

酸化亜鉛 農薬使用者安全評価書

2023年9月7日

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

目 次

＜農薬使用者安全評価部会委員名簿＞	2
I. 評価対象農薬の概要	3
1. 有効成分の概要	3
2. 有効成分の物理的・化学的性状	4
3. 申請に係る情報	4
4. 作用機作	4
5. 適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 食品安全委員会における評価	6
(1) 動物代謝	6
(2) 毒性に関する知見	7
(3) 食品安全委員会の評価（まとめ）	10
2. 国内及び海外の評価	11
(1) 独立行政法人 製品評価技術基盤機構	11
(2) 日本産業衛生学会による許容濃度の勧告	11
(3) EPA／IRIS における評価	12
(4) EPA／登録審査における評価	12
(5) EU における評価	13
3. 各評価機関の評価結果のまとめ	14
III. 農薬使用者暴露許容量（AOEL）	15
IV. 急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）	16
V. 暴露量の推計	17
1. 経皮吸収試験	17
2. 圃場における農薬使用者暴露	17
3. 暴露量の推計	17
VI. リスク評価結果	17
評価資料	19
別紙 用語及び略語	21

<経緯>

令和4年（2022年）	9月12日	農業資材審議会への諮問
令和5年（2023年）	6月1日	農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全 評価部会（第9回）
令和5年（2023年）	7月21日	農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全 評価部会（第10回）
令和5年（2023年）	8月1日から8月30日まで	国民からの意見・情報の募集
令和5年（2023年）	9月7日	農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全 評価部会（第11回）

<農薬使用者安全評価部会委員名簿>（第9回）（第10回）（第11回）

（委員）

櫻井 裕之

美谷島 克宏

（臨時委員）

上島 通浩

（専門委員）

相崎 健一

石井 雄二

小坂 忠司

成田 伊都美

酸化亜鉛

I. 評価対象農薬の概要

1. 有効成分の概要

1.1 申請者 井上石灰工業株式会社

1.2 登録名 酸化亜鉛

1.3 一般名 Zinc oxide

1.4 化学名

IUPAC 名 : Zinc oxide

CAS 名 : Zinc oxide

1.5 分子式、構造式、分子量

分子式 ZnO

構造式 ZnO

分子量 81.38

2. 有効成分の物理的・化学的性状

試験項目			純度 (%)	試験方法	試験結果
融点			-	文献 ^a	1950 °C、 >1975 (加圧下)
沸点			-	-	被験物質の融点が高く試験の実施が困難なため、試験省略
密度			99.5	OECD 109	5.665 g/cm ³ (20°C)
蒸気圧			-	-	低融点物質でないため、試験省略
熱安定性			-	-	低融点物質でないため、試験省略
溶解度	水		99.5	OECD 105	0.728 mg/L (20°C)
	有機溶媒	エタノール	-	文献 ^b	不溶
		ジクロロメタン			
		トルエン			
		ヘプタン			
解離定数 (pK _a)			-	-	分解物と酸化物を分けて定量できないため、試験省略
1-オクタノール／水分配係数 (log P _{ow})			-	-	
加水分解性			-	-	
水中光分解性			-	-	
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル			-	-	溶解度が低く測定困難であるため、試験省略
土壌吸着係数				-	分解物と酸化物を分けて定量できないため、試験省略
土壌残留性				-	

a : Risk Assessment Report, Zinc oxide, European Chemical Bureau, Volume 43 (EU. 2004)

b : 酸化亜鉛の有機溶媒に対する溶解度に関する試験結果、井上石灰工業㈱、未公表

3. 申請に係る情報

新規有効成分酸化亜鉛を含む製剤である IC ジンク水和剤の登録申請を令和 4 年 5 月 27 日に受けた。

なお、海外では、米国において酸化亜鉛を含む製剤が登録されている。

4. 作用機作

酸化亜鉛の正確な作用機作はまだ明らかになっていないが、植物病原菌に対する多作用点触媒活性を有すると考えられている。(FRAC 分類：未分類)

5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法

・ 酸化亜鉛 97.0%水和剤（IC ジンク水和剤）

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍率	使用液量	使用 時期	本剤の 使用回数	使用 方法	酸化亜鉛を含む 農薬の 総使用回数
もも類	せん孔細菌病	1000 倍	200～700 L/10 a	発病前～ 発病初期	8回以内	散布	8回以内

II. 安全性に係る知見の概要

酸化亜鉛は、「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 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）（以下「局長通知」という。）の表 5 に基づき、有効成分が食品等に広く利用されており、人に対して安全であることが明らかである場合に該当するとして多くの試験成績の提出を不要としている。

内閣府食品安全委員会においては、農薬登録に係る酸化亜鉛については、令和 5（2023）年 1 月 17 日に、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて食品健康影響評価（資料 1）がなされている。

その中で、食品安全委員会は、申請者から提出された各種試験成績に加えて、これまでに実施した亜鉛化合物の評価（2015 年に食品添加物「グルコン酸亜鉛」及び「硫酸亜鉛」の評価、2017 年に清涼飲料水の規格基準の改正における「亜鉛」の評価、2018 年に動物用医薬品及び飼料添加物として使用される場合についての対象外物質「亜鉛」の評価（資料 2～5））で用いた科学的知見を整理している。

酸化亜鉛を含む亜鉛化合物については、我が国の農薬登録に係る評価以外の評価や、国際機関等における評価結果等の科学的知見も確認されることから、農薬使用者への影響評価に当たっては、食品安全委員会の評価で用いた科学的知見に加えて、他の評価で用いられた科学的知見も用いて評価可能か検討した。

