

農薬使用者への影響評価ガイドンス

1. 背景

- (1) 高温多湿な日本において、安全な農産物を安定的に生産するために農薬の使用は不可欠である。農薬は意図的に環境中に放出され、農薬を散布する者が暴露する。そこで農業者への影響を的確に評価し、農薬による健康への被害等がないようにすることが不可欠である。
- (2) これまで、農薬の登録に際して、急性毒性を評価し、急性影響が強い農薬については、使用者の安全性を向上するため、注意事項として防護装備の着用を付して登録を認めている。

2. 基本的な方針

- (1) 日本の農薬使用者の安全について、農薬の毒性だけでなく、使用者の暴露も考慮した暴露量に基づく評価法を導入する。この評価結果を活用し、使用量、使用方法、防護対策などを必要に応じて見直し、農薬使用者へのリスクを低く抑える。
- (2) 国際的な評価の枠組みと調和することを基本としつつ、農薬使用者の暴露は、農薬を散布する作物、散布方法、栽培面積等に依存するため、日本の栽培体系や防除実態を考慮する。
- (3) 現時点でえられているデータおよび科学的知見を活用して評価法を策定し、日本の農薬使用者へのリスクを低減することとする。今後もデータの蓄積に努め、科学の発展、栽培法や防除方法の進展に応じて、適宜、評価法の向上を進める。

3. リスク評価法の枠組み

海外ですでに導入されている考え方をベースにし、日本の防除実態も考慮して以下のような枠組みとする。

- (1) 登録を受ける農薬ごとに、体内に吸収された農薬量とその毒性を比較し、リスクを評価する。
 - ① 毒性試験の結果を基に、農薬使用者暴露許容量（毒性指標）を設定。投与経路による吸収率を乗じて、実際に体内に吸収された量を算出。
 - ② 使用方法に従って農薬を調製・散布した場合に、呼吸と皮膚を通して体内に吸収される農薬量（暴露量）を推定。
 - ③ ①と②を比較。暴露量が毒性指標を超えない場合のみ登録。
- (2) 一年のうち農薬散布が行われる時期を通しての影響（反復影響）と、農薬を散布した1日の暴露による影響（急性影響）を評価する。後者は、急性毒性が強い農薬について実施する。

- (3) 評価結果に応じて、より暴露量の少なくなる剤型の選択、使用方法への変更や、使用時の防護装備着用等により、暴露量を低減し、毒性指標を超えないことが確認され、農薬使用者の安全を確保できれば登録可能とする。

4. 評価法の各論

反復影響評価は、一年のうち農薬散布が行われる時期に継続的に農薬に暴露した場合を想定し、急性影響評価は、農薬を散布した1日に暴露した場合を想定する。それぞれについて、評価に必要な暴露許容量を設定し、1日農薬暴露量を推定しリスク評価を行う。

(1) 農薬使用者暴露許容量（毒性指標）の設定

食品以外から農薬に暴露した場合の健康影響を評価する指標。反復影響を評価する場合と急性影響を評価する場合とで、それぞれ指標を定める。具体的な設定法は、別添1を参照。

① 反復影響を評価する農薬使用者暴露許容量： AOEL(Acceptable Operator Exposure Level)

(ア) 一年のうち農薬散布が行われる時期に、期間中毎日、ヒトが農薬散布作業等を通じて農薬に暴露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの上限値。体重当たりの量として設定する。

(イ) 通常、90日程度の反復毒性試験の無毒性量(NOEL)に、投与経路に応じた吸収率(0-1)を乗じ、安全係数(一般的に100)で除して算定。農薬の性質により、より短期の試験(催奇形性試験、神経毒性試験、等)の無毒性量を用いて設定する場合もある。

② 急性影響を評価する農薬使用者暴露許容量： AAOEL(Acute Acceptable Operator Exposure Level)

(ア) ヒトが農薬散布作業等を通じて24時間又はそれより短い時間農薬に暴露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの上限値。体重当たりの量として設定する。

(イ) 通常、食品からの急性暴露評価における毒性指標(ARfD)の設定と同様の考え方にに基づき選択した無毒性量を根拠として設定する。ただし、無毒性量を選択する際には、食品以外から摂取した場合の毒性指標であることを考慮する。

(ウ) AOELと同様、選択した無毒性量に、投与経路に応じた吸収率(0-1)を乗じ、安全係数(一般的に100)で除して一日当たり、体重当たりの量として算定する。

(2) 農薬使用者の1日当たりの農薬暴露量の推定

農薬使用者の作業を考えると、農薬を暴露するのは、散布液の調製作業と散布作業中であり、この間に使用者が吸気や皮膚から吸収する農薬量を推定する。農薬暴露量は使用する作物や農薬の剤型、使用量、使用方法により異なるため、登録を取得する使用方法で作物ごとに推定する必要がある。暴露量は、「予測式を用いた推定」、又は「実際の測定結果の活用」で決定する。

① 予測式を用いた1日暴露量の推定

(ア) 予測式の考え方

- 農薬使用者が農薬を調製、散布する際の暴露量を調査したデータを集約し、類似した使用方法や製剤タイプで分類。その結果に基づき農薬使用者への暴露量を予測する計算式（予測式）を策定。
- 予測式は、一般的な原則として以下を仮定
 - ◇ 使用者の暴露量は、有効成分の化学的性質によらず、調製方法や散布法、散布対象の作物、製剤タイプによる。
 - ◇ 経皮および吸入暴露量は、使用した有効成分の量に比例する。
 - ◇ 暴露量は1日の作業を基本単位とする。

(イ) 予測式の構成

$$\begin{aligned} & \text{農薬使用者の1日当たりの農薬暴露量} \\ & = (\text{対象農薬の面積当たり有効成分使用量}) \times (\text{単位暴露量}) \times \\ & \quad (\text{1日作業面積}) \times (\text{吸気や皮膚からの吸収率}) \end{aligned}$$

- 使用方法に従って農薬を調製および散布した場合に、呼吸と皮膚を通して体内に吸収される農薬量（暴露量）を推定し、その合算を農薬使用者の暴露量とする。
- 暴露量を推定する比例係数として「単位暴露量」（ $\mu\text{g ai/g ai}$ 使用量）を設定。
- 「単位暴露量」に、単位面積当たり散布する有効成分量と、1日に農薬散布作業する面積（「1日作業面積」）を乗じて、吸気や皮膚からの吸収率を考慮した上で、農薬使用者が1日に暴露する量を推定。
- 日本において農薬使用者への暴露量調査、使用実態、経営面積等を調査した結果に基づき、「単位暴露量」や「1日作業面積」を設定する。

(ウ) 予測式の種類

暴露量調査を実施した結果が参照できる以下の場合とする。

- 調製作業については、製剤の物理化学的性状や調製工程を考慮し、暴露量が異なることが予想される以下の5つの場合について予測式を策定。
 - ◇ 固形で散布する製剤（固形剤）：粉剤、微粒剤、粒剤等
 - ◇ 水に溶解あるいは懸濁して散布する製剤（液剤（有機溶媒ベース））：乳剤等
 - ◇ 水に溶解あるいは懸濁して散布する製剤（液剤（水ベース））：フロアブル等
 - ◇ 水に溶解あるいは懸濁して散布する製剤（液剤（水ベース））：水和剤等
 - ◇ 水に溶解あるいは懸濁して散布する製剤（液剤（水ベース））：顆粒水和剤等

- 散布作業については、農薬の剤型、作物および散布方法の組み合わせで、基本的には、以下の 16 の場合について予測式を策定。

散布時の農薬の剤型		予測式分類	散布方法
液剤		水稻	手散布*1
			育苗箱*2
		野菜（立体）	手散布
		野菜（平面）	手散布
			機械散布*3
		果樹（立体）	手散布
			機械散布*4
果樹（棚）	手散布		
	機械散布*4		
		芝	手散布
固形剤	粉剤	水稻	手散布*5
	微粒剤		手散布*5
	粒剤		手散布*6
	粒剤		育苗箱
	粉剤	畑作物	土壌混和*7
	粒剤		土壌混和*7

*1 畦畔ノズル散布を含む

*2 灌注を含む

*3 ブームスプレーヤーでの散布

*4 スピードスプレーヤーでの散布

*5 ホース散布を含む

*6 噴頭散布を含む

*7 土壌処理を含む

(エ) 予測式に採用した係数

A) 単位暴露量

調製、散布作業について、単位暴露量を以下のように決定。

- 日本で実施した暴露量調査結果*8*9に基づき、調製作業では手と吸気、散布作業では手、頭、その他の身体部位および吸気を通して暴露した量を算出し、使用した有効成分量で除して単位暴露量を算出。
- 反復影響、急性影響ともに、暴露部位ごとの単位暴露量の分布の 75% タイル値を代表値として予測式に採用。急性影響については、1 日作業面積についてより安全側の分位をとることにより、暴露量の高い使用者の安全を確保する。
- 今後、データの蓄積も図りつつ、個別剤の評価において、毒性の質により必要と判断した場合、より高分位の単位暴露量を採用した評価等を検討する。

*8 農薬散布時の防護装備の基準の見直しに向けた検討のための試験事業（平成 22 年度～27 年度）

*9 散布作業安全対策特別研究会報告（昭和 56 年～58 年）

表 1. 調製作業の予測式における単位暴露量

予測式分類	単位暴露量 (μg ai/g ai 使用量) / 経路	
	手	吸気
① 固形剤 (粉剤、微粒剤、粒剤等)	14	0.086
② 乳剤等	140	0.0013
③ フロアブル剤等	130	0.00085
④ 水和剤等	77	0.071
⑤ 顆粒水和剤等	13	0.037

表 2. 散布作業の予測式における単位暴露量 (液剤)

予測式分類	散布方法	単位暴露量 (μg ai/g ai 使用量) / 経路			
		頭	その他	手	吸気
水稲	手散布	0.53	12	11	0.018
	育苗箱	0.034	0.44	6.5	0.00036
野菜 (立体)	手散布	3.9	82	23	0.67
野菜 (平面)	手散布	2.1	150	12	0.47
	機械散布	0.45	5.2	0.50	0.026
果樹 (立体)	手散布	38	470	80	0.45
	機械散布	14	92	6.4	0.011
果樹 (棚)	手散布	78	850	87	1.8
	機械散布	27	150	17	0.14
芝	手散布	0.066	1.6	1.4	0.0050

表 3. 散布作業の予測式における単位暴露量 (固形剤)

剤型	予測式分類	散布方法	単位暴露量 (μg ai/g ai 使用量) / 経路			
			頭	その他	手	吸気
粉剤	水稲	手散布	1.6	25	130	0.48
微粒剤		手散布	0.04	3.7	4.6	0.027
粒剤		手散布	0.24	2.9	0.39	0.0089
粒剤		育苗箱	0.023	0.30	5.6	0.00021
粉剤	畑作物	土壌混和	1.4	37	14	0.24
粒剤		土壌混和	0.14	2.9	6.5	0.0084

B) 1日作業面積：

1日作業面積は、日本の栽培実態や防除実態を考慮し、急性影響評価および反復影響評価について、主要な作物ごとに全国調査した結果を基に以下のように設定。具体的には別添2参照

- a) 急性影響評価では、より暴露量が大きい条件、すなわち、多く作業する農業者を対象とし、すべての作物について、都道府県への調査結果（別添2, 表1）の75%タイル値を指標に設定する。
- b) 反復影響評価では、
 - a. 防除業者や請負で防除する共同防除組織により、期間中毎日防除が行われる作物については、平均的な1日作業面積（都道府県への調査結果（別添2, 表1）の50%タイル値）で算定。
 - b. 農家自らが所有する農地に個人で散布することが想定される作物については、経営面積や期間中の作業頻度も考慮した1日平均作業面積を設定（別添2, 表2）。

C) 経皮吸収率および防護装備による防護率のデフォルト値

- a) 経皮吸収率のデフォルト値は以下の通りとする（別添3参照）。
 - a. 液体製剤（有機溶剤ベース）：製剤（原液）25%、希釈液70%
 - b. 液体製剤（水ベース）：製剤（原液）10%、希釈液50%
 - c. 固体製剤：製剤（原末）10%、希釈液50%
 - 経皮吸収試験のデータがない場合でも、経口吸収率が上記のデフォルト値よりも小さい場合には、その値を経皮吸収率として利用可能。
 - 有効成分の分子量が500超であり、オクタノール/水分配係数（Log Pow）が-1未満または4超に該当する場合、農薬製剤、希釈液ともに経皮吸収率は10%とする。
- b) 日本で使用される防護装備について、その防護率（透過率）は、別添4の通りとする。

D) より高次の評価に利用できるデータがあれば、予測式のデフォルト値に代えて評価に活用できる。

a) 経皮吸収試験の実施と評価法（別添3を参照）

OECD 試験ガイドライン TG427 及び TG428 に従って実施した経皮吸収試験が提出されれば、その試験結果に基づいて経皮吸収率を推定し評価に活用する。

海外で実施されたデータを評価に活用できるよう、経皮吸収試験の実施やデータの解釈は、最新の国際的なガイドラインやガイダンスに従う。ただし、国内では新たな試験要求であることを考慮し、海外で実施されたデータを評価に最大限活用できるよう、当面、異なる製剤データの読み替えは柔軟に認める。

② 実際の測定結果の活用

予測式は、どの農薬の評価にも使用できるようにするため、安全のため過小な推定をしないのが一般的である。対象の農薬について、実際に使用者の暴露試験が実施さ

れ、登録を取得する作物・使用方法での暴露量が推定できる場合には、その結果を評価に利用できることとする。なお、試験実施にあたっては、「農薬の登録申請において提出すべき資料について」（30 消安第 6278 号農林水産消費・安全局通知）別添「圃場における農薬使用者暴露」にしたがう。

5. 登録の判断への活用

- (1) 反復影響、急性影響ともに、4（2）によって推定された農薬使用者の暴露量が、4（1）で設定した毒性指標を超えない場合には登録。
- (2) 評価結果に応じて、使用量を低減する、または、農薬用マスク、不浸透性素材の手袋、作業衣等の防護装備を装着する、ことにより、暴露量を軽減でき、暴露許容量より暴露量が低くなることが確認できる場合には、使用量の見直しや防護装備の装着を義務づけた上で登録。
- (3) 上記リスク評価と合わせて、その農薬が、特に急性毒性が強い、眼や皮膚に刺激性がある、感作性があると認められる場合は、使用上の注意事項を付して登録（別添 5 を参照）。

