

農薬使用者への影響評価における経口投与以外による短期毒性試験の

取扱いの明確化について（案）

1. 背景

農薬使用者は農薬散布作業において、通常、皮膚及び吸気を経由して農薬に暴露する。今般、我が国に導入した農薬使用者への影響評価では、欧州と同様、経皮及び吸気の両経路からの農薬暴露量を体内に吸収された量として合算し、農薬使用者暴露許容量(AOEL)及び急性農薬使用者暴露許容量(AAOEL)と比較する枠組みとしている。通常、経口投与の短期毒性試験に基づき AOEL や AAOEL を設定するとしているが、経皮又は吸入投与による毒性試験において、経路特異的な作用が認められた場合等には、その他の試験を用いることが適切な場合がある。現状、我が国の経口以外の投与経路による短期毒性試験の要求状況は、経皮投与については21日間反復毒性試験を、吸入経路については90日間反復毒性試験を条件付きで要求しており、経路間で試験期間が異なる状況にある。

このような状況を受けて、評価に当たって必要な短期毒性試験を明確にするための検討を行う。なお、検討に当たっては、不要な動物試験を実施させないため、欧米における要求状況も参考にする。

2. 欧米における経口以外の投与経路による短期毒性試験の要求状況

(1) 経皮投与毒性試験

欧州と米国で、経皮投与による短期毒性試験としては、21/28日間及び90日間反復経皮投与毒性試験が採用されているが、その要求状況は異なる（表1）。

欧州は我が国と同様の農薬使用者への影響評価法の枠組みを取っており、評価に必要と判断される場合において、28日間及び90日間反復経皮投与毒性試験を専門家の判断により要求できる形としている（所謂、ケースバイケースの判断）（詳細：資料5-1）。

他方、米国の評価法は欧州及び我が国の評価法とは異なり、原則、経皮経路と吸入経路を個別に評価することとなっているため、反復経皮投与毒性試験の実施が必須となっている。ただし、ガイダンス¹を確認すると、反復経皮投与試験の必要性の判断については、対象物質の毒性プロファイル、農薬としての使用方法等の情報に基づき、証拠の重み付け（Weight Of Evidence; WOE）アプローチを用いると記載されており、実質、専門家の判断による要求であると考えられる（詳細：資料5-2）。食用作物へ

¹ Part 158 Toxicology Data Requirements: Guidance for Neurotoxicity Battery, Subchronic Inhalation, Subchronic Dermal and Immunotoxicity Studies

使用する場合には、原則、21/28 日間の試験が要求され、90 日間の試験については、①皮膚経路が主要な暴露経路になる場合又は②有効成分が経皮経路と経口経路で異なって代謝され、代謝物に毒性がある場合に要求される。非食用作物のみに使用する農薬については、90 日間反復経皮投与毒性試験を必須で要求しているが、化学物質の毒性又は暴露プロファイルによっては、専門家の判断により、21/28 日間反復経皮投与毒性試験で十分であるとされる場合もある。

表 1：農薬登録をする場合に必要な反復経皮投与毒性試験成績の比較（原体）

| 試験項目 | 日本 | 欧州 | 米国 | |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|-----|
| | | | 食用 | 非食用 |
| 21/28 日間反復経皮投与毒性試験 | △ ^a | △ ^b | ○ | × |
| 90 日間反復経皮投与毒性試験 | × | △ ^b | △ ^c | ○ |

○：原則要求，△：条件付き要求，×：要求せず

^a：急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められる場合は、試験成績の提出を要する。

^b：追加の経皮試験は専門家の判断で要求される。

（なお、強い刺激物の場合は追加の経皮試験は要求されない）

^c：次の基準の何れかに適合する場合

(i) 皮膚経路が主要な暴露経路になる場合

(ii) 経皮暴露により 経口と異なって代謝され、当該代謝物に毒性がある場合

（2）吸入毒性試験

欧州と米国で、短期毒性試験における反復吸入毒性試験の要求状況は異なるが、どちらの評価においても条件付きの要求となっている（表 2）。

欧州においては、対象剤の性質から吸入暴露の可能性が高い場合等、評価に必要と判断される場合において、28 日間及び 90 日間反復吸入毒性試験を専門家の判断により要求できる形としている（詳細：資料 5-1）。