1. 食品安全委員会における評価（資料 1～5）

（1）動物代謝

食品安全委員会は、酸化亜鉛は酸性環境下で水に可溶であることから、農薬として使用される酸化亜鉛は、胃において溶解し、腸管で亜鉛として体内に吸収されると考えている。

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、酸化亜鉛を経口摂取した場合の亜鉛の吸収について、以下のとおり報告されている。

- ・成人 10 名（男性 4 名、女性 6 名、51～66 歳）に酢酸亜鉛、硫酸亜鉛又は酸化亜鉛（50 mg 亜鉛/人/日相当）をカプセルで経口摂取させ、2 週間おきに異なる化合物を摂取させる試験が行われた。血漿中の亜鉛濃度を測定した結果、酸化亜鉛は酢酸亜鉛及び硫酸亜鉛と比べて低値であった。投与後 2.5 時間で C_{max} に到達し、その平均値は酢酸亜鉛、硫酸亜鉛及び酸化亜鉛で、それぞれ 221.2、225.2 及び 159.3 $\mu\text{g/dL}$ であった。

- ・ 健常な成人 15 名（男性 7 名、女性 8 名、18～45 歳）にグルコン酸亜鉛、酸化亜鉛又はクエン酸亜鉛（それぞれ亜鉛として 10 mg、そのうち 1 mg は⁶⁷Zn で標識）のサプリメントをカプセルとして 300 mL の水とともに経口摂取させた結果、各亜鉛化合物の吸収率の中央値 [IQR（四分位範囲）] は、クエン酸亜鉛で 61.3（56.6～71.0）%、グルコン酸亜鉛で 60.9（50.6～71.7）%、酸化亜鉛で 49.9（40.9～57.7）%であった。
- ・ SD ラット（雄、各群 7 匹）に酸化亜鉛 [24（対照群）、1016、2008 又は 3000 mg 亜鉛/kg 飼料] を 10 日間混餌投与した結果、いずれの投与群においても、小腸上皮における *Zip4* 遺伝子及び *ZnT1* 遺伝子の発現が低下した。

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、亜鉛の体内動態のまとめとして、主にヒトにおける知見に基づき、以下のとおり報告されている。

- ・ 亜鉛は主に小腸から吸収される。亜鉛の摂取量が増加すると、恒常性が働き、亜鉛の吸収率が低下し、内因性排泄が増加すると考えた。
- ・ 水溶液中の亜鉛の吸収率は、食事中的亜鉛の吸収率より高くなることがあると考えた。
- ・ 亜鉛は骨格筋（約 60%）及び骨（約 30%）に多く分布している。また、その他の臓器にも広範囲に分布する。
- ・ 摂取した亜鉛の約 70%～80%は便中、約 10%は尿中に排泄される。ほかの排泄経路としては、唾液、毛髪、母乳、汗等がある。

（２）毒性に関する知見

①急性毒性試験

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、酸化亜鉛を経口投与した試験において、LD₅₀ はマウスで、6384 mg 亜鉛 /kg 体重、ラットで>4015～>12045 mg 亜鉛/kg 体重であったと報告されている。

②亜急性毒性試験

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、硫酸亜鉛七水和物を用いた 13 週間亜急性毒性試験（マウス、混餌投与）、酢酸亜鉛二水和物を用いた 3 か月間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）、硫酸亜鉛七水和物を用いた 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）及び亜鉛モノグリセロラートを用いた 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）が報告されている。これらの試験から得られた NOAEL は、48～102 mg 亜鉛/kg 体重/日であった。このうち、亜鉛モノグリセロラートを用いた 13 週間亜急性毒性試験（ラッ

ト、混餌投与) については、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」(第2版)(2015)において、認められた所見の詳細が不明であることから、NOAELの判断はできないとされている。

③慢性毒性及び発がん性試験

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、慢性毒性試験として硫酸亜鉛を用いた21か月間慢性毒性試験(ラット、混餌投与)が報告されているが、病理組織学検査の結果について詳細が不明であること、統計学的解析が実施されていないことから、本試験におけるNOAELの判断はできないとされている。

また、塩化亜鉛を用いた発がん性試験(マウス、飲水投与)が2試験報告されているが、個体別及び群ごとのデータや個々の腫瘍タイプのデータがないなど詳細が不明であること、結果に対する統計学的解析が行われていないこと等から、発がん性を判断できる所見ではないとされている。

④生殖発生毒性試験

清涼飲料水評価書「亜鉛」に、塩化亜鉛を用いた一世代及び二世代生殖毒性試験(ラット、強制経口投与)が報告されている。

一世代生殖毒性試験について、本試験に係る親動物の体重、摂餌量及び生殖に及ぼす影響に関するLOAELは塩化亜鉛として7.5 mg/kg 体重/日(3.6 mg 亜鉛/kg 体重/日)、児動物に及ぼす影響に関するNOAELは塩化亜鉛として30 mg/kg 体重/日(14 mg 亜鉛/kg 体重/日)と判断されている。

二世代生殖毒性試験について、本試験に係る親動物の体重に及ぼす影響に関するLOAELは塩化亜鉛として7.5 mg/kg 体重/日 3.6 mg 亜鉛/kg 体重/日)、生殖及び児動物に及ぼす影響に関するNOAELは塩化亜鉛として15.0 mg/kg 体重/日(7.2 mg 亜鉛/kg 体重/日)と判断されている。