6. 参考文献

1. Organization for Economic Co-operation and Development, 1997, Series on Testing and Assessment No.9 Guidance Document for the Conduct of Studies of Occupational Exposure to Pesticides During Agricultural Application, OECD/GD(97)148
2. European Food Safety Authority, 2014, Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products, EFSA Journal 2014;12(10):3874
3. European Food Safety Authority, Parma, Italy, 2010, Scientific Opinion on Preparation of a Guidance Document on Pesticide Exposure Assessment for Workers, Operators, Bystanders and Residents, EFSA Journal 2010;8(2):1501
4. U.S. Environmental Protection Agency Office Of Pesticide Programs Health Effects Division, Health Canada Pest Management Regulatory Agency, California Environmental Protection Agency California Department of Pesticide Regulation Worker Health and Safety Branch, 2007. Review Of Worker Exposure Assessment Methods
5. European Commission Health and Consumer Protection Directorate General, 2006, Guidance for the Setting and Application of Acceptable Operator Exposure Levels(AOELs), SANCO 7531 –rev.10
6. European Commission Directorate-General for Health and Food Safety, 2017, Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products, SANTE-10832-2015 rev.1.7
7. European Food Safety Authority (EFSA), Harrie Buist, Peter Craig, Ian Dewhurst, Susanne Hougaard Bennekou, Carsten Kneuer, Kyriaki Machera, Christina Pieper, Daniele Court Marques, Gilles Guillot, Federica Ruffo and Arianna Chiusolo, 2017, Guidance on dermal absorption, EFSA Journal 2017;15(6):4873

8. Organization for Economic Co-operation and Development, 2011, Series on Testing and Assessment No.156 Guidance notes on dermal absorption, ENV/JM/MONO(2011)36
9. Organization for Economic Co-operation and Development, 2004, OECD Guideline for the testing of chemicals Skin Absorption: *in vivo* Method, OECD/OCDE 427
10. Organization for Economic Co-operation and Development, 2004, OECD Guideline for the testing of chemicals Skin Absorption: *in vitro* Method, OECD/OCDE 428
11. Organization for Economic Co-operation and Development, 2004, Series on Testing and Assessment No.28 Guidance Document for the conduct of skin absorption studies

農薬使用者の暴露評価に用いる暴露許容量設定における基本的考え方

1. はじめに

本資料は、評価者が農薬使用者の反復暴露評価を行う際の農薬使用者暴露許容量（AOEL）及び急性暴露評価を行う際の急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）を設定するに当たっての基本的考え方を示すことを目的としている。作成にあたり、評価の枠組みが共通している現行の EU における評価手法※を参考とした。

なお、この資料は、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要があると認めるときは本資料を見直すこととする。

※) Draft GUIDANCE FOR THE SETTING AND APPLICATION OF ACCEPTABLE OPERATOR EXPOSURE LEVELS(AOELs)(SANCO 7531 - rev.10)

Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products (EC SANTE-10832-2015 rev.1.7, 27 January 2017)

2. 定義、用語解説

(1) 農薬使用者暴露許容量（AOEL：acceptable operator exposure level）

食品以外から農薬に暴露した場合の健康影響を評価する指標。

ヒトが農薬散布作業等により農薬に暴露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの上限値。体重当たりの量として設定。

(2) 急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL：Acute Acceptable Operator Exposure Level）

食品以外から農薬に暴露した場合の健康影響を評価する指標。

ヒトが農薬散布作業等により 24 時間又はそれより短い時間農薬に暴露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの上限値。体重当たりの量として設定。

(3) 急性参照用量（ARfD：acute reference dose）

ヒトがある物質を 24時間又はそれより短い時間経口摂取した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量。

(4) 農薬使用者

農薬の散布や散布液調製等、農薬の使用に関連する作業に関わる者。

3. AOEL の評価

(1) 設定に当たっての基本方針

- ① 原則として、個々の農薬の剤型、使用方法等から農薬使用者の暴露評価が必要な（農薬使用者が暴露する可能性がある場合）農薬に対して AOEL の設定を行う。なお、ADI の設定が不要であると認められる場合は、AOEL の設定は不要である。
- ② AOEL を設定しなかった場合は、その理由を明確にする。
- ③ *in vivo* 試験で、遺伝毒性又は発がん性が認められた場合は、機序に基づく閾値が立証されない限り、AOEL を設定することはできない。

- ④ 可能性のある全ての有害作用（例えば、遺伝毒性、発がん性、催奇形性、繁殖毒性、神経毒性、免疫毒性、内分泌への影響など）について、これらの作用に対するヒトへの外挿性や作用機序も含めて考慮する。
- ⑤ 通常、AOEL は経口投与の短期毒性試験に基づき設定する。ただし、経皮又は吸入毒性試験において、経路特異的な作用が認められた場合や農薬の使用パターン（使用方法、使用期間）によってはその他の試験を用いることが適切な場合がある。
- ⑥ 経皮又は吸入毒性試験から AOEL を設定する場合には、皮膚刺激等の局所作用ではなく、全身作用における NOAEL を根拠とする。
- ⑦ 慢性毒性試験においてのみ認められた作用が、短期暴露においても起こる可能性があるとし唆される場合、AOEL 設定においてこれらの作用に対する長期毒性試験の NOAEL を考慮する。
- ⑧ AOEL は体内用量で表すため、特に NOAEL での吸収用量が投与量に比べて有意に低い場合は、動物代謝試験から得られる吸収率を用いて体外用量である NOAEL（投与量）を体内用量に変換する。
- ⑨ 安全係数について、種差・個体差及び追加の係数については ADI 及び ARfD と同様に考える。
- ⑩ 通常、AOEL の設定に必要な試験は動物を用いて実施されるが、科学的に妥当で倫理上問題のないヒトのデータが得られており、動物よりヒトの感受性が高く、より低い値の AOEL が示唆される場合はヒトのデータを重視する。

(2) AOEL の評価に用いる資料

AOEL 設定に使用する資料は「農薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）に基づく毒性試験成績等とする。

また、食品安全委員会の評価書、環境省の非食用農作物専用農薬安全性評価検討会の評価書、海外の評価書等から、毒性試験等に係る知見を収集し、当該知見が利用可能と判断される場合は、当該資料を利用することができる。

(3) AOEL の設定方法

① 投与経路及び投与期間の選定

使用方法及び経路特異的な差を考慮し、AOEL の設定に適切な投与経路及び投与期間の試験を選定する。

各投与経路に基づく AOEL の具体的な方法は以下のとおりとする。

(ア) 経口毒性試験に基づく NOAEL の利用

- A) 農薬使用者への暴露は一年のうち一定期間であると想定されるため、AOEL は通常、短期経口毒性試験（たとえば、90 日間反復毒性試験）（別表参照）から得た（最小）NOAEL に基づくものとする。
- B) 特定のエンドポイント（例、神経毒性、繁殖毒性又は発達毒性）に感受性が高い場合、その NOAEL を考慮し、設定する AOEL が十分なマージンがとれているかの確認を行う。

- C) ある作用が慢性毒性試験においてのみ現れるが、短期暴露においても起こる可能性があるとする場合、これらの作用に対する長期毒性試験の NOAEL を考慮する。
- (イ) NOAEL での体内吸収量が投与量に比べて有意に低い（80%未満）場合は、動物代謝試験から得られる吸収率で補正を行う。吸収率は NOAEL に近い投与量から得られた吸収率を選択することとする。
- (ウ) 経皮毒性試験に基づく NOAEL の利用
- A) 経口毒性試験と経皮毒性試験の結果が異なる、あるいは動物代謝試験又はメカニズム試験の結果から、毒性作用の種類及び程度が異なると推測される等、経口経路からの外挿が不適な場合は、経皮毒性試験を AOEL 設定根拠として検討する。
- B) 経皮毒性試験から得られる NOAEL を体内用量に変換するには、原体を用いた経皮吸収試験 (*in vivo, in vitro* 試験) 又は経皮投与の動物代謝試験が必要である。これらの試験成績から得られる皮膚吸収データ（経皮吸収率）で補正を行う。吸収率は NOAEL に近い投与量から得られた吸収率を選択することとする。
- C) AOEL の設定に用いる経皮毒性試験の NOAEL は局所作用ではなく全身作用に基づくものとする。
- (エ) 吸入毒性試験に基づく NOAEL の利用
- A) 経口毒性試験と吸入毒性試験の結果が異なる、あるいは代謝試験又はメカニズム試験の結果から、毒性作用の種類及び程度が異なると推測される等、経口経路からの外挿が不適な場合、または気体物質である場合は、吸入毒性試験を AOEL 設定根拠として検討する。
- B) AOEL の設定に用いる吸入毒性試験は、皮膚吸収及び毛繕い後の摂取による交絡作用を防ぐため、鼻部投与を用いる。
- C) AOEL の設定に用いる吸入毒性試験の NOAEL は局所作用ではなく全身作用に基づくものとする。
- D) 吸入毒性試験の NOAEC (mg/L) を体内用量である NOAEL (mg/kg 体重/日) に変換するには、被験動物種の呼吸量、その試験における一日当たりの吸入暴露時間、呼吸からの吸収率を考慮する必要がある。吸収率は 100%とする。一日当たりの吸入暴露を 6 時間とした場合のラットを用いた試験結果から体内 NOAEL を算出するには、以下の算出式を用いる。暴露期間が 1 週間当たり 5 日間である場合は、5/7 (日) をかけて補正する。
- $$\begin{aligned} \text{体内 NOAEL (mg/kg 体重/日)} \\ &= \text{NOAEC (mg/L)} \\ &\quad \times 45 \text{ L/kg 体重/時 (1 時間当たりのラット呼吸量)} \\ &\quad \times 6 \text{ 時間 (一日当たりの吸入暴露時間)} \\ &\quad \times 1 \text{ (吸収率の規定値 : 100\%)} \end{aligned}$$

- ② AOEL 設定根拠及び AOEL 設定根拠試験の選定
選定した試験の中から最も低い NOAEL または LOAEL を AOEL の根拠とし、当該エンドポイントが認められた試験を AOEL 設定根拠試験とする。
- ③ 体内用量への変換
体外用量である NOAEL を暴露経路に応じた吸収率を用いて体内用量に変換する。
- ④ 安全係数
安全係数は種差と個体差を考慮し、100（種差 10、個体差 10）を基本とする。ただし、安全係数については以下のとおり認められた毒性の性質や利用可能な試験データなどを踏まえて剤ごとに検討する。
 - (ア) ヒトの試験データを用いる場合、種差を考慮する必要はなく、個体差を考慮して、調査集団数等から安全係数1～10 を用いる。
 - (イ) 情報が不十分な場合、エンドポイントがヒトに外挿可能であり、極めて重篤と判断される場合等においては、それぞれの要因に対して追加の安全係数1～10 を用いる。
 - (ウ) 最小毒性量を根拠にAOELを設定する場合、原則として追加の安全係数を10 とする。ただし、最小毒性量が他の試験で認められた同じエンドポイントに対する無毒性量と近い場合には、追加の安全係数を3 とする。

4. AAOEL の評価

(1) 設定に当たっての基本方針

- ① 原則として、個々の農薬の剤型、使用方法等から農薬使用者の急性暴露評価が必要な（農薬使用者が暴露する可能性がある場合）農薬に対して AAOEL の設定を行う。なお、ARfD の設定が不要であると認められる場合は、AAOEL の設定は不要である。
- ② 通常、AAOEL は経口投与の毒性試験に基づき設定する。ただし、経皮又は吸入毒性試験において、経路特異的な作用が認められた場合や農薬の使用パターン（使用方法、使用期間）によってはその他の試験を用いることが適切な場合がある。
- ③ 経皮又は吸入毒性試験から AAOEL を設定する場合には、皮膚刺激等の局所作用ではなく、全身作用における NOAEL を根拠とする。
- ④ AAOEL は体内用量で表すため、特に NOAEL での吸収用量が投与量に比べて有意に低い場合は、動物代謝試験から得られる吸収率を用いて体外用量である NOAEL（投与量）を体内用量に変換する。
- ⑤ 安全係数について、種差・個体差及び追加の係数については ADI 及び ARfD と同様に考える。

(2) AAOEL の評価に用いる資料

AAOEL 設定に使用する資料は「農薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産消費・安全局長通知）に基づく毒性試験成績等とする。

また、食品安全委員会の評価書、環境省の非食用農作物専用農薬安全性評価検討会の評価書、海外の評価書等から、毒性試験等に係る知見を収集し、当該知見が利用可能と判断される場合は、当該資料を利用することができる。

(3) AAOEL の設定方法

AAOEL の設定方法は、原則 AOEL と同様である。ただし、根拠とする試験及び NOAEL は急性暴露に関係のある試験及びエンドポイントを選定する。試験及びエンドポイントの選定においては「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方（平成 26 年 2 月 14 日農薬専門調査会決定）」に基づき実施する。

別表 通常 AOEL の設定で検討される毒性試験、投与期間及び主な観察項目

試験の種類	動物種	経路	投与詳細	観察及び検査項目
急性神経毒性試験	ラット	強制経口投与	単回	一般状態の観察、体重及び摂餌量、詳細な状態の観察、機能検査、病理学的検査
90 日間反復経口投与毒性試験	ラット イヌ	混餌又は 飲水投与	90 日間以上	一般状態の観察、体重及び摂餌量、詳細な状態の観察、機能検査、血液検査、眼科学的検査、病理学的検査
反復経口投与神経毒性試験	ラット	混餌又は 飲水投与	90 日間又は 1 年間	一般状態の観察、体重及び摂餌量、詳細な状態の観察、機能検査、眼科学的検査、病理組織学的検査
繁殖毒性試験	ラット	混餌又は 飲水投与	交配するまで 10 週間以上 投与後、雄は 交配終了ま で、雌は F1 離乳まで。	親動物：一般状態、体重及び摂餌量、性成熟の観察、発情周期、妊娠・出産及び哺育、精子検査、病理学的検査 児動物：産児数、死産児数、外表異常の有無、性、体重、肛門・生殖結節間距離、生存率、一般状態
発生毒性試験	ラット ウサギ	強制経口 投与	少なくとも着床から分娩予定日の先々日まで	母動物：一般状態の観察、剖検 胎児：胚死亡、胎児死亡、生存胎児数、体重、外表異常、骨格異常、内臓異常

