value: TLV) を TWA として、 $1 \text{ mg/m}^3$  を勧告している (2004)。ドイツ研究審議会 (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration: MAK) では設定されていない。世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は、トリクロロホンの工業製品についてクラス III (軽度の危険性を有する物質) と分類した (1990)。

国連食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization: FAO) / WHO の合同残留農薬専門家委員会は、1971 年、1975 年、1978 年に評価を行い、ヒトに対する 1 日許容摂取量 (ADI) を  $0 \sim 0.01 \text{ mg/kg}$  体重とした。

国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) のワーキンググループは、ヒトにおける発がん性のデータがなく、実験動物による発がん性の証拠も不十分とし、グループ 3 (ヒトに対する発がん性の評価がされていない物質) とした (1983, 1987)。ACGIH では、A4 (ヒトに対する発がん性の評価ができない物質) に分類されている (2004)。

## 文 献

- 農林水産省消費・安全局農産安全管理課, 植物防疫課. 社団法人日本植物防疫協会, 編. 農業要覧 2007. 東京: 社団法人日本植物防疫協会, 2007.
- 経済産業省・環境省. 平成 18 年度 PRTR: 届出外の事業者等からの排出源別・対象化学物質別届出外排出量推計結果 (平成 18 年度; 全国). [Online]. 2007 [cited 2009 Feb 1]; Available from: URL: <http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/pdf/estimation18/gaiyo/soukatu.pdf#search>
- Sax NI, Ed. Dangerous properties of industrial materials report Vol. 7, No. 2. Bi-monthly Updates. New York: Van Nostrand Reinhold Company, Inc, 1987. p.95-101.
- Sax NI, Lewis RJ, Eds. Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 11th Ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1987. p.1174.
- Verschuere K. Handbook of environmental data on organic chemicals. 2nd ed. New York: Van Nostrand Reinhold, 1983. p.566-7.
- Tomlin CDS. Trichlorfon. In: The pesticide manual 14th ed. Hampshire, UK: British Crop Production Council, 2006. 1066-7.
- Hartley D, Kidd H, eds. The Agrochemicals Handbook. 2nd Ed. Nottingham (England): The Royal Society of Chemistry, 1987. p.A408
- Lewis RJ, Ed. Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 12th ed. New York: Van Nostrand Rheinhold Co., 1993. p.1169.
- IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1972-PRESENT. (Multivolume work), 1983. p.V30: 216.
- Hartley D, Kidd H, eds. The Agrochemicals handbook. 2nd ed. Lechworth, Herts. England: The Royal Society of Chemistry, 1987. p.A408.
- 佐藤仁彦, 宮本 徹, 編. 農薬学. 東京: 朝倉書店, 2003. p.105.
- Storm, JE. Chapter 95, Organophosphorus Compounds, 31.0 Trichlorfon. In Bingham E, Cohrssen B, Powell CH eds. Patty's Toxicology 5th ed. Volume 7. New York: John Wiley & Sons, 2001. p.926-35.
- Menzie CM. Metabolism of Pesticides, An Update. U.S. Department of the interior, fish, wild-life service, Special scientific report—wildlife No. 184, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1974. p.370.
- Ames RG, Brown SK, Mengle DC, Kahn E, Stratton JW, Jackson RJ. Cholinesterase activity depression among California agricultural pesticide applicators. Am J Ind Med 1989; 15: 143-50.
- Arao T, Fuke C, Takaesu H, Morinaga Y, Miyazaki T. A case of fatal trichlorfon and methidathion poisoning. Leg Med 2002; 4: 182-6.
- Hu XH, Lu YP, Xue SZ, Ling YX, Gu XQ. Toxicity of dipterex: a field study. Br J Ind Med 1986; 43: 414-9.
- Lu YP, Lu PK, Xue SZ, Gu XQ. Investigation on the chronic effects of dipterex in occupational exposure. Med Lav 1984; 75: 376-84.
- Hayes WJ, Laws ER, Eds. Handbook of pesticide toxicology. volume 2. Classes of pesticides. New York: Academic Press, Inc, 1991. p.1001.
- Lewis RJ. Sax's dangerous properties of industrial materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York: Van Nostrand Reinhold, 1996. p.3237.
- Tomlin CDS, Ed. Trichlorfon (52-68-6). In: The e-pesticide manual, 13th Edition Version 3.2. Surrey (UK): British Crop Protection Council, 2005-2006.