以上の2試験の結果から、亜鉛化合物の生殖発生毒性については、親動物に対する毒性影響がみられない状況においては、児動物に影響を及ぼさないと考えることは可能と判断されている。

⑤遺伝毒性試験

酸化亜鉛(原体)の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表1に示されているとおり陰性であった(資料6)。

亜鉛化合物の遺伝毒性試験は、清涼飲料水評価書「亜鉛」に報告されている。

これまでに得られている亜鉛化合物の遺伝毒性試験の結果から、食品安全委員会は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断している。

表 1 遺伝毒性試験概要（農薬原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	<TA98、TA100、TA1535 株> 9.77～313 µg/プレート(-S9、各 2 回) <TA1537 株> 2.44～78.1 µg/プレート(-S9、各 2 回) <TA98、TA100、TA1535、TA1537 株> 313～5000 µg/プレート(+S9、各 2 回)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1～1250 µg/プレート(-S9、各 2 回) 313～5000 µg/プレート(+S9、各 2 回)	

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

⑥ヒトにおける知見

添加物評価書「硫酸亜鉛」及び「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）におけるヒトにおける知見を踏まえて、清涼飲料水評価書「亜鉛」にヒトにおける影響のまとめとして、以下のように記載されている。

添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）においては、ヒトにおける知見について、体内動態において他の亜鉛化合物より吸収率が高いと判断したグルコン酸亜鉛による試験成績を用いて評価することとし、グルコン酸亜鉛の経口摂取に関するヒトにおける知見を確認した結果、赤血球 SOD 活性の低下をエンドポイントとして用い、LOAEL を 65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）（亜鉛として）と判断している。なお、小児、乳児、妊婦及び授乳婦については、十分な情報が認められないと考えたとしている。

添加物評価書「硫酸亜鉛」においては、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛の吸収性は添加物「グルコン酸亜鉛」の亜鉛の吸収性を上回ることはないと考えられたとし、添加物「硫酸亜鉛」の亜鉛としての NOAEL/LOAEL の評価に当たっては、グルコン酸亜鉛と同様に、LOAEL を 65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）（亜鉛として）と判断したとしている。

清涼飲料水評価書「亜鉛」及び対象外物質評価書「亜鉛」においては、添加物評価書「グルコン酸亜鉛」（第 2 版）及び「硫酸亜鉛」以降、新たな知見は確認できないことも踏まえ、これらの評価と同様に、LOAEL を亜鉛として 65.92 mg/人/日（0.94 mg/kg 体重/日）と判断している。

⑦製剤の毒性

酸化亜鉛（製剤：97.0 %水和剤）の急性毒性試験が実施されており、結果は表 2 のとおり。酸化亜鉛の急性毒性は経口、経皮のいずれの投与経路においても弱く（LD₅₀ >2000 mg/kg 体重）、軽度の眼刺激性が認められた。

表 2 製剤を用いた毒性試験における無毒性量等

急性毒性		
試験	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状
急性経口毒性 ラット GLP(資料 7)	LD ₅₀ 雌：>2000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
急性経皮毒性 ラット GLP(資料 8)	LD ₅₀ 雌：>2000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
試験	結果	
皮膚刺激性 ウサギ GLP(資料 9)	皮膚刺激性は認められなかった。	
眼刺激性 ウサギ GLP(資料 10)	24 時間後に角膜剥離が全例で認められたが、14 日後に消失した。1 時間後に全例で結膜の発赤が認められたが、いずれも軽度で 48 時間または 72 時間後までに回復した。	
皮膚感作性 (Buchler 法) モルモット GLP(資料 11)	陰性	

(3) 食品安全委員会の評価（まとめ）

食品安全委員会は、亜鉛が生物学的に必須な栄養成分であることに留意し、ヒトにおける知見から得られた LOAEL 0.94 mg 亜鉛/kg 体重/日を 1.5 で除して得られた 0.63 mg 亜鉛/kg 体重/日を亜鉛摂取量に関する上限値と判断している。日本人の食事等からの亜鉛の推定一日摂取量は、平均的な見積もりでは 0.10～0.15 mg 亜鉛/kg 体重/日、更に過大な見積もりでは 0.55 mg 亜鉛/kg 体重/日であった。酸化亜鉛が農薬として使用された場合の推定摂取量は最大 0.0223 mg 亜鉛/kg 体重/日であり、酸化亜鉛を農薬として使用した作物を摂取しても、亜鉛摂取量に関する上限値を超過する可能性は低いと考えている。

以上のことから、酸化亜鉛は、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと評価している。

2. 国内及び海外の評価

国内、国際機関等における評価結果で用いられた経皮又は吸入毒性について以下のとおりとりまとめた。

(1) 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

独立行政法人 製品評価技術基盤機構は、2008 年に亜鉛の水溶性化合物について、化学物質の初期リスク評価書を発行し、酸化亜鉛については以下のとおりとりまとめている（資料 12）。

亜鉛はヒト及び動物にとって必須微量元素であり、亜鉛及びその化合物は、摂取後亜鉛イオンとなり、この陽イオンが亜鉛化合物の生物活性を決定すると考えている。

吸入経路では、定量的なデータは得られていないが、ヒト及び実験動物の報告で肺において酸化亜鉛が保持され、一部は体内へ吸収される可能性を示すと考えている。

経皮経路では、「酸化亜鉛を含む包帯（25%w/w）を 15 人の健常なボランティアの腕下部に 48 時間適用し、10 人は使用前後の包帯中の亜鉛量から放出量を測定し、残りの 5 人については、表皮中の亜鉛濃度を測定した実験で、正常皮膚への酸化亜鉛の放出率は $5 \mu\text{g ZnO}/\text{cm}^2$ であった」とされている。しかしながら、体内への吸収については不明である。動物試験によると、皮膚組織への移行はみられるものの、体内への吸収率はあまり高くないと考えている。