1 日作業面積の設定

1. 予測式における1日作業面積の考え方について

- (1) 農薬を1日で散布する面積（1日作業面積）は、その農薬を使用する作物とその栽培規模、により異なるため、登録を取得する使用方法で作物ごとに推定する必要がある。
- (2) 1日作業面積は、日本の栽培実態や防除実態を考慮し、急性影響評価および反復影響評価について、主要な作物ごとに全国調査した結果を基に以下のように設定する。
 - ① 急性影響評価では、より暴露量が大きい条件、すなわち、多く作業する農業者を対象とし、すべての作物について、都道府県への調査結果の75%タイル値を指標に設定する。
 - ② 反復影響評価では、
 - (ア) 防除業者や共同防除組織により、期間中毎日防除が行われる作物については、都道府県への調査結果の50%タイル値で算定する。
 - (イ) 農家自らが所有する農地に個人で散布することが想定される作物については、経営面積や期間中の作業頻度も考慮した1日平均作業面積を設定する。
- (3) 今後、データの蓄積や更新、単位暴露量の見直し等があれば、必要に応じ、1日作業面積の見直しを行う

2. 1日作業面積

- (1) 予測式の単位暴露量を策定した作物と散布方法の組み合わせについて、それぞれ、「農薬散布する日にどの程度の面積に散布するか」を全国47都道府県に調査した結果（表1）を1日作業面積のデフォルト値（1日標準作業面積）の設定に活用する。
- (2) 1. (2) ② (ア) の作物は、現時点では、芝と樹木類とする。
- (3) 上記以外の1. (2) ② (イ) 農家自らが所有する農地に個人で散布することが想定される作物については、使用方法に当該農薬有効成分を含む農薬の最大使用回数を定める場合には、1日標準作業面積（デフォルト値）を、以下のように、経営面積や期間中の作業頻度を考慮して「1日平均作業面積」に補正する。
 - ① その農薬を、1シーズンに最大使用回数で、その所有する農地面積（経営面積）を散布すると仮定し、それらを掛け合わせた値を1シーズンの日数で除したものを「1日平均作業面積」とする。
 - ② 「1日平均作業面積」は作物群単位で設定することにより、より実態を反映した精緻な評価を行う。
 - ③ 「1日平均作業面積」の決定のための因子である「経営面積」は、農林業センサスでの全国調査結果を活用する。

- (ア) 1回の散布に複数日かかる大規模な専業農家もカバーできるように、作物群ごとに、全国農家の経営面積の95%タイル値を予測式での暴露量計算に採用。
- (イ) ただし、手散布と機械散布の両方について暴露量調査結果がある野菜(平面)、果樹(立体)および棚果樹については、機械散布と手散布でそれぞれその想定される面積に応じて暴露量を推定することが可能と判断し、機械散布の場合は95%タイル値、手散布の場合は75%タイル値、を採用。
- ④ 1シーズンの日数についても、過小評価とにならないよう播種から収穫までの期間が主要作物の中で最短となる葉菜類の日数(30日)を採用。
- ⑤ それぞれの作物群の1日平均作業面積の算出にあたり活用したセンサスの調査作物は表2のとおり。
- (4) 1シーズンの最大使用回数が多い農薬について、算出した「1日平均作業面積」が「1日標準作業面積」を超える場合には、1.(2)②(ア)と同様、「1日標準作業面積」を毎日防除作業すると想定することで農薬使用者の安全を担保する。

(参考) 1日標準作業面積と1日平均作業面積の例

	作物	使用回数 (回)	1日標準 作業面積 (a) *	1日平均 作業面積 (a) **
農薬 A	芝	5	40	—
	きゅうり	3	15	6
	なし(手散布)	5	30	12
	なし(機械散布)	5	50	27

$$\left[\frac{60a \times 3 \text{ 回}}{30 \text{ 日}} \right]$$

$$\left[\frac{70a \times 5 \text{ 回}}{30 \text{ 日}} \right]$$

$$\left[\frac{160a \times 5 \text{ 回}}{30 \text{ 日}} \right]$$

*表1 50%タイル値、**表2より計算

表 1. 都道府県への調査結果（農薬散布についての 1 日標準作業面積*）

		50%ile	75%ile
水稲	手散布	100	200
	育苗箱	140 箱	240 箱
野菜（立体）	手散布	15	20
野菜（平面）	手散布	20	30
	機械散布	55	100
果樹（立体）	手散布	30	50
	機械散布	50	100
果樹（棚）	手散布	30	30
	機械散布	50	100
芝	手散布	40	100

* 単位は育苗箱をのぞき、a（アール）

表 2. 1 日平均作業面積の算出に活用する農林業センサス*1の全国調査結果

作物群		農業経営体当たりの 作付面積(a)		
		75%ile	95%ile	
穀類	稲	120	460	
	麦類	640	1800	
	その他	50	370	
野菜	いも類	40	560	
	鱗茎野菜	6	80	
	豆類	大豆、小豆	110	720
		その他	28	330
	うり科果菜類	10	60	
	なす科果菜類	5	31	
	葉菜類	15	100	
	根菜類	5	100	
	あぶらな属野菜 (葉菜類、根菜類以外)	5	82	
	その他	39	200	
果樹	かんきつ類	75	200	
	仁果類	なし以外	98	230
		なし	70	160
	核果類	40	94	
	ベリー類等の小粒果実類	50	120	
その他	26	72		

*1 2015 年農林業センサス（平成 27 年 2 月 1 日現在）<http://www.maff.go.jp/j/tokei/census/afc/index.htm>

経皮吸収率の評価に関する指針

1. はじめに

本指針は、農薬使用者のリスク評価に必要な経皮吸収率の推定、及び、試験結果がない場合のデフォルト値の選定、他の製剤で実施した経皮吸収試験の結果を利用して経皮吸収率を推定する際の基準を示したものである。作成にあたり、評価の枠組みが確立している欧州および OECD のガイダンス文書を参考とした。

なお、本指針は、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を勘案し、必要があると認めるときは本指針を見直すこととする。

2. 経皮吸収率とは

経皮吸収試験における経皮吸収率とは、被験物質が皮膚を通過し、全身循環に到達した量の割合を示す。農薬使用者のリスク評価の際に体表面暴露量から体内摂取量に換算する際に用いられる。

経皮吸収率を求める試験としては、*in vivo* 経皮吸収試験法 (OECD TG427) 及び *in vitro* 経皮吸収試験法 (OECD TG428) がある。通常、経皮吸収率は、製剤ごとに実施した経皮吸収試験で得られた結果に基づき推定するが、対象となる製剤で実施した試験結果がない場合には、適切なデフォルト値を選定する、あるいは同一有効成分の類似製剤で実施した経皮吸収試験結果から推定することができる。

3. 経皮吸収試験の試験法と評価

経皮吸収試験の試験法と評価は、以下の試験ガイドライン及びガイダンス文書に基づくものとする。

【試験ガイドライン】

- ・ *In vivo* 経皮吸収試験法 (OECD TG427)
- ・ *In vitro* 経皮吸収試験法 (OECD TG428)

【ガイダンス文書】

- ・ Guidance notes on dermal absorption (OECD series on Testing and Assessment No.156, 2011)
- ・ Guidance on dermal absorption (EFSA Journal ,2017;15(6):4873)

4. 経皮吸収率の評価

経皮吸収率の評価は、前項のとおりテストガイドライン及びガイダンス文書に基づくが、ガイダンス文書間で異なる評価方法については EFSA のガイダンス文書に基づき以下のとおりとする。

(1) 試験の優先度

ヒトを用いた *in vitro* 試験、ラットを用いた *in vitro/in vivo* 試験の3種類の試験成績のうち、利用できる試験成績が2種類以上ある場合、ヒトの経皮吸収率を推

定するのが目的であること、動物愛護の観点及びラットはヒトより吸収率が高いことを考慮し、採用する試験の優先度は以下のとおりである。また、新たに試験を実施する場合の優先度も同様である。

[優先度]

ヒト *in vitro* 試験 > ラット *in vitro* 試験 > ラット *in vivo* 試験

(2) 複数の試験からの経皮吸収率の推定 (トリプルパック)

ヒトを用いた *in vitro* 試験、ラットを用いた *in vitro/in vivo* 試験の3種類の試験成績が利用できる場合は、ラットとヒトにおける吸収率の差を考慮し、以下の式を用いて経皮吸収率を推定する。

$$in\ vivo\ ヒト = in\ vivo\ ラット \times in\ vitro\ ヒト / in\ vitro\ ラット$$

(3) 経皮吸収率の推定

① 経皮吸収量は、角質層を含む皮膚中の被験物質量と体内吸収量を合算して算出する。*in vitro* 試験の場合はレセプター液への被験物質の移行量を体内吸収量とする。経皮吸収率は、投与量に対する経皮吸収量の比率 (%) として求める。

② 試験の回収率

(ア) 原則、95~105%の回収率が得られていること。有効数字は、原則として小数点第一位を四捨五入し整数で表記する。

(イ) 全ての試料の回収率が95%未満の場合

A) 吸収率が5%未満の場合は、未回収率を吸収率に加算する。

B) 吸収率が5%以上の場合は、吸収量を総回収量として、吸収率を回収率で補正する。

例：吸収率が10%で回収率が70%の場合、

$$\text{回収率で補正した吸収率は } 14\% \text{ となる。 } 10 \times 100 / 70 = 14\%$$

(ウ) 一部の試料の回収率が95%未満の場合

適切な回収率が得られた試料と回収率の低かった試料の試験結果を比較し、回収できなかった被験物質が吸収されたか否かを検証する。

回収できなかった被験物質が吸収されたと判断する場合は

A) 吸収率が5%未満の場合は、未回収率を吸収率に加算する。

B) 吸収率が5%以上の場合は、吸収量を総回収量として、吸収率を回収率で補正する。

例：吸収率が10%で回収率が70%の場合、回収率で補正した吸収率は14%となる。 $10 \times 100 / 70 = 14\%$

吸収されなかったと判断する場合は吸収率の再計算は行わない。

何れか判断できない場合は、適切な回収率が得られたサンプルのみを用いて経皮吸収率を推定する。

③ サンプル間の変動

試験動物間又は皮膚試料間の変動を考慮し、サンプル数（試験動物数又は皮膚試料数）に応じた係数を乗じた標準偏差を吸収率（平均値）に加算して算出する。

経皮吸収率＝各試料の吸収率の平均＋標準偏差×係数

使用する係数は下表のとおりである。

サンプル数	係数	サンプル数	係数
4	1.6	11	0.67
5	1.2	12	0.64
6	1.0	13	0.60
7	0.92	14	0.58
8	0.84	15	0.55
9	0.77	16	0.53
10	0.72		

④ 角質層中残留量（テープストリップ）

(ア) テープストリップに付着する被験物質の扱いについては試験の種類 (*in vivo*, *in vitro*) や被験物質の吸収率を考慮し、以下のとおりとする。

(イ) *in vitro* 試験

- A) テープストリップのうち 2 番目までのテープストリップ由来の被験物質を吸収量から除外して吸収率を算出する場合は以下のとおり
- ・ 試料採取期間の半分の期間内におけるレセプター液への透過率(t0.5)が 75%未満
 - ・ 試料採取期間が 24 時間未満
 - ・ 試料採取期間の半分の期間におけるレセプター液への透過率が不明
- B) 上記の場合であっても、テープストリップを一括して分析した場合は 2 番目までのテープストリップ由来の被験物質を吸収量から除外しない。
- C) 全てのテープストリップ由来の被験物質を吸収量から除外して吸収率を算出する場合は以下のとおり。
- ・ 試料採取期間が 24 時間の場合であって試料採取期間の半分の期間（12 時間）内におけるレセプター液への透過率(t0.5)が 75%以上。
- D) 試料採取期間の半分の期間におけるレセプター液への透過率 (t0.5) は以下の式を用いて算出する。
- E) 試料採取期間が 24 時間の場合

$$t_{0.5} = 100\% \times \sum_{i=1}^n \frac{RF_{12i}}{RF_{24i}} \times \frac{1}{n} \quad n = \text{number of valid replicates}$$

RF12(amounts recovered in receptor fluid at 12 h): 被験物質処理から 12 時間後に採取したレセプター液中の被験物質質量

RF24(amounts recovered in receptor fluid at 24 h): 被験物質処理から 24 時間後に採取したレセプター液中の被験物質質量

吸収率の算出に当たっては、以下のサイトで公表されている計算シートが利用可能である。

Dermal absorption: refined BfR template for in vitro calculations

- Template for dermal absorption in vitro calculations_v2
- Template for dermal absorption in vitro calculations_example_v2

<https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/171207-0>

(ウ) *in vivo* 試験

- A) テープストリップのうち2番目までのテープストリップ由来の被験物質を吸収量から除外して吸収率を算出する場合は以下のとおり。
- 試料採取期間の半分の期間内における吸収率が75%未満
 - 試料採取期間が24時間未満
- B) 上記の場合であっても、テープストリップを一括して分析した場合は2番目までのテープストリップ由来の被験物質を吸収量から除外しない。
- C) 全てのテープストリップ由来の被験物質を吸収量から除外して吸収率を算出する場合は以下のとおり。
- 試料採取期間が24時間の場合であって試料採取期間の半分の期間内における吸収率が75%以上の場合

⑤ 有効桁数

最終的な経皮吸収率の有効数字は2桁以内とする。

5. 経皮吸収試験を実施しない場合の経皮吸収率の設定方法

(1) デフォルト値の利用

農薬使用者の暴露評価に用いる経皮吸収率は、対象となる農薬の剤型や特性に応じて以下のデフォルト値を用いることができる。

① 剤型によるデフォルト値

剤型による経皮吸収率のデフォルト値は下表のとおりである。なお、「その他製剤」とは液体製剤（有機溶剤ベース）、液体製剤（水ベース）及び固体製剤以外の製剤を示す。

製剤の種類※	製剤の状態	デフォルト値
液体製剤（有機溶剤ベース） その他製剤	製剤	25 %
	希釈液	70 %
液体製剤（水ベース） 固体製剤	製剤	10 %
	希釈液	50 %