他方、米国では、反復吸入暴露の可能性がある場合、90 日間反復吸入毒性試験を要求しているが、ガイダンスを確認すると、暴露量や暴露期間を考慮の上で、90 日間より短い試験期間（例えば、28 日間）であっても、評価上、十分な場合があるとされている（詳細：資料 5-2）。

表 2：農薬登録をする場合に必要な反復吸入投与毒性試験成績の比較（原体）

| 試験項目 | 日本 | 欧州 | 米国 |
|---------------|----------------|----------------|----------------|
| 28 日間反復吸入毒性試験 | × | △ ^b | × |
| 90 日間反復吸入毒性試験 | △ ^a | △ ^b | △ ^c |

○：原則要求，△：条件付き要求，×：要求せず

^a：急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められる場合は、試験成績の提出を要する。また、90 日間反復経口投与毒性試験の条件付き要求の内容において、「くん蒸剤等、有効成分の揮発性が高い農薬については、本試験に代えて 90 日間反復吸入毒性試験を提出することができる」としている。

^b：揮発性の有効成分(蒸気圧が $> 1 \times 10^{-2} \text{Pa}$)については、吸入暴露による短期試験は、専門家の判断に基づき要求される

^c：ガス、蒸気あるいはエアゾールのように農薬への重要な反復吸入暴露の可能性がある場合

3. 我が国で経口投与以外の短期毒性試験を評価に用いる場合のデータ要求の明確化（案）

欧州及び米国ともに、経口以外の投与経路による反復毒性試験については、実質、事前相談での専門家の判断により、評価対象物質の毒性プロファイル、農薬としての暴露経路等を考慮し、条件付きでデータ要求している。

他方、我が国では、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）（以下「通知」という。）にデータ要求を定めているが、申請前に専門家の意見を聞くということが困難な状況を鑑みると、要求条件に専門家の判断となる旨を明記することは、現状にそぐわないと考えられる。

このような状況を受けて、新たに通知に追加する毒性試験成績及び要求条件は、以下の①から⑥を踏まえて、表 3 のとおりとしてはどうか。

- ① 食品以外からの暴露評価に必要な毒性試験として、経皮投与については 90 日間反復経皮投与毒性試験を、吸入投与については 28 日間反復吸入毒性試験を通知に追加する。
- ② 既に海外で実施された試験の成績を受け入れるなど不要な動物試験を発生させないためにも、国際的に合意された試験方法を採用することが重要である。そのため、90 日間反復経皮投与毒性試験については、OECD Test No.411: Subchronic Dermal Toxicity: 90-day Study を、28 日間反復吸入毒性試験については、OECD Test No.412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study を試験方法として採用する。
- ③ 導入した評価法の枠組みを鑑み、経皮投与及び吸入投与による短期毒性試験については、条件付き要求とする。
- ④ 条件付き要求の内容については、現状の内容、すなわち、より投与期間の短い毒性試験結果に基づき他の投与経路に比べ著しい毒性が認められる場合に、より投与期間の長い毒性試験を求めることとする。
- ⑤ ただし、くん蒸剤については、暴露経路を考慮し、90 日間反復吸入毒性試験成績

の提出が必須であることを明記する。具体的には、90 日間反復吸入毒性試験の内容に「くん蒸剤等、有効成分の揮発性が高い農薬の場合は、試験成績の提出を要する」旨を記載する。なお、90 日間反復経口投与毒性試験の条件付き要求の内容の「くん蒸剤等、有効成分の揮発性が高い農薬については、本試験に代えて90 日間反復吸入毒性試験を提出することができる」旨の記載は削除する。

- ⑥ 既に、90 日間反復投与毒性試験を実施していた場合は、より短い投与期間の試験を新たに実施する必要がないことを明確にするため、経皮及び吸入経路ともに、90 日間反復投与毒性試験を提出する場合には、21/28 日間反復投与毒性試験成績の提出が不要であることを明記する。