亜鉛は必須微量元素であり、厚生労働省により日本人の食事摂取基準において上限値が設定されているため、急性毒性の LD_{50} に基づくリスク評価は行わず、食事摂取基準の上限値を経口経路の NOAEL として採用し、リスク評価を行っている。

日本人の食事摂取基準は、米国及びカナダの摂取基準（資料 13）で採用されたヒトの LOAEL である 60 mg 亜鉛/人/日に不確実係数 1.5 を用い、日本人の体重（評価当時は 50 kg として算出）あたりに換算した 30 mg 亜鉛/人/日（ 0.6 mg 亜鉛/kg 体重/日）を採用している。リスク評価の際の不確実係数は 1 とし、経口経路での評価を行っている。吸入経路についてはリスク評価に適した NOAEL が得られていないこと、大気経由の吸入暴露量は $0.16 \mu\text{g}$ 亜鉛/ m^3 と微量であることを理由に、リスク評価を実施していない。

(2) 日本産業衛生学会による許容濃度の勧告

日本産業衛生学会は、2022 年 5 月に許容濃度の勧告（資料 14）を行い、酸化亜鉛については金属ヒューム等のナノ粒子（粒子径 $<0.1\mu\text{m}$ ）として 0.5

mg/m³ を許容濃度として勧告している。マウスを用いた 13 週間反復吸入暴露試験の NOAEL である 3.5 mg/m³ を根拠に種差の不確実係数として 3、暴露期間が短いことによる不確実係数として 2 を用い、さらにヒトにおける単回吸入暴露試験の NOAEL である 0.5 mg/m³ を踏まえ、許容濃度を設定している（資料 15）。

また、酸化亜鉛の粉塵については第 2 種粉塵として塵肺予防の観点に基づき許容濃度を設定し、吸入性粉塵として 1 mg/m³、総粉塵として 4 mg/m³ を提案し、暫定値として勧告している。

（３）EPA／IRIS における評価

EPA／IRIS は、2005 年に亜鉛及びその化合物として毒性評価をしている（資料 16）。酸化亜鉛の吸入経路による吸収について、ヒトにおける定量的なデータはないが、酸化亜鉛のヒュームに暴露された労働者の血中亜鉛濃度が上昇したことから、吸入経路による吸収があると考えている。毒性についてはヒトの症例報告及び動物実験のデータは酸化亜鉛のヒューム暴露による急性毒性影響について述べられたものであり、反復吸入の適切なデータがないため、EPA/IRIS は RfC を評価していない。

（４）EPA／登録審査における評価

EPA は、2009 年に亜鉛、亜鉛塩及びゼオライトについて殺菌剤としての登録審査の再評価を実施しており（資料 17）、亜鉛塩類として酸化亜鉛、塩化亜鉛及び硫酸亜鉛を併せて評価している。水和剤等の製造時や建築材等の塗料の他、道路などの苔防除用途で既に製品の登録があり、暴露があるとしている。

酸化亜鉛については比較的急性毒性は低く、経口毒性及び皮膚刺激性についてはカテゴリーⅣに区分している。軽度の眼刺激性が認められており、カテゴリーⅢに区分している。吸入毒性は提出免除されており、データはない。

なお、塩化亜鉛については経口毒性でカテゴリーⅡ、皮膚及び眼に対して腐食性があることから、カテゴリーⅠと区分している。また、硫酸亜鉛については経口毒性及び軽度の眼刺激性から、カテゴリーⅢと区分している。

亜鉛は酸化亜鉛などの亜鉛塩の形で地殻などの環境中に遍在しており、動植物にも広く分布しており、食品中にも含まれている。また、米国食品医薬品局 (U.S.FDA) は酸化亜鉛及び硫酸亜鉛について、一般に安全と認められる (Generally Recognized as Safe : GRAS) 物質として、食品及び栄養補助食品に使用することを認めている。

ヒトは酸化亜鉛を含む亜鉛を環境中及び食品から自然に摂取しており、登録されている適用に基づき殺菌剤として使用した場合の暴露量は通常の摂取量より著しく多くなることはないと考え、特定の使用方法について評価は不要と結論付けてい

る。

ただし、亜鉛塩類としてのハザードの評価により、眼及び皮膚への刺激性から、引き続き防護装備の着用が必要であると判断している（資料 18）。

（５）EU における評価

EU は、2004 年に酸化亜鉛についてリスク評価書を作成している（資料 19）。酸化亜鉛を含む亜鉛化合物については、生物学的利用可能な画分の定量的な測定法もしくは推定法は得られていないため、全ての亜鉛化合物は亜鉛イオンに転換されると見なし、酸化亜鉛についても毒性データは亜鉛イオンとして取り扱い評価している。

EU は、吸入及び経皮経路での吸収率を用い、酸化亜鉛を用いる職業として酸化亜鉛製造業、亜鉛金属加工業などの 7 つのシナリオを設定し、暴露量を推定している。EU では酸化亜鉛の農薬登録はないが、最も農薬使用時の暴露に形態が近いと考えられるシナリオ 4（亜鉛化合物の塗料の塗布）についてリスク評価の概要を確認した。