※：製剤の種類についての詳細は別添参照。

② 経口吸収率の利用

剤型によるデフォルト値よりも、対象となる農薬の動物代謝試験の結果から算出される経口吸収率が低い値を示す場合は、経口吸収率を経皮吸収率に利用することができる。

③ 物理化学的性状によるデフォルト値

有効成分の分子量が500超であり、かつlog Powが-1未満又は4超に該当する場合、当該有効成分を含む製剤及び希釈液の経皮吸収率は、10%を適用することができる。

(2) 同一の有効成分を含む製剤で実施した経皮吸収試験の利用

① 同一の製剤間での経皮吸収試験の利用（希釈倍数を変更する場合の経皮吸収試験の利用方法）

(ア) 申請する希釈倍数が、試験した希釈倍数より大きい（低濃度）場合

経皮吸収試験成績の結果（製剤及び希釈液）から、線形外挿法により以下の式を用いて経皮吸収率を補正した値を利用することができる。ただし、補正した値が剤型によるデフォルト値を上回る場合は、デフォルト値を採用する。

また、希釈液のデータが複数ある場合は希釈液のデータを活用した外挿をすることができる。

2点の経皮吸収データ (x_0, y_0) (x_1, y_1) があり、 x 倍希釈液の経皮吸収率 $y\%$ を以下の式を用いて算出

$$y = y_0 + (x - x_0) \frac{y_1 - y_0}{x_1 - x_0} = \frac{y_0(x_1 - x) + y_1(x - x_0)}{x_1 - x_0}$$

例1：（最高濃度）製剤の経皮吸収率 1%
（最低濃度）1,000倍希釈液の経皮吸収率 6%
2,000倍希釈液の経皮吸収率 →11%
→11%を採用

例2：（最高濃度）製剤の経皮吸収率 10%
（最低濃度）2,000倍希釈液の経皮吸収率 40%
5,000倍希釈液の経皮吸収率 →85%
→デフォルト値70%を採用

例3：（最高濃度）1,000倍希釈液の経皮吸収率 10%
（最低濃度）2,000倍希釈液の経皮吸収率 12%
3,000倍希釈液の経皮吸収率 →14%
→14%を採用

(イ) 申請する希釈倍数が、試験した製剤の希釈倍数より小さい（高濃度）場合
経皮吸収試験の結果（製剤、希釈液）のうち経皮吸収率が最も高い値を採用する。

例4：（最高濃度）製剤の経皮吸収率 5%
（最低濃度）3,000倍希釈液の経皮吸収率 7%
2,000倍希釈液の経皮吸収率は7%を採用

② 同一の有効成分を含む異なる製剤で実施した経皮吸収試験の利用

異なる製剤で実施した経皮吸収試験を利用する際の利用基準は以下の考え方に従う。

- 異なる剤型間のうち、剤型によるデフォルト値が同じ剤型間では経皮吸収率が同等と判断し、異なる製剤で実施したデータの利用を認める。製剤及び希釈液中の有効成分含有量が異なる場合の外挿法は(2)①にしたがう。

- 異なる剤型間においては、剤型によるデフォルト値より経皮吸収率は液体製剤（有機溶剤ベース）、液体製剤（水ベース）及び固体製剤の順に低くなると考えられるため、経皮吸収率が高い剤型から低い剤型への代替が可能。
- ただし、新製剤において、皮膚刺激性および皮膚感作性が、データを引用する既製剤と同等あるいはより低くなることが本ルールを適用する前提条件。具体的には、
 - ・新製剤を用いた皮膚刺激性試験において、投与初期（投与 24 時間以内）の皮膚刺激性（Draize 評点）が、データを引用する既製剤の皮膚刺激性と同等（GHS 区分が同一）又はそれ以下であること
 - ・新製剤を用いた皮膚感作性試験において、データを引用する既製剤の陽性率と同等（GHS 区分が同一）又はそれ以下であること

登録する製剤	試験した製剤
液体製剤 （有機溶剤ベース） 液体製剤（水ベース） 固体製剤	液体製剤 （有機溶剤ベース）
液体製剤（水ベース） 固体製剤	液体製剤（水ベース） 固体製剤

別添

「Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides (FAO/WHO, 2016)」に基づく製剤の種類及び国内での剤型分類

1. 液体製剤（有機溶媒ベース）

剤型コード	剤型コードについての説明		剤型の詳細説明	国内での剤型分類（種類名）	分類の判断基準
EC	Emulsifiable concentrate	（高濃度）乳剤	水に希釈後、エマルジョンとして使用する均質な液体製剤	乳剤	—
DC	Dispersible concentrate	（高濃度）水和剤	水に希釈後、固体が分散している状態で使用される均質な液体の製剤	水和剤	補助成分に有機溶媒を使用している水和剤
EW	Emulsion, oil in water	乳濁製剤	農薬が水相中で微細な小球体として有機相中に分散している、不均質な溶液からなる液体製剤	乳剤	—
SE	Suspo-emulsion	SC+EW 剤	水相中に、有効成分が固体の微粒子及び微細な小球体の形で、安定的に分散している液体製剤	水和剤	補助成分に有機溶媒を使用している水和剤
OL/OF	Oil-miscible liquids	油脂混合液体製剤	有機溶媒に希釈した後、均質な液体として使用する液体の製剤	油剤	—
OD	Oil-based suspension concentrate	油脂分散性水和剤	水と混和しない液体の中に、有効成分が安定な懸濁液になった製剤。使用前に水に希釈して使用する	油剤	—
ME	Microemulsion	マイクロエマルジョン製剤	そのまま又は水に希釈して使用する油及び水を含んだ液体で、乳白色の澄んだ製剤。希釈したマイクロエマルジョン又は一般的なエマルジョンの形をしている	液剤	補助成分に有機溶媒を使用している液剤

2. 液体製剤（水ベース）

剤型コード	剤型コードについての説明		剤型の詳細説明	国内での剤型分類（種類名）	分類の判断基準
SL	Soluble concentrate	（高濃度） 水溶液剤	水に希釈後、有効成分の水溶液として使用する澄んだ乳白色の液体製剤。水に不溶な補助成分を含む	液剤	補助成分に有機溶媒を使用していない液剤
SC	Suspension concentrate	（高濃度） 懸濁製剤	液体の中に有効成分が安定な懸濁液になっている製剤。使用前に水に希釈して使用する	水和剤	補助成分に有機溶媒を使用していない水和剤
—	—	—	—	複合肥料（液体）	—

3. 固体製剤

剤型コード	剤型コードについての説明		剤型の詳細説明	国内での剤型分類（種類名）	分類の判断基準
WP	Wettable powder	水和剤（粉末）	水に分散させ懸濁液として使用する粉状の製剤	水和剤	—
WG/WDG	Water-dispersible granules	顆粒水和剤	水に分散又は崩壊させて使用する顆粒製剤	水和剤	—
SG	Water-soluble granules	水溶性粒剤	水に溶解後、有効成分の水溶液として使用する顆粒の製剤	水溶液剤	—
SP	Water-soluble powder	水溶性粉剤	水に溶解後、有効成分の水溶液として使用する粉状製剤。	水溶液剤	—
DP	Dustable powder	粉剤	散粉するのに相応しい流動性を持つ粉末製剤	粉剤	—
GR	Granule	粒剤	使用に適した粒径範囲に規定した流動性を持つ固体製剤	粒剤	—
—	—	—	—	粉粒剤 複合肥料（固体） 粉末	—

4. その他製剤

上記に含まれない製剤
(マイクロカプセル剤等)

防護装備の装着による暴露低減率（防護装備の透過率）

防護装備	定義（参考）	暴露経路/ 防護部位	透過率
長ズボン・長袖の作業衣 （標準作業衣）	・布地で作製された長ズボン・長袖の上着からなる作業衣。	経皮暴露/身体*のみ	10%
不浸透性防除衣	・表面に付着した液体が裏面に浸透しない性質を有する布地で作製された長ズボン・長袖の上着からなる作業衣。 ・日本工業規格（JIS T8115 化学防護服）に適合した防除衣が望ましい。	経皮暴露/身体*のみ	5%
不浸透性防除衣 ＋フード	・表面に付着した液体が裏面に浸透しない性質を有する布地で作製された長ズボン・フード付きの長袖の上着からなる作業衣。 ・日本工業規格（JIS T8115 化学防護服）に適合した防除衣が望ましい。	経皮暴露/身体*のみ	5%
		経皮暴露/頭部のみ	50%
不浸透性防除衣 ＋フード ＋保護面	<不浸透性防除衣> ・表面に付着した液体が裏面に浸透しない性質を有する布地で作製された長ズボン・フード付きの長袖の上着からなる作業衣。 ・日本工業規格（JIS T8115 化学防護服）に適合した防除衣が望ましい。 <保護面> ・飛散する粉塵、薬液飛沫などに顔面がさらされないようにするための器具。防災面ともいう。頭部に直接かぶるタイプのもの、ヘルメットに取り付けるタイプのものをいう。	経皮暴露/身体*のみ	5%
		経皮暴露/頭部のみ	5%
不浸透性手袋	・表面に付着した液体が裏面に浸透しない性質を有する素材で作製された手袋。 ・日本工業規格（JIS T8116 化学防護手袋）に適合した手袋が望ましい。	経皮暴露/手のみ	液体 10% 固体 5%
農薬用マスク（DL1） 農薬用マスク（DS1） 防護マスク（RL1）	・不織布等の素材で作製された使い捨て式防じんマスク又はろ過剤を取替える方式の取替え直結式防じんマスク。	吸入暴露	25%

防護マスク (RS1)	<ul style="list-style-type: none"> ・労働安全衛生法（昭和 47 年法律第 57 号）で定める型式検定に合格し、防じんマスクの規格（昭和 63 年労働省告示第 19 号）に適合していること。 ・防じんマスクの性能に係る区分が DL1,DS1,RL1,RS1 の何れかに該当していること。 	経皮暴露/頭部のみ	80%
農薬用マスク (DL2) 農薬用マスク (DS2) 防護マスク (RL2) 防護マスク (RS2)	<ul style="list-style-type: none"> ・不織布等の素材で作製された使い捨て式防じんマスク又はろ過剤を取替える方式の取替え直結式防じんマスク。 ・労働安全衛生法（昭和 47 年法律第 57 号）で定める型式検定に合格し、防じんマスクの規格（昭和 63 年労働省告示第 19 号）に適合していること。 ・防じんマスクの性能に係る区分が DL2,DS2,RL2,RS2 の何れかに該当していること。 	吸入暴露	10%
		経皮暴露/頭部のみ	80%

* 身体：頭部、手を除く身体

**保護面とマスクによる経皮暴露の低減率は重複して評価しない

***標準作業衣と不浸透性防除衣の低減率は重複して評価しない

ハザードに基づく評価法

1 目的

本文書は、農薬の登録申請者から提出される農薬の急性毒性（急性経口、急性経皮、急性吸入）、皮膚刺激性、眼刺激性及び皮膚感作性のデータを基に、その毒性の強さに応じたハザード区分を割当て、割当てたハザード区分に応じた防護装備および使用上の注意事項を規定し、農薬の登録審査に利用することを目的とする。

なお、ハザード区分の種類及び分類基準を規定するにあたって国際調和の観点から「化学品の分類及び表示に関する世界調和システム（以下「GHS」という）」のハザード区分、分類基準（つなぎの原則、加算式、加成方式、代替法の導入）との調和に努めた。GHS に調和したハザード区分の分類基準を採用することは、人の安全を確保しつつ可能な限り動物実験の削減を図ることも意図している。

2 ハザード区分の設定

(1) ハザード区分の分類

ハザード区分は、GHS 第7版の第3.1章 急性毒性、第3.2章 皮膚腐食性/刺激性、第3.3章 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性、第3.4章 皮膚感作性に示された分類区分に準拠した表1のハザード区分を用いる。

なお、農薬原体の急性経口、経皮、吸入毒性及び皮膚感作性よりも農薬の急性経口、経皮、吸入毒性及び皮膚感作性のハザード区分が強い区分になる場合には、申請者に対し、その原因及び農薬使用者の安全に関する考察を求める。

表1. 急性毒性、刺激性及び感作性のハザード区分

評価項目		区分1	区分2	区分3	区分4	区分外
経口 LD ₅₀ (mg/kg 体重)		≤5	≤50	≤300	≤2000	>2000
経皮 LD ₅₀ (mg/kg 体重)		≤50	≤200	≤1000	≤2000	>2000
吸入 LC ₅₀	粉じん/ミスト (mg/L)	≤0.05	≤0.5	≤1.0	≤5	>5
	蒸気 (mg/L)	≤0.5	≤2.0	≤10	≤20	>20
	気体 (ppmV)	≤100	≤500	≤2500	≤20000	>20000
皮膚刺激性		皮膚腐食性	皮膚刺激性			刺激性なし
眼刺激性		眼に対する重篤な損傷性/眼への不可逆的作用	眼刺激性/眼に対する可逆的影響			刺激性なし
皮膚感作性		皮膚感作性物質				感作性なし

申請者から提出された各毒性試験成績の結果をハザード区分に分類する基準を以下の(2)～(5)に示す。

ただし、毒性データの提出を要しない合理的な理由があり、利用できる毒性データがない場合は、提出された理由の内容を評価し、必要に応じて分類する。

(2) 急性毒性データのハザード区分への分類方法

データの提出状況により、以下の①～②のいずれかによって分類する。①及び②のデータが両方とも提出されている場合は、①を評価に用いる。

① 申請された農薬の毒性データによる分類

申請された農薬の毒性試験成績が提出されている場合は、試験結果を評価し、表2に示した判定基準に従って区分1～4又は区分外に分類する。(GHS3.1.2)