通知の条件付き要求の内容では、急性毒性試験の結果に基づき、短期毒性試験を求めることとなっているが、急性毒性の観点では同等なもの、海外の評価等で経路特異的な毒性が知られている、特殊な使用方法で暴露経路が限定されるなど、経口以外の投与経路による短期毒性試験の結果が評価に必要な場合が想定される。このため、対象物質の毒性プロファイル、農薬としての暴露経路等を考慮し、急性毒性試験の結果から経路特異的な毒性が疑われない場合であっても、評価に当たっては、ケースバイケースで経皮又は吸入投与による短期毒性試験等の必要な試験を追加で要求することとしてはどうか。

上記方針案を受けた通知改正案は別紙のとおり。

表 3 : 短期毒性における反復経皮・吸入投与毒性試験の要求

| 試験成績 | 提出の要否 | 条件付き要求 (△) の内容 (案) |
|------------------|-------|---|
| 21/28 日間反復経皮投与毒性 | △ | 急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められる場合は、試験成績の提出を要する。ただし、90 日間反復経皮投与毒性試験成績を提出する場合は、提出を要しない。 |
| 90 日間反復経皮投与毒性 | △ | 21/28 日間反復経皮投与毒性試験の結果から、他の暴露経路による短期毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められる場合は、試験成績の提出を要する。 |
| 28 日間反復吸入毒性 | △ | 急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められる場合は、試験成績の提出を要する。ただし、90 日間反復吸入投与毒性試験成績を提出する場合は、提出を要しない。 |
| 90 日間反復吸入毒性 | △ | 28 日間反復吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による短期毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められる場合又はくん蒸剤等、有効成分の揮発性が高い農薬の場合は、試験成績の提出を要する。 |

通知の改正 (案)

1. 通知の第1の5の(2)の①の改正 (案)

(下線部分は改正部分)

(2) 急性毒性、短期毒性、長期毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性、神経毒性その他の毒性に関する試験成績 (規則第2条第1項5号ロ)

① 有効成分の評価に用いる試験成績

- ア 急性経口毒性
- イ 急性経皮毒性
- ウ 急性吸入毒性
- エ 皮膚感作性
- オ 90日間反復経口投与毒性
- カ 28日間反復吸入毒性
- キ 90日間反復吸入毒性
- ク 21/28日間反復経皮投与毒性
- ケ 90日間反復経皮投与毒性
- コ 遺伝毒性
 - A) 復帰突然変異 (*in vitro*)
 - B) 染色体異常 (*in vitro*)
 - C) 小核 (*in vivo*)
 - D) 遺伝子突然変異又はDNA損傷 (*in vivo*)
- サ 慢性毒性
- シ 発がん性
- ス 繁殖毒性
- セ 発生毒性
- ソ 発達神経毒性
- タ 急性神経毒性
- チ 急性遅発性神経毒性
- ツ 28日間反復投与遅発性神経毒性
- テ 反復経口投与神経毒性
- ト 添加物及び不純物の毒性
- ナ 解毒方法又は救命処置方法