吸入暴露について、ヒトにおける吸収速度や吸収率についてはデータが得られていないが、肺における亜鉛イオン保持に関する試験が得られている。また、酸化亜鉛ヒュームへの職業的な暴露により、血中亜鉛濃度の上昇が認められているため、EU は酸化亜鉛の肺からの吸収が示唆されていると考えている。

製造業における酸化亜鉛エアロゾルの粒子径分布データを用い、多経路粒子付着モデルにより労働者の気道（咽頭鼻部、気管気管支、肺）への付着量を推定している。酸化亜鉛製造業において、気道全体の付着量のうち、鼻等の頭部及び気管気管支領域への付着画分が平均で 90%程度と推定された。酸化亜鉛などの水溶性の低い亜鉛化合物は、頭部及び気管気管支領域での吸収は無視できるが、嚥下等の作用により消化器管へ移動した場合は胃腸で吸収されることが考えられる。このため、頭部及び気管領域での付着量は全て消化器官で吸収されると仮定し、吸収率は経口経路の吸収率である 12%を用いるべきと判断している。肺への付着画分は、呼吸器官に滴下投与した試験結果から酸化亜鉛のように水溶性が低い場合は吸収を無視できると考えられるが、吸収率は 100%を用いるべきと判断している。これらの値から推定される酸化亜鉛の吸入経路での吸収率は 20%としている。

EU は、経皮暴露について、水溶液の酸化亜鉛を用いた *in vivo* 及び *in vitro* 試験の結果から、水溶液の酸化亜鉛の経皮吸収率はデフォルト値として 2%と結論付けている。また、粉塵の酸化亜鉛の経皮吸収率は水溶液のデフォルト値の 10 分の 1 である 0.2%と結論付けている。

EU は、急性毒性のリスク評価について、経皮毒性のデータは得られていないが、動物を用いた急性経口毒性試験の LD₅₀ が >5000 mg/kg 体重であり、経皮毒性が低い

と考えられること、経皮吸収率は低いと予想されることから、単回経皮暴露による全身への毒性影響のおそれは低いと結論づけている。また、ヒトの吸入毒性試験の結果が得られているが、粒径 0.1 μm 未満の燃焼エアロゾルを用いた試験であり、固体酸化亜鉛の取り扱いによる暴露は粉塵と考えられることから、動物を用いた急性吸入毒性試験（粒径分布の空気動力学的質量中央値 4 μm ）の結果を用いてリスク評価を行っている。LC₅₀ はラットで $>5700\text{ mg/m}^3$ 、マウスで 2500 mg/m^3 であり、急性暴露量と比較し、十分な安全マージン（MOS）が得られていることから、吸入暴露による急性の致死リスクは無いと判断している。

EU は、反復投与毒性のリスク評価について、亜鉛イオンの全身影響について実施されたヒト 10 週間経口投与試験の NOAEL¹である 50 mg 亜鉛/人/日を基に経口吸収率 20%で補正した内部 NOAEL である 10 mg 亜鉛/人/日と、経皮暴露及び吸入暴露を合計した複合暴露量を比較してリスク評価している。シナリオ 4（亜鉛化合物の塗料の塗布）は、暴露量との MOS が十分とは言えないことから、EU はシナリオ 4 に該当する職業においてリスクを制限する必要があると判断している。

3. 各評価機関の評価結果のまとめ

酸化亜鉛については、工業製品等に広く利用され、古くからヒトへの毒性影響について国内外で他の規制の評価が行われており、ヒトへの影響に関する知見も集積されている。

今般、食品安全委員会は残留農薬としての酸化亜鉛を評価し、亜鉛に反復毒性が認められることから、亜鉛摂取量に関する上限値を設定した。日本人の食事等からの亜鉛の推定摂取量と残留農薬としての酸化亜鉛の推定摂取量から、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、亜鉛摂取量に関する上限値を超過する可能性は低いと考え、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると判断し、対象外物質として ADI 及び ARfD の設定はしていない。

しかしながら、農薬使用者の暴露は、食品から農薬を摂取する場合と異なり、吸入及び経皮経路であること、食品から農薬を摂取する場合と異なる暴露量となる可能性があることから、AOEL 及び AAOEL の設定について検討する必要があると判断した。

¹ 欧州の評価においては、観察された変化は、たとえあったとしても、生物学的に重要な意味を持つものではないと捉え、50 mg 亜鉛/人/日を NOAEL としている。

III. 農薬使用者暴露許容量 (AOEL)

提出されている試験成績、食品安全委員会の評価結果、国内及び海外の評価結果より得られた知見からは、吸入又は経皮特異的な影響に関する知見は確認できなかった。しかしながら、ヒト及び実験動物を用いた吸収に関する知見から、経気道及び経皮からの吸収があると考え、亜鉛イオンにより生じる全身影響について評価する必要があると判断した。

反復暴露におけるリスク評価はヒトにおける反復経口投与試験の結果を用いることが適切であり、AOEL の設定根拠としてはグルコン酸亜鉛を用いたヒトの経口投与試験において得られた LOAEL 0.94 mg 亜鉛/kg 体重/日であると判断した。ヒトの経口投与試験の LOAEL の根拠の所見である赤血球 SOD 活性の低下は非常に軽微な所見であることに留意し、安全係数は 1.5 が妥当と判断した。