- 21) Storm, JE. Chapter 95, Organophosphorus Compounds, Table 95.1 "Summary of 1,2 Acute Toxicity of 30 Organophosphates." In Bingham E, Cohns B, Powell CH eds. *Patty's Toxicology* 5th ed. Volume 7. New York: John Wiley & Sons, 2001. p770.
- 22) WHO. *Environ Health Criteria* 132: Trichlorfon, 1992. p.54.
- 23) Averbook BJ, Anderson RJ. Electrophysiologic changes associated with chronic administration of organophosphates. *Arch Toxicol* 1983; 52: 167-72.
- 24) Honorato de Oliveira G, Moreira V, Ribeiro Goes SP. Organophosphate induced delayed neuropathy in genetically dissimilar chickens: studies with tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP) and trichlorfon. *Toxicol Lett* 2002; 136: 143-50.
- 25) Sheets LP, Hamilton BF, Sangha GK, Thyssen JH. Subchronic neurotoxicity screening studies with six organophosphate insecticides: an assessment of behavior and morphology relative to cholinesterase inhibition. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 35: 101-19.
- 26) 中央労働災害防止協会. 日本バイオアッセイ研究センター. トリクロロホンのラットを用いた吸入による28日間毒性試験. 環境省平成20年度農薬吸入毒性評価手法確立調査報告書. 2009.
- 27) Dieter MP, Maronpot RR, Jameson CW, Ward SM. The effects of iodinated glycerol, trichlorfon, and acetaminophen on tumor progression in a Fischer rat leukemia transplant model. *Cancer Detect Prev* 1992; 16: 173-83.
- 28) Badawi AF, Awny HA, Mostafa MH. Formation of pro-mutagenic methylation damage in tissue-DNA of mice treated with antischistosomal agents. *Cancer Lett* 1993; 75: 167-73.
- 29) Sun F, Betzendahl I, Van Wemmel K, et al. Trichlorfon-induced polyploidy and nondisjunction in mouse oocytes from preantral follicle culture. *Mutat Res* 2008; 651: 114-24.
- 30) Wang TC, Lin CM, Lo LW. Genotoxicity of methoxyphosphinyl insecticide in mammalian cells. *Zoological Studies* Volume 42, Issue 3. 2003. P.462-9.
- 31) Doherty AT, Ellard S, Parry EM, Parry JM. A study of the aneugenic activity of trichlorfon detected by centromere-specific probes in human lymphoblastoid cell lines. *Mutat Res* 1996; 372: 221-31.
- 32) Dzwonkowska A, Hubner H. Induction of chromosomal aberrations in the Syrian hamster by insecticides tested in vivo. *Arch Toxicol* 1986; 58: 152-6.
- 33) Tian Y, Ishikawa H, Yamauch T. Analysis of cytogenetic and developmental effects on pre-implantation, mid-gestation and near-term mouse embryos after treatment with trichlorfon during zygote stage. *Mutat Res* 2000; 471: 37-44.
- 34) Bingham E, Cohns B, Powell CH. *Patty's toxicology*. Volume 1, 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2001. p.399.
- 35) Berge GN, Nafstad I, Fonnum F. Prenatal effects of trichlorfon on the guinea pig brain. *Arch Toxicol* 1986; 59: 30-5.
- 36) Courtney KD, Andrews JE, Springer J. Assessment of teratogenic potential of trichlorfon in mice and rats. *J Environ Sci Health* 1986; Part B 21: 207-27.
- 37) Tian Y, Dai F, Shen L, et al. The effects of trichlorfon on maternal reproduction and mouse embryo development during organogenesis. *Ind Health* 2009; 47: 313-8.
- 38) Department of pesticide regulation, California environmental protection agency. Toxicology data review summaries. [Online]. 2006 [cited 2010 Feb 1]; Available from: URL: <http://www.cdpr.ca.gov/docs/toxsums/pdfs/88.pdf> on Trichlorfon as of February 23, 2006.
- 39) Fuglsang H, Anderson J. Effects of a single dose of metrifonate on the forest strain of *Onchocerca volvulus* in Cameroon. *Tropenmed Parasitol* 1977; 28: 439-46.
- 40) Grant WM. *Toxicology of the Eye*. 3rd ed. Springfield: Charles C. Thomas Publisher, 1986. p.933.