表2. 急性経口・経皮・吸入毒性区分に関する判定基準

急性毒性*		区分1	区分2	区分3	区分4	区分外
経口 LD ₅₀ (mg/kg 体重)		≤5	≤50	≤300	≤2000	>2000
経皮 LD ₅₀ (mg/kg 体重)		≤50	≤200	≤1000	≤2000	>2000
吸入 LC ₅₀	粉じん/ミスト (mg/L)	≤0.05	≤0.5	≤1.0	≤5	>5
	蒸気 (mg/L)	≤0.5	≤2.0	≤10	≤20	>20
	気体 (ppmV)	≤100	≤500	≤2500	≤20000	>20000

*：急性毒性試験のうち、急性経口毒性は、OECD テストガイドライン 420、423、425 のいずれかに、急性経皮毒性は、OECD テストガイドライン 402 に、急性吸入毒性は、OECD テストガイドライン 403、433、436 のいずれかに準拠して試験が実施される必要がある。

② つなぎの原則又は加算式による分類

(ア) つなぎの原則

類似の農薬の急性毒性データが提出され、かつそのデータをもとに GHS の「つなぎの原則」によりハザード区分が報告されている場合は、その結果を評価して、区分1～4又は区分外に分類する。(GHS3.1.3.5)

(イ) 加算式

申請されている農薬に含まれる各成分の急性毒性データが提出され、かつそのデータをもとに GHS の「加算式」によりハザード区分が報告されている場合は、その結果を評価して、区分1～4又は区分外に分類する。(GHS3.1.3.6)

ただし、農薬中に急性毒性データがなく急性毒性区分が不明な一成分が1%を超えて含まれている場合は、加算式を用いて農薬の急性毒性区分を決定することはできない(ただし、急性毒性区分が明らかな成分だけで加算式を適用し、農薬が区分1に分類できる場合を除く。)

【加算式に用いる情報の信頼性について】

加算式に用いる農薬の各成分の急性毒性データを評価するにあたり、その質及び信頼性の観点から以下の点に留意すること。

A) 安全性データシート等で単に GHS 区分が示されているだけの情報では利用できない。

- B) 信頼性の高い政府機関等のデータベースや有害性評価書等からの情報は利用できる（ただしDの点に留意すること。）。
- C) データには、被験物質の識別、純度、試験系、投与方法、投与量、試験条件、観察期間、所見等が示されていることが望ましい。
- D) データが、処方する成分の製品自体のデータではない場合は、使用する製品との関連性を明らかにし、そのデータが当該成分の製品のデータの代わりに活用できるとする理由が必要。

(3) 皮膚刺激性データのハザード区分への分類方法

データの提出状況により、以下の①～③のいずれかによって分類する。①、②又は③のデータのいずれか2以上のデータが提出されている場合の評価の優先順位は、①>②>③とする。

① 申請された農薬の *in vivo* 皮膚刺激性データによる分類

申請された農薬の *in vivo* 皮膚刺激性試験成績が提出されている場合は、試験結果を評価し、表3に示した判定基準に従って区分1～2又は区分外に分類する。(GHS3.2.2)

表3. 皮膚区分に関する判定基準 (*in vivo*) (3匹での試験による)

区分	判定基準
区分1 (皮膚腐食性)	4時間以内の暴露で、少なくとも1匹の試験動物で、皮膚の組織を破壊、すなわち表皮を通して真皮に達する目に見える壊死（腐食反応）が見られる。
区分2 (皮膚刺激性)	(1) 試験動物3匹のうち少なくとも2匹で、パッチ除去後24、48および72時間（反応が遅発性の場合には皮膚反応発生後3日間連続しての評価結果）における紅斑/痂皮または浮腫の平均スコア*が2.3≤かつ≤4.0である。 または (2) 2匹以上の動物で、14日後まで炎症が残る（特に脱毛（限定領域内）、過角化症、過形成、落屑）。 または (3) 動物1匹で化学品暴露に関して明らかな陽性作用が見られる。

*: OECD テストガイドライン 404: 急性皮膚刺激性/腐食性試験法に準拠して試験が実施される必要がある。スコアは、OECD TG404 の表 皮膚反応の類別の評点を用いる。

② 申請された農薬の *in vitro* 皮膚刺激性データによる分類

申請された農薬の *in vitro* 皮膚刺激性データが提出されている場合は、以下の a)～c)の判定基準に従って、農薬の皮膚刺激性を区分1～2、区分外のいずれかに判定する。

- a) OECD テストガイドラインの *in vitro* 腐食性検出試験 (TG430、431、435) のいずれかに準拠した試験データが1以上提出され、少なくとも1つのデータが区分1の判定基準を満たす場合は区分1（腐食性）に分類。
- b) *in vitro* 腐食性検出試験 (TG430、431、435) で区分2以下（非腐食性）かつ *in vitro* 刺激性検出試験 (TG439) で区分2以上（刺激性以上）と判定された場合は、区分2（刺激性）に分類。

- c) OECD テストガイドラインの *in vitro* 刺激性検出試験 (TG439) に準拠した試験データが提出され、区分外の判定基準を満たす場合は区分外 (刺激性なし) に分類。

表 4 に、皮膚区分の判定に用いることのできる *in vitro* 試験法と判定可能区分を示す。

表 4. 皮膚区分の判定に用いる *in vitro* 試験法^a

試験方法		判定可能区分
OECD TG430	<i>In vitro</i> 皮膚腐食性：経皮電気抵抗試験(TER) (ラットの皮膚を用いる試験)	腐食性、非腐食性
OECD TG431	<i>In vitro</i> 皮膚腐食性：ヒト皮膚モデル(再生ヒト表皮：RhE)試験	腐食性、非腐食性
OECD TG435	皮膚腐食性評価のための <i>in vitro</i> 膜バリア試験法 (人工膜を用いる試験)	腐食性、非腐食性
OECD TG439	<i>In vitro</i> 皮膚刺激性：再構築ヒト表皮試験法	刺激性以上、刺激性なし

^a : *in vitro* 試験法で試験を実施する場合は、OECD の IATA ガイダンス文書 (OECDGD No. 203) *に示された手順 (IATA) で実施することが望ましい。GHS においても段階的アプローチを推奨。(GHS3.2.2.2)

* OECD Series on Testing and Assessment No. 203

NEW GUIDANCE DOCUMENT ON AN INTEGRATED APPROACH ON TESTING AND ASSESSMENT (IATA) FOR SKIN CORROSION AND IRRITATION (ENV/JM/MONO(2014)19)

なお、現在、OECD テストガイドラインとして採択されている *in vitro* 試験法の中には、被験物質の適用範囲が限られている場合があり、適用範囲外の試験法で実施した結果は、分類に用いることはできない。このため、試験の実施前に、参照する OECD テストガイドラインの適用範囲を十分確認すること。

③ つなぎの原則又は加成方式による分類

2 (2) ②の規定を準用する。(GHS3.2.3.2 及び 3.2.3.3)

(4) 眼刺激性データのハザード区分への分類方法

データの提出状況により、以下の①～③のいずれかによって分類する。①、②又は③のデータのいずれか 2 以上のデータが提出されている場合の評価の優先順位は、①>②>③とする。

① 申請された農薬の *in vivo* 眼刺激性データによる分類

申請された農薬の *in vivo* 眼刺激性試験成績が提出されている場合は、試験結果を評価し、表 5 に示した判定基準に従って区分 1～2 又は区分外に分類する。(GHS3.3.2)

表 5. 眼区分の判定基準 (*in vivo*) (3 匹での試験による)

眼刺激性	判定基準
区分 1 (眼に対する重篤な損傷性/不可逆的)	(a) 少なくとも 1 匹の動物で、角膜、虹彩または結膜に対する、可逆的であると予測されない作用 (角膜スコア*: 4、その他の重篤な反応 (例: 角膜破壊) および視力に影響を与える作用 (例: 持続性の角膜白濁、色素物質による角膜の着色、癒着、角膜の血管増殖、虹彩機能の妨害)) が認められる、または通常 21 日間の観察期間中に完全には回復しない作用が認められる。 または (b) 試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、試験物質滴下後 24、48 および 72 時間の平均スコア*が 角膜混濁 ≥ 3 または虹彩 > 1.5
区分 2 (眼刺激性/可逆的)	試験動物 3 匹中少なくとも 2 匹で、試験物質滴下後 24、48 および 72 時間の平均スコア*が、 角膜混濁 ≥ 1 または虹彩 ≥ 1 または結膜発赤 ≥ 2 または結膜浮腫 ≥ 2 かつ通常 21 日間以内に消失する。

*: OECD テストガイドライン 405: 急性眼刺激性/腐食性試験法に準拠して試験が実施される必要がある。スコアは OECD TG405 の表 1 の眼病変のグレード付けの評点を用いる。なお、OECD TG405 では、*in vitro* 試験の結果を含む既存の試験データの証拠の重み分析による「*in vivo* 試験の妥当性」を判断したうえで *in vivo* 試験を実施することが堅実な科学及び動物福祉の観点から望ましいとされており、試験報告書に含めるべき情報として「*in vivo* 試験の妥当性」が掲げられている。しかしながら、提出された試験成績に「*in vivo* 試験の妥当性」に関する情報が含まれていない場合でも、当該試験成績の結果から評価を行うことは可能であるため、試験データの有効活用及び効率的な審査の観点から、「*in vivo* 試験の妥当性」に関する情報を追加で要求することはせず、当該試験成績の結果から評価を行う。

② 申請された農薬の *in vitro* 眼刺激性データによる分類

申請された農薬の *in vitro* 眼刺激性データが提出されている場合は、以下の a) ~c) に示した判定基準に従って、農薬の眼刺激性を区分 1 又は区分外に判定する。

- a) OECD テストガイドラインの *in vitro* 腐食性検出試験 (TG437、438、460、491) のいずれかに準拠した試験データが 1 以上提出され、少なくとも 1 つのデータが区分 1 (腐食性) の判定基準を満たす場合は区分 1 (腐食性) に分類。
- b) OECD テストガイドラインの *in vitro* 無刺激性検出試験 (TG437、438、491、492) のいずれかに準拠した試験データが 1 以上提出され、少なくとも 1 つのデータが区分外 (刺激性なし) の判定基準を満たす場合は区分外 (刺激性なし) に分類。(複数の TG で実施したデータが提出された場合に、1 つが区分外の判定基準を満たし、他方が区分 1 (腐食性) の判定基準を満たすことは想定しにくい、このようなケースがあった場合は、区分 1 (腐食性) に分類する。)
- c) OECD テストガイドラインの *in vitro* 腐食性/無刺激性検出試験 (TG437、438、460、491、492) のいずれかに準拠した試験データが 1 以上提出され、提出されたデータすべてが区分不能 (予測不可) の判定基準を満たす場合は区分不能 (予測不可) に分類。このままでは結論が出ないため、原則として、追加の *in vivo* 試験 (TG405) により区分を判定する。

表 6 に、眼区分の判定に用いることのできる *in vitro* 試験法と判定可能区分を示す。

表 6. 眼区分の判定に用いる *in vitro* 試験法^a

試験方法		判定可能区分
OECD TG437	i) 眼損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ウシ角膜を用いる混濁度および透過性試験法(BCOP 法)	腐食性、刺激性なし、予測不可
OECD TG438	i) 眼損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、ニワトリ摘出眼球を用いる試験法(ICE 法)	腐食性、刺激性なし、予測不可
OECD TG460	眼腐食性物質及び眼重篤刺激性物質を同定するためのフルオレセイン漏出試験法	腐食性、予測不可
OECD TG491	i) 眼損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼損傷性に分類する必要のない化学品を同定するための、 <i>in vitro</i> 短時間暴露法	腐食性、刺激性なし、予測不可
OECD TG492	眼刺激性又は眼損傷性に分類する必要のない化学品を同定するため再生ヒト角膜様上皮試験法(RhCE 法)	刺激性なし、予測不可

^a: *in vitro* 試験法で試験を実施する場合は、OECD の IATA ガイダンス文書 (OECDGD No. 263) *に示された手順 (IATA) で実施することが望ましい。GHS においても段階的アプローチを推奨。(GHS3.3.2.2)

* OECD Series on Testing and Assessment No. 263

Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment(IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation (ENV/JM/MONO(2017)15)

なお、現在、OECD テストガイドラインとして採択されている *in vitro* 試験法の中には、被験物質の適用範囲が限られている場合（例えば TG491 の場合は界面活性剤及び界面活性剤のみからなる混合物以外の固体化学品（物質および混合物）には区分外判定基準は適用できない）があり、適用範囲外の試験法で実施した結果は、分類に用いることはできない。このため、試験の実施前に、参照する OECD テストガイドラインの適用範囲を十分確認すること。

③ つなぎの原則又は加算方式による分類

2 (2) ②の規定を準用する。(GHS3.3.3.2 及び 3.3.3.3)

(5) 皮膚感作性データのハザード区分への分類方法

農薬の皮膚感作性について、①及び②のデータの両方が提出されている場合の評価の優先順位は、①>②とする。

① 申請された農薬及び農薬原体の皮膚感作性データによる分類

申請された農薬の皮膚感作性試験成績が提出されている場合は、試験結果を評価し、表 7 に示した判定基準に従って区分 1 又は区分外に分類する。

(GHS3.4.2.2)

農薬原体の皮膚感作性については、*in vivo* 試験法による試験成績が提出されている場合は、表 7 に示した判定基準 (GHS3.4.2.2) に従い、*in vitro* 試験法による試験成績が提出されている場合は、表 8 に示した判定方法 A 又は B の判定基準に従って、区分 1 又は区分外に分類する。*in vivo* と *in vitro* 試験法による試験結果のいずれも提出されている場合の評価の優先順位は、*in vivo* 試験法による試験結果とする。

表 7. 皮膚感作性区分の判定基準 (*in vivo*)

区分	試験方法*		判定基準
区分 1 (皮膚感作性物質)	OECD TG406	モルモット Maximisation 試験	陽性率 \geq 30% (3/10 匹)
		モルモット Buehler 試験	陽性率 \geq 15% (3/20 匹)
	OECD TG429	局所リンパ節検査 (LLNA 法)	SI 値 \geq 3**
	OECD TG442A	局所リンパ節検査 (LLNA:DA 法)	SI 値 \geq 1.8**
OECD TG442B	局所リンパ節検査 (LLNA:BrdU-ELISA 法)	SI 値 \geq 1.6**	