ヒトにおける経口吸収試験の結果、10 mg/人で投与した際のグルコン酸亜鉛の吸収率の中央値が 60.9% (50.6~71.7%) であったことから、経口吸収率による補正が必要と判断した。

以上の結果から、ヒトにおける 6 週間経口投与試験の LOAEL 0.94 mg 亜鉛/kg 体重/日を、安全係数 1.5 で除し、経口吸収率で補正した 0.38 mg 亜鉛/kg 体重/日を農薬使用者暴露許容量 (AOEL) と設定した。

AOEL	0.38 mg 亜鉛/kg 体重/日
(AOEL 設定根拠試験)	ヒト経口投与試験
(動物種)	ヒト (成人男性)
(期間)	6 週間
(投与方法)	グルコン酸亜鉛のサプリメントを経口摂取
(最小毒性量)	0.94 mg 亜鉛/kg 体重/日
(毒性所見)	赤血球 SOD 活性の低下
(安全係数)	1.5
(経口吸収率)	60.9 %

IV. 急性農薬使用者暴露許容量 (AAOEL)

ラットを用いた急性毒性試験の結果から、12045 mg 亜鉛/kg 体重投与群で立毛等が確認されたが、4015 mg 亜鉛/kg 体重投与群では症状及び死亡例は確認されなかったことから、酸化亜鉛の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響（表 3）に対する無毒性量又は最小毒性量のうちの最小値は、ARfD のカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であると判断した。

ヒトにおける吸入毒性試験結果があるが、金属ヒューム（粒子径 0.1~1 µm）の吸入によるものであり、確認された影響は微粒子によるヒューム熱であると考えられた。また、酸化亜鉛の製造場においては粉塵の吸入によるヒューム熱の発生の報告はなく、申請された農薬製剤の粒子径は 28~108 µm と金属ヒュームよりも大きく（資料 20）、水に希釈して散布する場合の散布液の粒子径も 50~80 µm 程度²と金属ヒュームと異なることなどから、農薬としての使用に当たってヒューム熱が生じる可能性は低いと考えられた。

これらのことから、急性農薬使用者暴露許容量 (AAOEL) は設定する必要がないと判断した。

AAOEL

設定の必要なし

表 3 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

試験	動物種	LD ₅₀ (mg 亜鉛/kg 体重)	所見等
急性経口毒性 (資料 1、12 及び 19)	ラット	>4015	4015 mg 亜鉛/kg 体重投与群 症状及び死亡例なし
急性経口毒性 (資料 1、12 及び 19)	ラット	>12045	12045 mg 亜鉛/kg 体重投与群 立毛、体重減少及び下痢
急性経口毒性 (資料 1、12 及び 19)	マウス	6384	試験詳細不明

² 農薬飛散対策技術マニュアル

<URL: https://www.maff.go.jp/j/syoutan/syokubo/gaicyu/g_nouyaku/manual/pdf/all.pdf>

V. 暴露量の推計

1. 経皮吸収試験

酸化亜鉛を含有する農薬製剤で実施した経皮吸収試験結果は提出されていない。

2. 圃場における農薬使用者暴露

酸化亜鉛を含有する農薬製剤で実施した圃場における農薬使用者暴露試験結果は提出されていない。

3. 暴露量の推計

酸化亜鉛 97.0%水和剤（IC ジンク水和剤）について、I.の 5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量を予測式により推計した。推計に当たっては、「農薬使用者への影響評価ガイダンス」に準拠して、表 4 に示すパラメータ等を用いた。暴露量の推計結果を表 5 に示す。

表 4 暴露量の推計に用いたパラメータ等

製剤の形態（製剤/散布液）		製剤：個体／散布時：液体
調整時の予測式		水和剤等
経皮吸収率	製剤	10%
	希釈液（1000倍）	50%

VI. リスク評価結果

I.の 5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の推計暴露量は、防護装備として、不浸透性防除衣、マスク 1 及び不浸透性手袋を着用する条件において、AOEL を下回っていた（表 5）

表5 IC ジンク水和剤の推計暴露量及びリスク評価結果

番 号	作物名	使用方法等（投下 量／使用時期／使 用方法／有効成分 の使用回数）	希釈 倍数	散布時の予 測式	防護装備あり								
					調製時		散布時			反復	急性	% AOEL ¹⁾	% AAOEL ²⁾
					マスク	手袋	防護服	マスク	手袋	μg ai/kg 体重/日	μg ai/kg 体重		
1	もも類	1000 倍, 700L/10a ／開花期終了後／ 散布／有効成分の 使用回数 8	1000	液剤_果樹 （立体） （手散布）	マスク 1	不浸透 性手袋	不浸透性 防除衣	マスク 1	不浸透 性手袋	332.2	1557	87.4	-
1*	もも類	1000 倍, 700L/10a ／開花期終了後／ 散布／有効成分の 使用回数 8	1000	液剤_果樹 （棚）（機 械散布）	マスク 1	不浸透 性手袋	不浸透性 防除衣	マスク 1	不浸透 性手袋	214	853.6	56.3	-