2. 通知の表5の口の改正（案）

（下線部分は改正部分）

| ロ 急性毒性、短期毒性、長期毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性、神経毒性その他の毒性に関する試験成績 | | | |
|--|----------------------|-----------------------|--|
| (1) 有効成分の評価に用いる試験成績 被験物質：農薬原体 | | | |
| 試験成績 | 提出の要否 | | 条件付き要求（△）の内容 |
| | 食用又は飼料用に利用される農作物等に使用 | 食用又は飼料用に利用されない農作物等に使用 | |
| ① 急性経口毒性 | ○ | ○ | |
| ② 急性経皮毒性 | △ | △ | 次の①又は②に該当する場合は、試験成績の提出を要しない。 ①腐食性（強酸性（おおむね pH2 以下）又は強アルカリ性（おおむね pH 11.5 以上）等）を有すると認められる場合 ②急性経口毒性において半数致死量が 2,000 mg/kg 体重を超える場合 |
| ③ 急性吸入毒性 | ○ | ○ | |
| ④ 皮膚感作性 | ○ | ○ | |
| ⑤ 90 日間反復経口投与毒性 | ○1 | ○2 | 1 の場合は 2 種の動物（通常、ラット及びイヌ）、2 の場合は 1 種の動物（通常、ラット）に供試した試験成績の提出を要する。 |
| <u>⑥ 28 日間反復吸入毒性</u> | <u>△</u> | <u>△</u> | <u>急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められる場合は、試験成績の提出を要する。</u> <u>ただし、90 日間反復吸入投与毒性試験成績を提出する場合は、提出を要しない。</u> |
| ⑦ 90 日間反復吸入毒性 | △ | △ | <u>28 日間反復吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による短期毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められる場合</u> <u>又はくん蒸剤等、有効成分の揮発性が高い農薬の場合</u> は、試験成績の提出を要する。 |

| | | | |
|--------------------------------|---|---|---|
| ⑧ 21/28日間反復経皮投与毒性 | △ | △ | 急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められる場合は、試験成績の提出を要する。 ただし、90日間反復経皮投与毒性試験成績を提出する場合は、提出を要しない。 |
| ⑨ 90日間反復経皮投与毒性 | △ | △ | 21/28日間反復経皮投与毒性試験の結果から、他の暴露経路による短期毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められる場合は、試験成績の提出を要する。 |
| ⑩ 遺伝毒性 | | | |
| A) 復帰突然変異 (in vitro) | ○ | ○ | |
| B) 染色体異常 (in vitro) | ○ | ○ | |
| C) 小核 (in vivo) | ○ | ○ | |
| D) 遺伝子突然変異又は DNA 損傷 (in vivo) | △ | △ | 復帰突然変異 (in vitro) の試験結果が陽性又はその疑いがある場合は、生体における遺伝毒性の情報を得るために試験成績の提出を要する。 |
| ⑪ 慢性毒性 | ○ | × | 発がん性との併合試験を提出することができる。 発がん性との併合試験の結果、非遺伝毒性によると考えられる発がん性等がみられた場合には、追加試験等により予想される作用機序を検討した結果を報告すること。 |
| ⑫ 発がん性 | ○ | × | 2種の動物（通常、ラット及びマウス）に供試した試験成績の提出を要する。 なお、1種については、慢性毒性との併合試験を提出することができる。 試験の結果、非遺伝毒性によると考えられる発がん性等がみられた場合には、追加試験等により予想される作用機序を検討した結果を報告すること。 |
| ⑬ 繁殖毒性 | ○ | ○ | |
| ⑭ 発生毒性 | ○ | ○ | 2種の動物（通常、ラット及びウサギ）に供試した試験成績の提出を要する。 |
| ⑮ 発達神経毒性 | △ | △ | 神経毒性や繁殖毒性等の他の毒性試験の結果から、成熟動物又は発達段階の動物に投与に関連する神経学的影響（臨床神経毒性症状、機能/行動影響、脳重量 |

| | | | |
|--------------------|---|---|---|
| | | | 変化、神経系の奇形、神経組織病理学的所見等)が認められ、発達期の神経毒性を確認する必要がある場合は、試験成績の提出を要する。 |
| ⑯ 急性神経毒性 | △ | △ | 急性経口毒性試験における一般状態の観察及びラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等において、致死量未満の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見のないことが確認でき、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がない場合、又は反復経口投与神経毒性試験若しくは 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (OECD Test No.424) で神経毒性が示唆されない場合は、試験成績の提出を要しない。 |
| ⑰ 急性遅発性神経毒性 | △ | △ | 次の①又は②に該当する場合は、試験成績の提出を要しない。 ①急性毒性試験等他の試験成績から、有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有しないと認められる場合 ②有効成分がりん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する化合物ではない場合 |
| ⑱ 28 日間反復投与遅発性神経毒性 | △ | △ | 急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がない場合、又は急性遅発性神経毒性試験の結果から、明らかに遅発性神経毒性がないと認められる場合は、試験成績の提出を要しない。 |
| ⑲ 反復経口投与神経毒性 | △ | △ | 神経毒性と一般毒性を関連付けて評価するために、反復経口投与毒性との併合試験成績を提出することができる。 ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験等における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等において、致死量未満の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見のないことが確認でき、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がない場合、又は 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (OECD Test No.424) で神経毒性が示唆されない場合は、試験成績の提出を要しない。 |
| ⑳ 添加物及び不純物の毒性 | ○ | ○ | |