*: OECD テストガイドライン 406、429、442A、442B のいずれかに準拠して試験が実施される必要がある。複数の試験方法で実施したデータが提出される場合は、すくなくとも 1 つのデータが区分 1 の判定基準を満たす場合は区分 1 に分類する。

** : GHS には明記されていないが、各 OECD TG より陽性の基準となる SI 値を引用した。詳細は各 OECD TG を参照。

表 8. 皮膚感作性区分の判定基準 (*in vitro*)^a

判定方法	区分	判定基準
A	区分 1 (皮膚感作性物質)	• OECD テストガイドライン 442C、442D、442E に準拠した試験データの 2 試験以上で陽性
	区分外	• OECD テストガイドライン 442C、442D、442E に準拠した試験データの 2 試験以上で陰性
B	区分 1 (皮膚感作性物質)	以下のいずれかに該当する場合： • OECD テストガイドライン 442E に準拠した試験データで陽性 又は • OECD テストガイドライン 442E に準拠した試験データが陰性の場合、OECD テストガイドライン 442C に準拠した試験データを実施し、その結果が陽性
	区分外	• OECD テストガイドライン 442E 及び 442C に準拠した試験データで両方とも陰性

^a : 有効成分のデータ要求では、*in vitro* 試験法で試験を実施する場合は、OECD の IATA ガイダンス文書 (OECDGD No. 256) *の Annex I の Case study I 又は X に示された手順で試験を実施することとしている。判定方法 A 及び B はこの手順に準じている。

* OECD Series on Testing and Assessment No. 256

GUIDANCE DOCUMENT ON THE REPORTING OF DEFINED APPROACHES AND INDIVIDUAL INFORMATION SOURCES TO BE USED WITHIN INTEGRATED APPROACHES TO TESTING AND ASSESSMENT (IATA) FOR SKIN SENSITISATION (ENV/JM/MONO(2016)29)

なお、現在、OECD テストガイドラインとして採択されている *in vitro* 試験法の中には、被験物質の適用範囲が限られている場合 (例えば TG442D の場合は LogP が 7 を超える疎水性の極めて高い物質には適用が困難) があり、適用範囲外の試験法で実施した結果は、分類に用いることはできない。このため、試験の実施前に、参照する OECD テストガイドラインの適用範囲を十分確認すること。

② つなぎの原則又は加算方式による分類

2 (2) ②の規定を準用する。(GHS3.4.3.2 及び 3.4.3.3)

なお、上記①～②にかかわらず、農薬原体の製造場、農薬の製造場又は農薬の使用現場等において農薬原体 (有効成分) 又は当該農薬が原因で人でのかぶ

れ等が発生した事例が報告されている場合は、申請された農薬及び農薬原体を区分1に分類する。

3 ハザード区分に応じた防護装備と使用上の注意事項の設定

2で割当てたハザード区分に応じて農薬使用者に着用を求める防護装備は、表9のとおりとする。

表9. ハザード区分に応じた防護装備の種類

評価項目	区分1	区分2	区分3	区分4	区分外
急性経口毒性	なし				
急性経皮毒性	(粒剤・粉剤以外の農薬) ・不浸透性手袋 ・不浸透性防除衣 (粒剤・粉剤) ・不浸透性手袋 ・長ズボン・長袖の防除衣			・不浸透性手袋 ・長ズボン・長袖の作業衣	なし
急性吸入毒性	(粒剤以外の農薬) ・防護マスク (ガス体の場合は、防毒マスク (吸収缶付き防護マスク)) (粒剤) ・農薬用マスク		なし		
皮膚刺激性*	・保護面 ・保護眼鏡** ・不浸透性手袋 ・ゴム長靴 ・不浸透性防除衣	(薬剤調製者) ・不浸透性手袋 (散布者) ・不浸透性手袋 ・ゴム長靴 ・長ズボン・長袖の作業衣			なし
眼刺激性*	・保護眼鏡 ※粒剤で区分2の場合は不要。				なし
皮膚感作性	(薬剤調製者) ・不浸透性手袋 (散布者) ・農薬用マスク ・不浸透性手袋 ・不浸透性防除衣				なし

*皮膚刺激性及び眼刺激性については、水で希釈して使用する農薬の場合は、薬剤調製者の防護装備は原液（粉末）のハザード区分のとおりとするが、散布者の防護装備は、使用方法に従って調製される最高濃度の散布液のハザード区分による。

**保護眼鏡：浮遊粉じん及び浮遊飛沫などから眼を保護するため、光学性能面、耐衝撃性及び耐摩耗性に基づいて作られたメガネ。一般の視力矯正用眼鏡は保護眼鏡の代用にはならない。保護眼鏡の種類には、一眼式と二眼式があり、一眼式は顔面とメガネの間に隙間がなく、二眼式は視力矯正用に似たメガネのレンズ側面に飛散物の侵入防止用ガードがついたもので、顔面とメガネの間に隙間がある。

防護装備以外に付す注意事項は表10～表11のとおりとする。なお、農薬原体の急性毒性が強いため農薬原体を用いた「解毒方法又は救命処置方法に関する試験成績」が提出されている場合で、報告された解毒方法が有効であると判断される場合は、原則として、農薬の急性毒性区分に関わらず、当該解毒方法を注意

事項として付す。また、既存の情報から、人への有効性が確認されている解毒方法（有効成分等）がある場合も同様とする。

表 10. 急性毒性区分に対する使用上の注意事項

区分	急性経口毒性	急性経皮毒性	急性吸入毒性
区分 1,2	[毒性情報] ・飲み込むと生命に危険。	[毒性情報] ・皮膚に接触すると生命に危険。	[毒性情報] ・吸入すると生命に危険。
	[安全上の注意] ・使用の際、飲食または喫煙をしないこと。 ・作業後は身体を洗い流し、うがいをすること。	[安全上の注意] ・眼、皮膚または衣服に付けないこと。 ・使用の際、飲食または喫煙をしないこと。 ・作業後は身体を洗い流し、衣服を交換すること。 ・汚染された衣服は直ちに脱ぎ、再使用する場合には洗濯をすること。	[安全上の注意] ・粉じん/煙/ガス/ミスト/蒸気/スプレーを吸入しないこと。 ※薬剤調製時、投入時、散布時の農薬の形態に応じて記載する。以下、類似の注意事項について同じ。 ・屋外または換気の良い場所でのみ使用すること。
	[応急処置] ・誤って飲み込んだ場合には（無理に吐かせないで、※）直ちに医師の手当を受けさせること。 ※乳剤・油剤については「無理に吐かせないで、」を追加する。	[応急処置] ・皮膚に付着した場合、よく洗い落とし、直ちに医師の手当を受けること。	[応急処置] ・吸入した場合、空気の新鮮な場所に移し、呼吸しやすい姿勢で休息させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
	[保管] ・鍵のかかる場所に保管すること。	[保管] ・鍵のかかる場所に保管すること。	[保管] ・鍵のかかる場所に保管すること。 ・換気の良いところで保管すること。容器を密閉しておくこと。
区分 3	[毒性情報] ・飲み込むと有毒。	[毒性情報] ・皮膚に接触すると有毒。	[毒性情報] ・吸入すると有毒。
	[安全上の注意] ・使用の際、飲食または喫煙をしないこと。 ・作業後は手足、顔などをよく洗い、うがいをすること。	[安全上の注意] ・汚染された衣服は直ちに脱ぎ、再使用する場合には洗濯をすること。	[安全上の注意] ・粉じん/煙/ガス/ミスト/蒸気/スプレーの吸入をさけること。 ・屋外または換気の良い場所でのみ使用すること。
	[応急処置] ・誤って飲み込んだ場合には（無理に吐かせないで、※）直ちに医師の手当を受けさせること。 ※乳剤・油剤については「無理に吐かせないで、」を追加する。	[応急処置] ・皮膚に付着した場合、よく洗い落とすこと。気分が悪いときには医師の手当を受けること。	[応急処置] ・吸入した場合、空気の新鮮な場所に移し、呼吸しやすい姿勢で休息させ、医師の手当を受けさせること。
	[保管] ・鍵のかかる場所に保管すること。	[保管] ・鍵のかかる場所に保管すること。	[保管] ・鍵のかかる場所に保管すること。 ・換気の良いところで保管すること。容器を密閉しておくこと。

区分 4	[毒性情報] ・飲み込むと有害。	[毒性情報] ・皮膚に接触すると有害。	[毒性情報] ・吸入すると有害。
	[安全上の注意] ・使用の際、飲食または喫煙をしないこと。 ・作業後は手足、顔などをよく洗い、うがいをすること。	[安全上の注意] ・汚染された衣服は脱ぎ、再使用する場合には洗濯をすること。	[安全上の注意] ・粉じん/煙/ガス/ミスト/蒸気/スプレアの吸入をさけること。 ・屋外または換気の良い場所でのみ使用すること。
	[応急処置] ・誤って飲み込んだ場合（には無理に吐かせないで*）、気分が悪いときには医師の手当を受けさせること。 ※乳剤・油剤については「には無理に吐かせないで」を追加する。	[応急処置] ・皮膚に付着した場合、よく洗い落とすこと。気分が悪いときは医師の手当を受けること。	[応急処置] ・吸入した場合、空気の新鮮な場所に移し、呼吸しやすい姿勢で休息させること。気分が悪いときには医師の手当を受けること。
	[保管] ・該当なし。	[保管] ・該当なし。	[保管] ・該当なし。

表 1 1. 皮膚区分及び眼区分に対応する使用上の注意事項*

区分	皮膚区分	眼区分
区分 1	[毒性情報] ・重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷の危険。	[毒性情報] ・重篤な眼の損傷の危険。
	[安全上の注意] ・粉じん/ミストを吸入しないこと。 ・作業後は手足、顔などをよく洗うこと。 ・汚染された衣服は直ちに脱ぎ、再使用する場合には洗濯すること。	[安全上の注意] ・作業後は洗眼すること。
	[応急処置] ・誤って飲み込んだ場合には無理に吐かせないで、口をすすぎ、直ちに医師の手当を受けること。 ・吸入した場合、空気の新鮮な場所に移し、呼吸しやすい姿勢で休息させ、直ちに医師の手当を受けること。 ・皮膚または髪に付着した場合、よく洗い落とし、直ちに医師の手当を受けること。 ・眼に入った場合、水で数分間注意深く洗うこと。次に、コンタクトレンズを着用していて容易に外せる場合は外すこと。その後も洗浄を続け、直ちに医師の手当を受けること。	[応急処置] ・眼に入った場合、水で数分間注意深く洗うこと。次に、コンタクトレンズを着用していて容易に外せる場合は外すこと。その後も洗浄を続けること。直ちに眼科医の手当を受けること。
	[保管] ・鍵のかかる場所に保管すること。	[保管] ・該当なし。
区分 2	[毒性情報] ・皮膚に対して刺激性がある。	[毒性情報] ・眼に対して強い刺激性がある。
	[安全上の注意] ・作業後は手足、顔などをよく洗うこと。 ・汚染された衣服は脱ぎ、再使用する場合には洗濯すること。	[安全上の注意] ・作業後は洗眼すること。
	[応急処置] ・皮膚に付着した場合、直ちによく洗い落とすこと。皮膚刺激が生じた場合、医師の手当を受けること。	[応急処置] ・眼に入った場合、水で数分間注意深く洗うこと。次に、コンタクトレンズを着用していて容易に外せる場合は外すこと。その後も洗浄を続けること。眼の刺激が続く場合、眼科医の手当を受けること。
	[保管] ・該当なし。	[保管] ・該当なし。

* 皮膚刺激性及び眼刺激性については、水で希釈して使用する農薬の場合は、原液（粉末）のハザード区分と使用方法に従って調製される最小希釈倍数の希釈液のハザード区分が異なる場合は、注意事項を書き分ける。
(例：原液は重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷の危険、希釈液は皮膚に対して刺激性がある、等)

表 1 2. 皮膚感作性区分に対する使用上の注意事項

区分 1 の注意事項	疑いの注意事項*
[毒性情報] ・アレルギー性反応を起こすおそれがある。	[毒性情報] ・アレルギー性反応を起こすおそれがある。
[安全上の注意] ・粉じん/煙/ガス/ミスト/蒸気/スプレーを吸入しないこと。 ・かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触をさけること。 ・汚染された衣服は脱ぐこと。 ・作業後は身体を洗い流し、うがいをするとともに衣服を交換すること。 ・作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。	[安全上の注意] ・該当なし
[応急処置] ・皮膚に付着した場合、よく洗い落とすこと。皮膚刺激または発疹が生じた場合、医師の手当を受けること。	[応急処置] ・該当なし
[保管] ・該当なし	[保管] ・該当なし

* 農薬中の有効成分含有濃度が 0.01 % 以上の場合に適用する。例えば、有効成分を 0.5 % 含有する農薬について、農薬原体を区分 1、農薬を区分外と評価した場合に、「疑いの注意事項」を付す。一方、有効成分が 0.01% 未満の場合は、農薬原体が区分 1 であっても、農薬が区分外であれば注意事項は付さない。

申請された農薬の剤型、使用方法等を考慮して、必要な場合には、ケースバイケースで防護装備の追加又は軽減を行うことができる。

農薬のミツバチへの影響評価ガイドンス

目次

1. 評価法に係る基本事項	
1-1 評価導入の背景	1
1-2 評価対象と保護目標	1
1-3 評価法の骨格	2
2. 第1段階評価に必要な毒性指標と要求試験	
2-1 毒性指標	3
2-2 評価のために要求する試験	3
3. 暴露量の推計	
3-1 暴露量推計の基本的な考え方	5
3-2 推定暴露量の算出	5
4. 影響評価と登録の判断及びリスク管理措置	
4-1 影響評価と登録の判断	8
4-2 リスク管理措置の検討	10
5. その他の事項	
5-1 毒性の強さによる評価	10
参考文献	11

1. 評価法に係る基本事項

1-1 評価導入の背景

欧米では、近年、ミツバチの大量死が報告されており、主な要因として、「栄養不足」、「ダニ等の寄生虫や害虫」、「病気」等のほか、「農薬」の影響も指摘されている。

我が国におけるミツバチの減少事案においても様々な原因が考えられ、農薬が原因と疑われるものも報告されているが、事案との関係について十分なデータが得られていなかった。そのため、農林水産省は、農薬とミツバチの被害との関連性を把握し、事故の発生要因を考慮した被害軽減対策を策定するため、2013年度から2015年度までの3年間、農薬が原因と疑われる被害発生事例の全国調査を行った。