¹⁾ : AOEL 占有率＝反復暴露量（μg ai/kg 体重/日）÷1000（μg/mg）÷AOEL（mg/kg 体重/日）×100

²⁾ : AAOEL 占有率＝急性暴露量（μg ai/kg 体重）÷1000（μg/mg）÷AAOEL（mg/kg 体重）×100

なお、体重当たり暴露量の計算には国民の平均体重 55.1 kg を用いている。

* : 散布時の予測式が機械散布のもの。

評価資料

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
1	2023	対象外物質評価書 酸化亜鉛 食品安全委員会 公表 URL : https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20221019184	—
2	2015	添加物評価書 硫酸亜鉛 食品安全委員会 公表 URL : https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20150121262	—
3	2015	添加物評価書 グルコン酸亜鉛 食品安全委員会 公表 URL : https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20140417133	—
4	2017	清涼飲料水評価書 亜鉛 食品安全委員会 公表 URL : https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya13040909003	—
5	2018	対象外物質 亜鉛 食品安全委員会 公表 URL : https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/Kya17061505301	—
6	2019	酸化亜鉛の細菌を用いる復帰突然変異試験 GLP、未公表	井上石灰工業(株)
7	2019	IC-2G1502・水和剤（酸化亜鉛 97.0%）のラットにおける急性経口毒性試験 GLP、未公表	井上石灰工業(株)
8	2019	IC-2G1502・水和剤（酸化亜鉛 97.0%）のラットにおける急性経皮毒性試験 GLP、未公表	井上石灰工業(株)
9	2019	IC-2G1502・水和剤（酸化亜鉛 97.0%）のウサギを用いた皮膚刺激性試験 GLP、未公表	井上石灰工業(株)
10	2019	IC-2G1502・水和剤（酸化亜鉛 97.0%）のウサギを用いた急性眼刺激性試験 GLP、未公表	井上石灰工業(株)
11	2019	IC-2G1502・水和剤（酸化亜鉛 97.0%）のモルモットを用いた皮膚感作性試験 GLP、未公表	井上石灰工業(株)
12	2008	化学物質の初期リスク評価書 亜鉛の水溶性化合物 Ver.1.0, No131 2008年 NITE（独立行政法人 製品評価技術基盤機構）公表	—
13	2001	Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients、公表	—
14	2022	許容濃度等の勧告（2022年度）, 産業衛生学会雑誌2022;64(5) : 253-285, 日本産業衛生学会、公表 https://www.sanei.or.jp/topics/oels/index.html	—

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） GLP適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
15	2021	許容濃度の提案理由：酸化亜鉛ナノ粒子， 産業衛生学会雑誌2021;63(5)：226-232，日本産業衛生学会、公表 https://www.sanei.or.jp/topics/oels/documentations/index.html#3	—
16	2005	Toxicological review of Zinc and compounds, In support of summary information on the integrated Risk Information System(IRIS), EPA、公表 https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=426	—
17	2009	Zinc and Zinc Salts Interim Registration Review Decision Case Number 4099 US EPA、公表	—
18	1992	EPA Reregistration Eligibility Document FACTS: Zinc salts US EPA、公表	—
19	2004	Risk Assessment Report, Zinc oxide, European Chemical Bureau, Volume 43 (2004)、EU、公表	—
20	2023	農薬の粒度分布に関する検査結果報告書 井上石灰工業株式会社、非公表	井上石灰工業(株)

別紙 用語及び略語

ARfD	Acute Reference Dose	急性参照容量
EPA	Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
GLP	good laboratory practice	優良試験所規範
IRIS	Integrated risk information system	総合リスク情報システム
LC ₅₀	median lethal concentration	半数致死濃度
LD ₅₀	median lethal dose	半数致死量
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect Level	最小毒性量
MOS	Margin Of Safety	安全マージン
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level	無毒性量
ppm	parts per million	百万分の1(10 ⁻⁶)
RfC	Inhalation reference concentration	吸入基準濃度
SOD	superoxide dismutase	スーパーオキシドジムスターゼ

令和４年農林水産省告示第1650号（農薬取締法第四条第一項第五号に掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める件第一号の規定に基づき、同号の農林水産大臣が定める基準を定める件）の一部を改正する件（案）についての意見・情報の募集の結果について（案）

1. 意見募集の概要

（１）意見募集の対象農薬

酸化亜鉛及びジクロロメゾチアズ

（２）意見募集の周知方法

関係資料を電子政府の総合窓口（e-Gov）に掲載

（３）意見募集期間

令和５年８月１日（火）～令和５年８月３０日（水）

（４）意見提出方法

- ・ 電子政府の総合窓口（e-Gov）
- ・ 郵送

（５）意見提出先

農林水産省消費・安全局農産安全管理課

2. 意見募集の結果

（１）御意見提出者数

- ・ 電子政府の総合窓口（e-Gov） ３通
- ・ 郵送 ０通

（２）御意見の延べ総数 ３件

(別紙)

農林水産省告示第 1650 号（農薬取締法第四条第一項第五号に掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める件第一号の規定に基づき、同号の農林水産大臣が定める基準を定める件）の一部を改正する告示案についての意見・情報の募集に寄せられた意見・情報の概要及びそれに対する考え方（案）