| | | | |
|--|---|---|---|
| ② 解毒方法又は救命処置方性 | △ | △ | <p>次の①～③のいずれかに該当する場合は、試験成績の提出を要する。</p> <p>①急性経口毒性試験において半数致死量が 300 mg/kg 以下</p> <p>②急性経皮毒性試験において半数致死量が 1,000 mg/kg 以下</p> <p>③急性吸入毒性試験において半数致死濃度が、ガスの場合は 2,500 ppm 以下、蒸気の場合は 10 mg/L 以下、ダスト又はミストの場合は 1 mg/L 以下</p> |
| <p>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な場合は、上記試験成績の提出を要しない。ただし、窒素、デンブレン等食品として一般に広く利用されており、特に安全と認められる物質を除き、復帰突然変異 (in vitro) については、化学物質の毒性に関する基本情報として位置付けられていることから、試験成績の提出を要する。</p> <p>誘引剤等、有効成分等が封入された状態で使用される場合は、急性経口毒性を除く上記の試験成績の提出を要しない。</p> <p>忌避剤、殺そ剤、ナメクジ駆除剤等、配置して使用され、かつ、農薬使用者の暴露がないことが明らかな場合は、急性経口毒性、急性経皮毒性、皮膚感作性及び復帰突然変異 (in vitro) を除く上記の試験成績の提出を要しない。</p> <p>粉衣など種子等に直接付着させて使用される農薬等、適用農作物の生育の初期段階において使用されること等の理由により、当該農作物を通して人が有効成分等を摂取するおそれがきわめて低いと認められる場合は、慢性毒性、発がん性及び繁殖毒性について、試験成績の提出を要しない。</p> <p>提出した毒性試験で観察された所見をさらに確認するため、必要な試験成績を提出することが望ましい。(例えば、免疫毒性、内分泌かく乱に関する試験等)</p> | | | |

3. 通知の別添の<人に対する影響>の口の「28日間反復吸入毒性」から「90日間反復経皮投与毒性」の改正（案）

（下線部分は改正部分）

28日間反復吸入毒性

1. 目的

被験物質を28日間にわたって反復吸入暴露したときに生じる毒性変化及び毒性変化の認められない最高投与量（無毒性量）についての科学的知見を得ることにより、農薬使用時の安全な取扱方法を確立すること等。

2. 試験方法

OECD Test No.412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study

90日間反復吸入毒性

1. 目的

被験物質を90日間にわたって反復吸入暴露したときに生じる毒性変化及び毒性変化の認められない最高投与量（無毒性量）についての科学的知見を得ることにより、農薬使用時の安全な取扱方法を確立すること等。

2. 試験方法

OECD Test No. 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study

21/28日間反復経皮投与毒性

1. 目的

被験物質を21又は28日間にわたって反復経皮投与したときに生じる毒性変化及び毒性変化の認められない最高投与量（無毒性量）についての科学的知見を得ることにより、農薬使用時の安全な取扱方法を確立すること等。

2. 試験方法

OECD Test No. 410: Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study

90日間反復経皮投与毒性

1. 目的

被験物質を90日間にわたって反復経皮投与したときに生じる毒性変化及び毒性変化の認められない最高投与量（無毒性量）についての科学的知見を得ることにより、農薬使用

時の安全な取扱方法を確立すること等。

2. 試験方法

OECD Test No.411: Subchronic Dermal Toxicity: 90-day Study