

「農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績について」の改正について

1 背景

我が国の成分規格設定においては、不純物の毒性について既知の科学的知見がない場合、その含有濃度にかかわらず急性経口毒性試験及び Ames 試験を要求している（農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績について（令和元年 9 月 6 日農業資材審議会農薬分科会農薬原体部会決定）。以下「農薬原体部会決定」という。）が、EU では含有濃度が低い場合には急性経口毒性試験は不要とされている（参考）。

含有濃度が低い不純物は農薬原体の毒性に影響を与える可能性が小さいため、EU のデータ要求にも一定の合理性があると考えられることから、不純物に関するデータ要求について国際調和を図ることについて検討した。

2 評価済みの事例の解析結果

我が国の評価では、不純物の既知の科学的知見がない場合、含有濃度にかかわらず急性経口毒性試験を求め、以下を評価。

- ① 農薬原体の毒性（LD₅₀）を 2 倍以上強くするかどうか（2 倍以上強くなると考えられる場合は反復経口投与毒性試験の実施が必要）。
- ② 参照濃度¹を算出し、農薬原体の組成分析の含有濃度の上限値が参照濃度を超えないか確認。超える場合には、考慮すべき毒性を有する不純物と判断する。

これまでに不純物の急性経口毒性試験が提出され、我が国で当該不純物の毒性について評価済みである事例を取りまとめた（別紙 1）。

その結果、急性経口毒性試験の結果に基づき追加の毒性試験が必要となった事例や、同結果から算出された参照濃度に基づき、考慮する毒性を有する不純物と判断された事例はなく、急性経口毒性試験を要求しないこととした場合であっても、不純物の毒性評価結果は同じであった。また、不純物の含有濃度が参照濃度を超える場合は、考慮する毒性を有する不純物として取り扱うものとしているが、算出された参照濃度はいずれも 10 g/kg 以上であった。

3 農薬原体部会決定の改正

以上のことから、農薬原体部会決定を改正し、含有濃度が 1～10 g/kg の不純物については急性経口毒性試験を要求しないこととしてはどうか。

¹ 農薬原体中の不純物の毒性の強さが、毒性試験に用いた農薬原体と同等となる不純物の含有濃度であり、次式により算出する。
参照濃度（g/kg）＝1000（g/kg）×不純物毒性指標／農薬原体毒性指標」の 10%。

また、「農薬の登録申請において提出すべき資料について²」では、既存の利用可能なデータとして化学物質の分類リスト等を用いて考察を行うこととされているところ、農薬原体の毒性に影響を与え得る不純物をより確実に検知できるよう、既存の利用可能なデータとして収集する公表情報の具体例（別紙 2）を別途示すこととしてはどうか。

² 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

（別紙1） 我が国における不純物の急性経口毒性試験結果等

これまでに原体規格が設定された農薬52種のうち、急性経口毒性試験が提出された不純物80種の毒性評価結果等について取りまとめた（表1）。

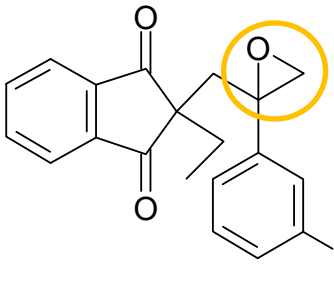
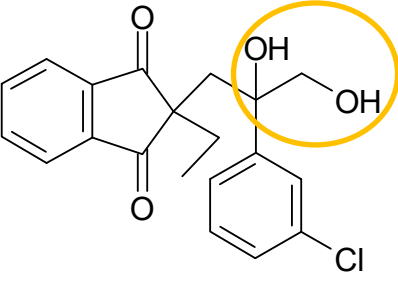
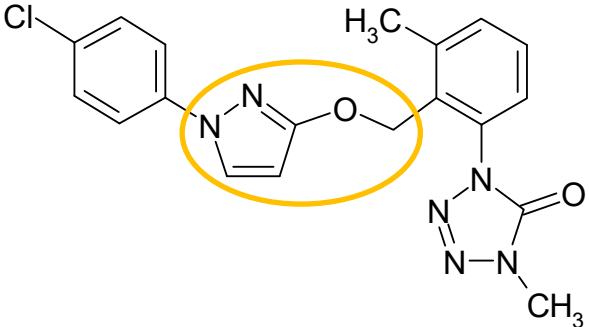
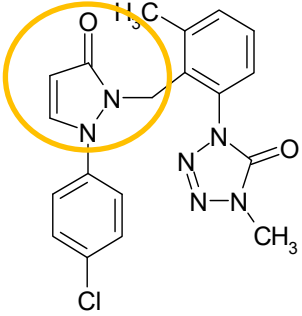
- ①について、不純物の含有濃度が10 g/kg以下の場合、不純物のLD₅₀が原体のLD₅₀の100倍以上強い物質（原体のLD₅₀が、2000 mg/kg体重の場合、20 mg/kg体重の物質）が相当するが、該当する不純物はなかった。これまで反復投与試験が提出された不純物は4つあるが、いずれも植物代謝試験等の主要代謝物であり、不純物の急性毒性の強さがトリガーとなって実施されたものではないと考えられた。
- このうち、インダノファンのIP-ジオール及びメチルテトラプロールのISS7は、いずれも有効成分から一段階の代謝反応で生成する類縁体（表.2）であり、植物代謝試験等の主要代謝物が不純物としても含有されていたケースであった。急性経口毒性試験のほかに反復経口投与経口毒性試験も実施されており、併せて評価された結果、考慮すべき毒性を有する不純物とされた。
- ②の評価方法によって、不純物のLD₅₀値から考慮すべき毒性を有する不純物とされた事例はなかった。62種の不純物のLD₅₀値は原体と同等以上であった。LD₅₀値が原体より低い不純物は14種あったが、算出された参照濃度はいずれも10 g/kg以上であった。