調査の結果から、農薬が原因と疑われる被害の発生は、夏季の水稲カメムシ防除の時期に多く、巣箱の周辺で採取されたミツバチの死虫から、カメムシ防除に使用される殺虫剤が検出されたため、水田周辺に飛来したミツバチが水稲のカメムシ防除に使用された殺虫剤を直接浴びたことが原因の可能性が高いと考えられる。ただし、どの殺虫剤が被害を発生させているのかの特定はできなかった。

このような被害の軽減のため、農林水産省は、①農薬使用者と養蜂家間の情報共有、②養蜂家による巣箱の退避・巣門の閉鎖等の対策、③農薬使用者による農薬の使用の工夫（ミツバチの活動が盛んな時間帯を避けた使用等）等の対策を被害事例調査の中で都道府県に指導してきており、一定の効果がみられている。

一方、農薬登録時の審査においては、これまでミツバチの成虫が農薬を直接浴びた際又は農薬を含んだ餌を摂取した際の毒性の強さを試験により評価し、毒性の強さに応じて使用上の注意事項を付してきたところである。

しかしながら、登録時の審査においてミツバチに対する農薬の影響をよりの確に評価するためには、①毒性の強さによる評価だけでなく、使用方法なども考慮してミツバチの成虫がどのくらい農薬に暴露したか等の観点で評価を行うほか、②農薬に暴露した花粉や花蜜を持ち帰った際の巣内の成虫や幼虫への影響等、暴露経路を通じた群全体への影響について評価することなどが必要であると考えられる。

このため、農薬使用現場の暴露実態を反映した評価方法への改善を行うとともに、評価結果に応じて使用方法の見直し等も行い、ミツバチに対する農薬のリスクについて一層の軽減を図る。

1-2 評価対象と保護目標

(1) 評価対象

家畜としてのミツバチを保護する観点から、評価対象は養蜂に用いられるミツバチ（セイヨウミツバチ）とする。

(2) 保護目標

養蜂に用いられるミツバチの蜂群維持を保護目標とする。

1-3 評価法の骨格

(1) 導入する評価法

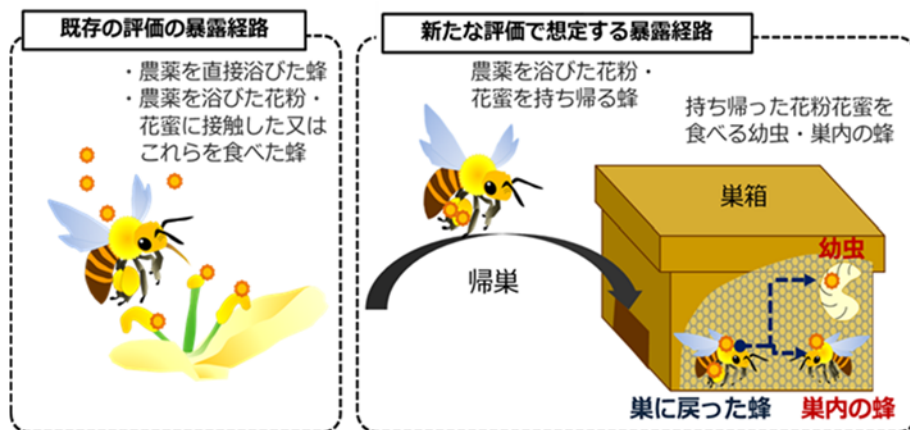
これまでの評価では、室内試験において、個々のミツバチ成虫が直接農薬を浴びたり、農薬を含む花粉・花蜜の直接摂取を想定した毒性の強さによる評価（ハザード評価）を実施してきた。

今般、農薬のミツバチへの毒性の強さによる評価に加え、ミツバチが、環境中で農薬を浴びたり、摂取する暴露の量を考慮したリスクベースの評価を導入する。

(2) 想定する暴露経路

評価にあたって想定する暴露経路は以下のとおり。

- ① 接触暴露：開花植物で採餌中の成虫が、直接農薬を浴びる
- ② 経口暴露：開花植物で採餌した成虫が農薬を含む花粉・花蜜を摂取又は巣に持ち帰り、巣内の成虫及び幼虫が摂取する



(3) 導入する評価法の枠組み

評価は段階的に行うこととし、以下の、個々の蜂を用いた影響評価（第1段階評価）と蜂群に対する影響評価（第2段階評価）の2段階の評価を導入する。

① 第1段階評価

- ・蜂群を構成する個々の蜂を用いた影響評価を実施。
- ・評価は、暴露経路や農薬の使用方法を考慮した推定暴露量と毒性試験に基づく毒性指標の比較により実施。

② 第2段階評価

・蜂個体を用いた影響評価の結果、影響が懸念される水準を超えた場合、蜂群単位での影響評価を行うことも可能とする。

(4) 評価法の枠組み策定にあたっての留意事項

我が国の評価法策定にあたっては、国際的に合意された OECD の試験ガイドラインや欧米の評価法の枠組みを基本とし、我が国の実態を反映した評価になるよう必要な要素を取り入れるものとする。

なお、今後もデータや知見の収集に努め、必要に応じて、評価法の見直しを行う。

2. 第1段階評価に必要な毒性指標と要求する試験

2-1 毒性指標

(1) 毒性指標

毒性指標とは、個体への影響評価に必要な指標であり、実施したミツバチへの毒性試験により、ミツバチへの影響が認められる用量をいう。

毒性試験は、ミツバチの成虫、幼虫毎、単回での投与、反復（複数回）での投与毎に実施される。

(2) 我が国で用いる毒性指標

生態影響評価において、単回の暴露影響をみるために単回毒性試験、継続した暴露影響をみるために反復毒性試験が用いられている。

我が国においては、毒性指標として、以下を用いる。

・単回接触毒性試験及び単回経口毒性試験における毒性指標

→半数致死量:LD₅₀ [Lethal Dose 50] (μg/bee)

※原則として成虫は48時間後のLD₅₀値(48h-LD₅₀)、幼虫は72時間後のLD₅₀値(72h-LD₅₀)を評価に用いる。

・反復経口毒性試験における毒性指標

→半数致死摂取量:LDD₅₀ [Lethal Dietary Dose 50] (μg/bee/day)

※原則として10日後のLDD₅₀値(10d-LDD₅₀)を評価に用いる。

2-2 評価のために要求する試験

(1) 試験要求の基本的な考え方

評価に際し、毒性指標を算出するための毒性試験を要求する。毒性試験は、農薬原体での試験とし、評価対象農薬の使用方法から想定される暴露経路に応じて要求する。試験はGLP対応とする。

○成虫が直接農薬に接触することによる接触暴露経路が想定される場合は、成虫の単回接触毒性試験を要求するが、ミツバチへの潜在的毒性を評価するために、本試験の要求を必須とし、注意事項に反映するものとする(5-1参照)。

○成虫又は幼虫が農薬を浴びた花粉・花蜜を摂取することによる経口暴露経路が想定される場合は、成虫、幼虫の経口毒性試験を要求する。

その際、暴露の機会としては、単回、反復暴露が想定されるが、単回試験を基本で要求することとする。

1) 成虫試験については、成虫の単回経口暴露評価において、影響が懸念される水準が一定の値*を超える場合、反復影響が懸念されると判断し、反復経口毒性試験を要求することとする。*0.04 →4-1(1)参照

2) 幼虫試験については、反復経口毒性試験の提出も可とする。具体的には、NOEDD値をもって単回毒性指標の代用とすることが可能とする。また、反復経口毒性試験の幼虫期間においてLDD₅₀値が算出可能な場合はその値を毒性指標とすることも可能とする。

※ NOEDD (Non Observed Effect Dietary Dose : 無影響量)

<毒性試験の要求条件>

成虫			幼虫	
単回接触 毒性試験	単回経口 毒性試験	反復経口 毒性試験	単回経口 毒性試験	反復経口 毒性試験
必須	成虫が「経口摂取する可能性」がある場合要求	成虫の単回経口の暴露評価の結果、一定の水準を超えた場合要求	幼虫が被検物質を「経口摂取する可能性」がある場合要求（単回を基本とするが反復の提出も可）	

農薬の剤型や使用方法等から見て、ミツバチが暴露しないと想定される場合、要求する試験を除外することを可能とする。以下のようなケースが該当する。

<経口毒性試験を除外するケース>

- ・誘引剤等、当該農薬の成分物質が封入された状態で使用される場合
- ・忌避剤、殺そ剤、ナメクジ駆除剤等、配置して使用される場合
- ・倉庫等、ミツバチを放飼することがない施設内でのみ使用される場合
- ・エアゾル剤等、一度に広範囲かつ多量に使用されることがない場合
- ・開花前に収穫する作物及び開花しない作物（管理により開花しない作物を含む。）に使用される場合
- ・ミツバチが訪花しないとの知見がある開花作物に使用される場合

等

なお、現時点で、周囲の植生等に関わらずミツバチが好まない作物として知見があるものは以下のとおり。今後、栽培管理の実態などから、新たな知見が明らかになった場合には、「ミツバチが訪花しないとの知見がある開花作物」を見直すものとする。

<麦類、まつ、いちょう>

(2) 試験要求で考慮すべき事項

① 試験要求に当たっては、海外・国内ともにミツバチの毒性試験を実施できる試験機関に限りがあるため、試験実施機関の受入れ能力を考慮し、以下の対応とする。

- ・ミツバチへの潜在的な毒性を評価するため、成虫の単回接触毒性試験を必須で要求する。
- ・1巡目の再評価スキームにおいては、成虫の単回接触毒性試験以外の要求試験は、成虫の単回接触毒性試験の結果、ミツバチに対して一定以上の毒性（11 $\mu\text{g}/\text{bee}$ 未満 *）を有する農薬及び脱皮阻害等を起こすことで幼虫への影響が懸念される昆虫成長制御剤を対象とする。

*現在、ミツバチへの毒性が 11 $\mu\text{g}/\text{bee}$ 未満の場合、注意事項を付すこととしている（5-1 参照）

- ・海外で実施された試験成績についても、内容を精査した上で、利用可能とする。
 - ・第1段階評価に係る試験はGLP適用試験とする。
- ② 毒性指標を算出するための各種毒性試験において、行動異常がみられれば、それらの所見についても、毒性指標と併せて、評価時に報告するものとする。
- また、今後の課題として、こうした毒性試験から得られた所見を蓄積し、評価法の検討材料とするとともに、行動への影響等に関する新たな知見や海外の評価法についても把握を進めることとする。

3. 暴露量の推計

3-1 暴露量推計の基本的な考え方

使用方法に従って農薬を使用した際、ミツバチへの暴露経路を踏まえた暴露シナリオ毎に推計を行う。

暴露シナリオは、ミツバチに対する暴露の程度の違いを考慮し、暴露程度が同様と考えられる散布方法毎に、以下の3つのシナリオに類型化して推計する。これらの分類に属さない使用方法については、3シナリオのいずれかに当てはめて評価するものとする（例：樹幹注入→茎葉散布で計算）。

- | | | |
|--------|--------|--------|
| ① 茎葉散布 | ② 土壌処理 | ③ 種子処理 |
|--------|--------|--------|

暴露シナリオ毎の暴露経路については、ミツバチへの暴露が想定される「接触暴露」と「経口暴露」の2つの暴露経路を考慮し、推定暴露量を算出する。接触暴露が想定される散布方法は上記の①茎葉散布のみが該当する。

暴露量の算出は、予測式を用いた推計（スクリーニング）と実測値を用いた精緻化の2つの方法により実施する。

なお、ミツバチが暴露しないと考えられるケースでは、第1段階評価における暴露量の算出は必要ない。

＜接触暴露量の算出を除外するケース＞

- ・粒剂等ミツバチが直接暴露しないと考えられる形態の剤型、使用方法

＜経口暴露量の算出を除外するケース＞

- ・2-2＜経口毒性試験を除外するケース＞と同一

田面水経由の暴露など作物経由以外の暴露経路については、暴露は比較的少ないと考えられるが、将来の課題として、今後、基礎的なデータを収集していくこととする。

3-2 推定暴露量の算出

(1) 予測式を用いた暴露量の算出

推定暴露量を、暴露経路毎に予測式を用いて算出する。

① 接触暴露量（単位： $\mu\text{g}/\text{bee}$ ） 対象：成虫

「ミツバチ1頭あたりの農薬付着量」に高濃度少量散布の使用方法を反映するため、「有効成分濃度」を乗じることにより、接触暴露量を推計する。ミツバチ

1 頭あたりの農薬付着量は、農林水産省で実施した委託事業結果の解析から想定される付着量 70 nL/bee を用いる。

なお、付着量の実測データがあれば、その提出をもって、適用を検討することも可能とする。

接触暴露量 = ミツバチ 1 頭あたりの農薬付着量 (nL/bee) × 有効成分濃度 (μg/nL)

② 経口暴露量 (単位: μg/bee) 対象: 成虫、幼虫

「ミツバチの摂餌量(成虫・幼虫)」に「花粉・花蜜の農薬残留量」を乗じることにより算出する。

経口暴露量 = ミツバチの摂餌量 (g/bee/day) × 花粉・花蜜の農薬残留量(μg/g)

ア) ミツバチの摂餌量

摂餌量は、ミツバチの成虫、幼虫毎のデータを用いるが、ミツバチの階級毎、花粉・花蜜毎の詳細なデータを有している米国の摂餌量データを用いることとする。 **1

なお、実態を評価に反映するため、我が国では、花蜜がなく花粉しか有しない作物については、花粉のみの摂餌量を用いることとする (花粉のみの摂餌量を用いる作物の詳細については、別添参照)。

成虫の摂餌量は、外で採餌したミツバチ (外勤蜂) から花粉・花蜜を受け取り、体内で幼虫のための餌を生成し、幼虫に餌を与えるのが内勤蜂であることから、内勤蜂の摂餌量を用いる。

<我が国の評価で用いる摂餌量>

- ・ 成虫 (内勤蜂) : 花粉 9.6 mg/bee/day、花蜜 140 mg/bee/day
- ・ 幼虫 : 花粉 3.6 mg/bee/day、花蜜 120 mg/bee/day