	御意見	御意見に対する考え方
1	改正前欄において「農薬の有効成分」が左上揃えとなっているのを改正後欄で中揃えとしているのは、そのような形式改正を行う趣旨か。	御意見ありがとうございます。形式改正を行う趣旨はございません。令和 4 年農林水産省告示第1650号の別表の「農薬の有効成分」は中揃えであることから、改正前欄及び改正後欄ともに該当部分は、中揃えに統一します。
2	これ以上農薬を増やしたり基準を緩和するのはやめて頂きたい。 私は過去農薬で健康を害したことがあります。体がもとに戻るのに数年かかりました。 諸外国は農薬を規制する方向で動いているのに日本は逆行してます。 諸外国よりも厳しい基準にするようお願いします。	各国において安全な食品を安定的に供給するため、その国の病虫害防除に必要な農薬が申請され、評価を受けて登録されています。病虫害の発生状況は、気象条件や作物の種類によって大きく異なり、必要な農薬も各国で大きく異なります。このため、条件の異なる国の間で単純に農薬数等の登録状況を比較することは適切でないと考えています。 農薬は、農作物に散布され、意図的に環境中に放出されるものであることから、人の健康や環境に対する安全を確保することが必要です。このため、毒性、作物への残留、環境への影響等に関する様々な試験成績に基づき、安全性の評価を行い、問題がないと判断した農薬のみを、農林水産省が登録しています。
3	「ジクロロメゾチアズ」はニコチン系殺虫剤で、諸外国では使われていないものです。こんなところで、世界の最先端に行くことはないんですが、計算上の農薬使用者暴露許容量（AOEL）は「ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量122 mg/kg体重/日を、経口吸収率3.3%による補正を行い、安全係数100で除した0.040 mg/kg体重/日」としています。体重60 kgの人なら2.4 mgまでは許容するということになります。 作用機序は「ジクロロメゾチアズは、ニコチン作動性アセチルコリン受容体と結合しイオンチャンネルを不活性化することにより、神経伝達が阻害され、害虫は死に至る。」というものですから、2.4 mgといっても、ヒトの個々の細胞や酵素への影響は無視できるものではないはずです。 また、評価時に参照した資料の殆ど（29のうち28）は申請者が提出した非公開資料で、信頼性に乏しいものです。 今回の「農薬使用者への影響はない」を踏まえて、次回、残留基準値が定められていくこととなります。 このようにして、日本で登録される農薬の数は増える一方となっています（R5.8.8現在で620成分）、おそらく世界一でしょうね。諸	農薬の登録に当たっては、農林水産省のほか、内閣府食品安全委員会、厚生労働省、環境省が、それぞれの法律に基づいて役割分担して対応しています。食品安全委員会では、食品安全基本法に基づき、残留農薬の食品を通じた人の健康への影響評価（食品健康影響評価）を行い、許容一日摂取量等を設定しています。厚生労働省では、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、食品衛生法に基づき、食品の規格基準として残留農薬基準を設定しています。環境省では、中央環境審議会の意見を聴いて、農薬取締法に基づき、水生生物（魚、ミジンコ等）や鳥類など、環境中の生物への影響や、飲料水を経由して農薬を摂取した場合の人の健康への影響について安全性評価を行い、各種基準を設定しています。 また、農薬は登録されたものしか使ってはいけないことはもちろん、登録の際に、使用できる作物と使用方法（希釈倍数、使用量、使用時期、回数など）も合わせて定めており、農薬を使用するときにこれらを遵守することで農薬の安全性が確保されています。

外国の登録成分はいかほどでしょうか？ 本当に国民の健康を考えているなら、このような数の農薬は登録（承認）されないと考えるのが自然と思われますし、農薬取締法の趣旨からも反していると思われます。本来例外的に認められるべき農薬が、ほぼ例外なく認められているのが現状です。 新たに一つ登録するのであれば、リスクの高い農薬の登録を2つ抹消してください。	一般的に、農薬の安全性評価における許容量は、関連するすべての毒性試験を評価し、その全てにおいて影響が出ない用量に基づき決定します。その用量にさらに通常100倍の安全係数をかけることにより、安全が確保されるよう設定されています。この考え方は国際的に共通のもので、農薬使用者の暴露許容量についても、同様の考え方により設定しています。その際には、病理組織学的検査、臨床生化学検査等において、個々の細胞への影響や酵素活性も確認しています。さらに暴露量が暴露許容量を超えないことを確認することで、農薬使用者に対する安全性を確保することとしています。 ジクロロメゾチアズの農薬使用者への影響評価においては、各試験で得られた無毒性量を基に、種差及び個人差を考慮した安全係数で除して農薬使用者暴露許容量（AOEL）を設定しております。申請されたとおり使用された場合の推計暴露量は、AOELを超えないことを確認しており、農薬使用者の安全性は担保されと考えています。また、本剤の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量から、急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）は設定する必要はなく急性影響は考慮する必要がないと判断しました。なお、急性神経毒性試験及び90日間反復経口投与毒性/神経毒性併合試験の結果も含めたすべての毒性試験を評価し、そのすべてにおいて影響が出ない用量に基づきAOELは設定されています。 審議の際に用いた資料は、解毒方法又は救命措置方法の検索に関するものを除き、試験成績の信頼性を確保するため、試験施設、その職員及び組織、試験実施の管理体制、内部調査体制及び試験データ等の保管管理について定めた農薬GLP基準に従って行われる試験によるものでなくてはなりません。また、試験の実施に当たっては、国際機関である経済協力開発機構（OECD）のガイドライン、ガイダンス等に沿ってあるいは参考として実施することとしています。 また、農薬使用者への影響評価の検討には、申請者の知的財産でもある各種の試験成績が必要であり、審議会の原則に従い公開すれば、悪意のある第三者に自己の利益のために利用されるおそれがあります。したがって、競合相手への科学データの漏洩を懸念することなく申請者から十分な情報が提供されるようにするとともに、申請者の知的財産権の侵害を防止するため、
--	--

		各種資料を厳格に管理する必要があります。このため、「農薬使用者安全評価部会の審議資料等の取扱いについて」（令和元年11月16日農業資材審議会農薬分科会決定）に基づき、申請者の提出した試験成績は非公表としています。
--	--	---