以上のことから、急性経口毒性試験の要求をしないこととした場合であっても、不純物の毒性評価結果は同じであった。なお、最小の参照濃度は10 g/kgであったことから、含有濃度が10 g/kgを超える場合には、考慮する毒性を有する不純物となる可能性があった。

表 1. 原体規格が設定された農薬において急性経口毒性試験が提出された不純物の概要

分類	不純物数	備考
考慮する毒性を有する	4	
急性経口毒性が原体より強い	1	<インダノファンの IP-ジオール。規格値：<10 g/kg> ・植物代謝試験等における主要代謝物。 ・LD₅₀ 及び 28 日間反復経口投与毒性試験の NOAEL が原体の約 1/10。 ・血液凝固作用から、GHS の特定の標的臓器に毒性を有する物質の最大許容濃度を基に 10 g/kg 未満と設定。
亜急性経口毒性が原体より強い	1	<メチルテトラプロールの ISS7。規格値：<30 g/kg> ・植物代謝試験における主要代謝物。 ・90 日間反復経口投与毒性試験の NOAEL が原体の約 1/40)。LD₅₀ は原体の毒性に影響しないと判断。
急性経口毒性以外の理由によるもの	2	<プロチオコナゾールの AE 1344264、AE 1344254> ・いずれも皮膚感作性が陽性（原体は陰性）
「考慮する毒性を有する」以外	76	
含有濃度が参照濃度を超えない	14	・参照濃度は 10～80 g/kg < 2 原体の 2 不純物> ・植物代謝試験等の主要代謝物。 ・含有濃度は急性経口毒性の参照濃度を超えないが、90 日間又は 28 日間反復経口投与毒性試験が提出されており、NOAEL は原体と同等であった。
急性経口毒性が原体と同程度	62	

表 2. インダノファンの IP-ジオール及びメチルテトラプロールの ISS7 の構造

インダノファン	IP-ジオール
	
メチルテトラプロール	ISS7
	

（別紙 2） 既存の利用可能なデータとして収集する公表情報の例

化学物質のリスト、評価書等を対象に公表情報を収集する。具体例は以下のとおり。

- 農薬原体の成分規格の設定に用いる試験成績についての別添 2
(https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/attach/pdf/bunnkakai_unei-1.pdf)
- SANCO/10597/2003 の Appendix III Impurities of known toxicological concern (EU)
(https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/pesticides_guidance_equivalence-chemical-substances_en.pdf)
- OPPTS 830.1000 (e),(1),(vi),(D) (3) Impurities and classes of impurities of toxicological concern include (米国)
(<http://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2009-0151-0002>)
- COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 540/2011 : implementing Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council as regards the list of approved active substances
([Implementing regulation - 540/2011 - EN - EUR-Lex](#))
- 化学物質の初期リスク評価書
- OECD SIDS Initial Assessment Report
(<https://hpvchemicals.oecd.org/ui/Search.aspx>)
- ECHA の Registered substance factsheet
(<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>)
- ICH 残留溶媒ガイドライン
- 食品安全委員会評価書

（参考）EU での要求

EU では、毒性原体の組成と製造原体の組成の比較で評価することを基本とし、それができない場合は以下の方法を推奨³。

① 増加した不純物は、全て QSAR 解析が必要。	
② >1-<10 g/kg :	Ames 試験。Ames 試験又は他の遺伝毒性試験の結果が明らかに陰性でない場合は、さらなる <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験が必要
③ >10 g/kg :	3 種類の <i>in vitro</i> 変異原性試験。 必要に応じて急性経口毒性、皮膚感作性、催奇形性、神経毒性。急性毒性試験は、不純物によって有効成分の毒性が重篤となる証拠がある場合のみ必要。
④ >50 g/kg :	必要に応じ、28 日又は 90 日反復経口投与毒性

³ SANCO/10597/2003 : GUIDANCE DOCUMENT ON THE ASSESSMENT OF THE EQUIVALENCE OF TECHNICAL MATERIALS OF SUBSTANCES REGULATED UNDER Regulation (EC) No 1107/2009 の Appendix IV