**1 U.S.EPA (2014) , Guidance for Assessing Pesticide Risks to Bees p.51-52

イ) 花粉・花蜜の農薬残留量

花粉・花蜜の推定農薬残留量は、類型化した暴露シナリオ (散布方法) 毎に異なった予測定数あるいは予測濃度を用いた予測式により算出する。 **2 (米国 EPA の計算シートに基づき算出)

i 茎葉散布の花粉・花蜜の農薬残留量

予測定数 : 98 (μg/g per kg/ha) × 使用農薬中の有効成分投下量 (kg /ha)

※予測定数の 98 は、花粉・花蜜の残留濃度の実測データから作成した数理モデルより算出した値

ii 土壌処理の花粉・花蜜の農薬残留量

予測濃度 : Briggs EEC (μg/g)

※Briggs EEC (Estimated Environmental Concentration) は、土壌から植物体への農薬の移行を推定する数理モデル (Briggs モデル) に、農薬毎のパラメータ (オクタノール/水分配係数 (LogPow=LogKow) 、土壌吸着係数 (Koc) #、使用農薬中の有効成分投下量 (kg /ha)) を入力して算出した値

土壌吸着係数 (Koc) は中央値を用いる

iii 種子処理の花粉・花蜜の農薬残留量

予測定数：1 (µg/g)

※予測定数の1は、EPPO（欧州地中海植物保護機構）の評価法におけるスクリーニング値

**2 U.S.EPA（2014）, Guidance for Assessing Pesticide Risks to Bees p.49

ウ) 経口暴露量（単位：µg/bee）の算出

経口暴露量は、前記 ア) ×イ) により算出する。

(2) 実測値を用いた暴露量の精緻化

経口暴露の評価において、「花粉・花蜜の農薬残留量」を推計するための予測式の代わりに、「花粉・花蜜の残留試験の実測値、あるいはそれに準じたデータ（例：花粉・花蜜の残留量が類推可能な作物残留試験のデータ）」を用いることにより推定暴露量を精緻化することを可能とする。試験はGLP対応とする。

<参考>

EFSA（欧州食品安全機関）が、2010年以降実施された花粉・花蜜残留試験から得られた新たなデータを収集・解析したレポート**3によれば、以下が示されている。

- ・ 花粉及び花蜜における残留濃度の比較に関しては、花蜜、花粉及び葉の間で統計的に有意な差が検出され、花蜜における残留濃度は花粉及び葉面よりも低く、最も高い残留濃度は花粉で観察された。

**3 EFSA（2017）Collection and analysis of pesticide residue data for pollen and nectar Final Report p.4

評価に用いる残留値は、基本的に植物体から直接採取した花粉・花蜜からの残留値とする。その他利用可能なものとして、ミツバチから直接採取した花粉・花蜜あるいは花粉トラップで採取した花粉からの残留値があるが、これらを用いる場合は、ミツバチが評価目的の作物から確実に花粉・花蜜を採取していることを条件とする。

試験の実施にあたっての留意点を以下に示す。

- ・ 最大残留値（ピーク値）が確認できるようにサンプリングを実施すること。
- ・ 散布当日（0日）のデータは必ず取ること。
- ・ コンタミネーション（試料汚染）がないことが確認できれば、散布前日のデータは必ずしも必要としない。
- ・ 花粉・花蜜の採取が困難な場合、花粉又は花蜜の代替として花全体、花粉の代替として葯、花蜜の代替として花蜜を含む花の一部等を分析部位とすることができる。ただし、その場合においては、算出した数値の妥当性を示すこと。
- ・ 残留値は、単回経口評価には、最大値を用い、反復経口評価には各試験の平均値の最大値を用いる。
- ・ 試験は3例以上行うものとする。

※必ずしも別圃場で実施しなくてもよいが、1圃場を単に3つに区切ったというのではなく、独立した試験を3回実施すること。

試験実施にあたり、内容を検討した上で以下の適用を認める。

- ・ 海外で実施した試験結果の活用

- 比例原則（principle of proportionality）：単位面積当たり有効成分投下量に比例した残留濃度の算出
- 作物グループ内での代表作物データの活用：ただし、作物の性質等を考慮し、グループ内で残留値が最大であることが予想されることを示すこと。

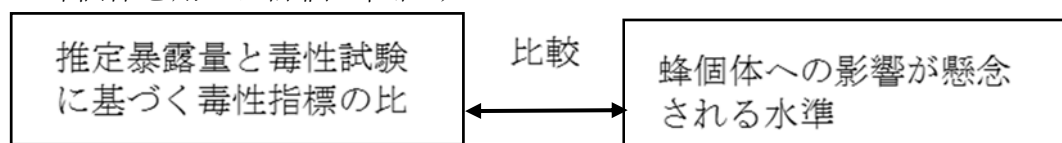
4. 影響評価と登録の判断及びリスク管理措置

4-1 影響評価と登録の判断

(1) 蜂個体を用いた影響評価（第1段階評価）

推定暴露量を毒性指標値で除し、その数値が、蜂個体（成虫、幼虫）への影響が懸念される水準を超えるか確認する。

<蜂個体を用いた評価の仕組み>



【蜂個体への影響が懸念される水準を超えない場合】

→ 登録が可能

【蜂個体への影響が懸念される水準を超える場合】

→ 予測式による花粉・花蜜の残留量の推定の代わりに、花粉・花蜜の残留試験による実測値等を用いて花粉・花蜜の残留量の精緻化を行い、影響が懸念される水準を超えないことが確認されれば登録が可能

→ リスク管理措置を行い、暴露を軽減することにより、暴露の推計を見直し、水準を超えないことが確認されれば登録が可能

影響（リスク）が懸念される水準の設定は、保護目標を満たす必要がある。評価の第1段階である蜂個体への評価は、蜂群を構成する個々の蜂への影響を、室内試験において確認するものであるが、蜂個体の死亡率が懸念される水準（レベル）を超えなければ、蜂群への影響もないと考えられる。室内の急性毒性試験における対照群の自然死亡率は10%であり、この数値を超えた場合に、蜂群への影響があるとみなす。

米国で過去に実施された成虫単回接触毒性試験、成虫単回経口毒性試験の結果を解析したところ、LD₅₀値とLD₁₀値（10%の死亡率）の比の中央値が0.4であったことから、単回毒性試験において影響が懸念される水準は0.4とする。^{**4}

^{**4} U.S.EPA（2014）, Guidance for Assessing Pesticide Risks to Bees p.32

反復毒性試験についても、毒性指標であるLDD₅₀の影響が懸念される水準は単回毒性試験と同様の0.4とする。

また、単回毒性試験及び反復毒性試験の両方の試験が実施されLD₅₀とLDD₅₀の値の比較が可能な既存の殺虫剤を解析した結果、双方のデータには、LD₅₀値×1/10=LDD₅₀値の比例関係が認められることから、LD₅₀値×0.1をLDD₅₀値の推定値とする。^{**5}

これをもとに、成虫単回経口毒性試験において、LD₅₀ 値から算出した、影響が懸念される水準である 0.4 の 1/10 の値である 0.04 を反復影響が懸念される水準とし、これを超えた場合、成虫反復経口毒性試験を要求することとする。

提出された試験結果や知見を確認し、比例定数として想定している 0.1 を含め、比例関係が成り立たないことが示唆されるようなものがあれば、必要に応じて、反復経口毒性試験を要求する等、試験結果等に応じた対応を検討する。

**5-1 EFSA (2012)、Scientific Opinion on the science behind the development of a risk assessment of Plant Protection Products on bees (*Apis mellifera*, *Bombus* spp. and solitary bees) p.267

**5-2 H. M. Thompson (2010)、Risk assessment for honey bees and pesticides recent developments and 'new issues', Pest Manag Sci, 66 (11) , p.1159

(2) 蜂群への影響評価(第2段階評価)

蜂個体を用いた評価の結果、暴露量と毒性指標の比が、蜂個体への影響が懸念される水準を超える場合、半野外等の条件下において、蜂群への影響を総合的に判断し、蜂群への著しい影響が認められない場合、登録を可能とする。

蜂群への影響評価（第2段階評価）に関する試験法や評価の考え方は以下のとおり。

- 蜂群を用いた試験として、欧米では、半野外試験及び野外試験が評価の対象とされているが、我が国での実行性等を考慮し、半野外試験の実施を推奨する。
- 半野外試験において、確立された試験法として、トンネル試験 (OECD75 ガイダンスドキュメント)、自由採餌試験 (Oomen 法) 等があり、試験はこれらの手法に準じ、また欧米の評価ガイダンス等を参考に実施するものとする。
- 試験にあたっての基本的な留意点は以下のとおり。

試験を行う区：処理農薬区、水を用いた陰性対照区、巣内の幼虫等に影響を与える物質を用いた陽性対照区（試験の設計等に応じ設定）。

試験の反復：試験は、統計解析が可能な数の反復を確保するため、3反復以上行うものとする。

海外で実施した試験結果の利用：我が国の使用方法に合致することを条件として、海外で実施した試験も評価対象として認める。

- 試験作物は、蜂群への農薬の暴露を十分に確保する観点から、ミツバチが好んで採餌する作物を用いることが望ましい。なお、評価の対象となる作物が限定的であれば、より実態に近い条件に近づけるという観点から当該作物を用いた試験が推奨される。また、栽培方法が他の作物と大きく異なる場合は、当該作物で実施する。
- 複数濃度区（使用量区）を設定し、花粉・花蜜残留実測値と比較することで、影響の有無を定量的に判断する方法も可能とする。
- 評価にあたっては、死亡率、卵から成虫になるまでの巣内の生育状況(卵：幼虫：蛹の比率等)、行動異常、巣箱内の温度変化等の事項から、対照区と比較して、蜂群への影響の有無を、第1段階評価の内容も加味した上で、総合的に判断する。

4-2 リスク管理措置の検討

リスク管理措置を導入して、暴露を軽減することにより、暴露量の推計を見直し、リスク懸念レベルを超えなければ登録可能。

＜リスク管理措置＞

- ・使用濃度あるいは量を下げる
- ・使用時期を制限する
 - 接触暴露を避けるため、開花期を避け使用する
 - 経口暴露を避けるため、開花期終了後に使用する
- ・ミツバチが暴露しないような使用場所（倉庫や施設）に限定する
- ・接触暴露を避けるため、ミツバチが暴露しないような剤型（粒剤など）に変更する

等

5. その他の事項

5-1 毒性の強さによる評価

現行の毒性の強さ（ハザード）による評価は継続し、成虫単回接触毒性試験の結果、ミツバチへの毒性が比較的強いもの（11 $\mu\text{g}/\text{bee}$ 未満）については、注意事項を付すこととする。*

【注意事項の例】

- (1) ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること
- (2) 受粉促進を目的としてミツバチ等を放飼中の施設や果樹園等では使用を避けること
- (3) 関係機関（都道府県の農薬指導部局や地域の農業団体等）に、周辺で養蜂が行われているかを確認し、養蜂が行われている場合は、関係機関へ農薬の散布時期などの情報を提供し、ミツバチの危害防止に努める

等

*成虫単回経口毒性試験が提出されている場合は、その結果も反映する。

(参考文献)

- 1) APVMA (2017)、Roadmap for insect pollinator risk assessment in Australia
- 2) EFSA (2012)、Scientific Opinion on the science behind the development of a risk assessment of Plant Protection Products on bees (*Apis mellifera*, *Bombus* spp. and solitary bees)
- 3) EFSA (2014)、EFSA Guidance Document on the risk assessment of plant protection
- 4) EFSA (2017)、Collection and analysis of pesticide residue data for pollen and nectar Final Report
- 5) FPS Health, food chain safety and environment (2017)、DATA REQUIREMENTS AND RISK ASSESSMENT FOR BEES National approach for Belgium
- 6) H. M. Thompson (2010)、Risk assessment for honey bees and pesticides recent developments and 'new issues', *Pest Manag Sci*, 66 (11) ,1157-62.
- 7) OECD (1998a)、OECD Test No. 214: Honeybees, Acute Contact Toxicity Test
- 8) OECD (1998b)、OECD Test No. 213: Honeybees, Acute Oral Toxicity Test
- 9) OECD (2007)、OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 75: Guidance Document on The Honey Bee (*Apis mellifera* L.) Brood Test Under Semi-Field Conditions
- 10) OECD (2013)、OECD Test No. 237: Honey Bee (*Apis mellifera*) Larval Toxicity Test, Single Exposure
- 11) OECD (2017)、OECD Test No. 245: Honey Bee (*Apis mellifera* L.), Chronic Oral Toxicity Test
- 12) Oomen PA, De Reuijter A, Van Der Steen (1992)、Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides, *EPPO Bulletin*, 22, 613-616.
- 13) U.S.EPA (2012)、White Paper in Support of the Proposed Risk Assessment Process for Bees
- 14) U.S.EPA (2014)、Guidance for Assessing Pesticide Risks to Bees
- 15) U.S.EPA (2016)、Process for Requiring Exposure and Effects Testing for Assessing Risks to Bees during Registration and Registration Review
- 16) U.S.EPA (2017)、U.S.ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY'S POLICY TO MITIGATE THE ACUTE RISK TO BEES FROM PESTICIDE PRODUCTS
- 17) U.S.EPA (Website)、How We Assess Risk to Pollinators
<https://www.epa.gov/pollinator-protection/how-we-assess-risks-pollinators> ※ 2019.5 月時点
- 18) 農林水産省 (2017)、蜜蜂被害事例調査
http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_mitubati/honeybee_survey.html

暴露量推計において花粉のみの摂取量を用いる作物

1. イネ科植物 ※麦類を除く
稲、イネ科牧草、とうもろこし、さとうきび、あわ、きび、ひえ 等
2. ナス科植物 ※以下の作物に限る
ばれいしょ、なす、トマト、ミニトマト、ペチュニア
3. 裸子植物 ※まつ、いちょうを除く
そてつ、すぎ、ひのき、ひば、びやくしん、いぬまき、かいづかいぶき 等
4. その他
いぐさ、しちとうい、オリーブ、キウイフルーツ、さるなし、ホップ、アイスランドポピー、らつかせい