

農薬の登録申請において提出すべき資料の試験方法について（案）

1 経緯

農薬の登録申請において提出すべき資料は、「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（以下「通知」という。））に規定されている。

当該通知において、人に対する影響に関する試験成績を提出することが要求されており、その試験成績の作成に用いる試験方法として、OECDのテストガイドライン（以下「TG」という。）が採用されている。

当該通知の発出以降、OECDのTGの改訂に対応して、人に対する影響に関する試験成績については、令和元年6月に経皮吸収及び圃場における農薬使用者暴露に関する試験成績並びに令和3年8月に28日間反復吸入毒性、21/28日間反復経皮投与毒性及び90日間反復経皮投与毒性に関する試験成績の提出要求を通知に追加するとともに、これらの試験成績の作成に用いる新たなTGを追加したところである。

今般、OECDにおいて新たに検討されたTGのうち、現行の通知で要求している人に対する影響に関する試験成績に関し、その作成に用いることができると考えられるものが5件あることを踏まえ、これらを通知に追加することをご提案したい。

2 追加を提案するTG

追加対象のTGは、眼刺激性に関するTGが3件、皮膚感作性に関するTGが1件、遺伝毒性に関するTGが1件である（表）。各TGの概要については別紙に示した。

表 新たに追加を提案するTG

	試験成績	TG番号	TG名称	用途
1	眼刺激性	TG494(2019)	Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage	試験方法
2	眼刺激性	TG496(2019)	<i>In vitro</i> Macromolecular Test Method for Identifying Chemicals Inducing Serious Eye Damage and Chemicals not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage	試験方法
3	眼刺激性	TG467(2022)	Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritations	評価方法
4	皮膚感作性	TG497(2025)	Guideline on Defined Approaches for Skin Sensitisation	評価方法
5	遺伝毒性	TG470(2022)	Mammalian Erythrocyte <i>Pig-a</i> Gene Mutation Assay	試験方法

1～2は、実験動物を用いない *in vitro* 試験方法、3及び4は、それら *in vitro* 試験結果を統合的に評価するための評価方法であり、昨今の動物愛護及び福祉の流れを受けて導入され、欧米を中心に評価への活用が進められている。また、5は、哺乳類を用いた *in vivo* 試験であるが、遺伝子突然変異を指標とする試験方法として新たに OECD で策定されたものである。

3 今後の対応

今般追加をご提案した5件のTGで実施される試験成績は、主として農薬使用者安全評価部会及び農薬原体部会における評価にとって有用な資料となる。このため、これらのTGを通知に追加することの可否については、両部会で審議いただき、その結果を農薬分科会に報告することとしたい。

以上を踏まえ、当該TGを通知に追加することの可否について、ご検討をお願いしたい。

以上

資料4-別紙

採用を予定しているOECDテストガイドラインの概要

I. 眼刺激性

1. TG494 : Vitrigel®-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals Not Requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage
 - ・ヒト角膜上皮組織シート型培養モデルに被験物質を暴露した際の経上皮バリア機能の経時的変化を指標として、被験物質の眼に対する影響を評価する *in vitro* 試験法である。
 - ・経上皮バリア機能を反映する経上皮電気抵抗（TEER）値の経時的変化から、UN GHS 区分の「区分に該当しない（区分外）」を判定する。
2. TG496: *in vitro* Macromolecular Test Method for Identifying Chemicals Inducing Serious Eye Damage and Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage
 - ・眼組織を構成する高分子成分を模擬したマトリックスを用い、被験物質によるタンパク質及び脂質等の化学的損傷を指標とし、被験物質の眼に対する影響を評価する *in vitro* 試験法である。
 - ・高分子マトリックスの構造変化に伴う混濁を光散乱の変化（405 nm）として測定し、Irritation Draize Equivalent (IDE) スコアから算出した最大適格スコア (MQS) に基づき、UN GHS の「区分1（重篤な眼の損傷性）」又は「区分に該当しない（区分外）」を判定する。
3. TG467: Defined Approaches for Serious Eye Damage and Eye Irritation
 - ・定義済みアプローチ (Defined Approaches (DAs)) とは、複数のデータを、予め決められたデータ解釈手順に適用し、被験物質のヒトに対する有害性を予測することである。
 - ・「TG467 重篤な眼損傷性及び眼刺激性に関する定義済みアプローチ」は、単独の *in vitro* 眼損傷性/眼刺激性試験結果では有害性の区分判定が困難な場合において、2つの試験結果を組み合わせることにより区分判定を可能にするものである。以下の4つの判定方法が規定されている。
 - (1) 定義済みアプローチ液体1 (DAL-1) (トップダウン、ボトムアップ)
①物理化学的性状、②TG492 試験結果、③TG437 試験結果を用いて、UN GHS 区分の「区分1」、「区分2」及び「区分外」を判定する。
 - (2) 定義済みアプローチ液体2 (DAL-2) (トップダウン、ボトムアップ)
①TG491 試験結果、②TG437 試験結果を用いて、UN GHS 区分の「区分1」、

「区分2」及び「区分外」を判定する。

(3) 定義済みアプローチ固体 (DAS)

①TG492 試験結果、②TG437 試験結果を用いて、UN GHS 区分の「区分1」、「区分2」及び「区分外」を判定する。

(4) 定義済みアプローチ界面活性剤 (DASF) (トップダウン、ボトムアップ)

①TG492 試験結果、②TG491 試験結果を用いて、UN GHS 区分の「区分1」、「区分2」及び「区分外」を判定する。

II. 皮膚感作性

1. TG497 : Guideline on Defined Approaches for Skin Sensitisation

・「TG497 皮膚感作性に関する定義済みアプローチ」は、皮膚感作性の有害性発現経路 (AOP) に関わるキーイベント (KE 1 ~ KE 3) に基づき、複数の *in chemico* / *in vitro* / *in silico* の試験結果を、予め定められた判定手順 (定義済みアプローチ) により統合し、ヒトにおける皮膚感作性の有無を予測する試験ガイドラインである。

・個々の *in chemico* / *in vitro* 試験単独では皮膚感作性の有無を確定できないが、複数の試験結果を統合することで、UN GHS に基づく区分判定が可能となる。

・2 out of 3 (2o3) 定義済みアプローチ：

①TG442C、②TG442D、③TG442E のうち 2 つの試験結果を用いて、UN GHS 区分の「区分1」と「区分外」を判定する。

・統合試験戦略 (ITS) 定義済みアプローチ：

①TG442C、②TG442E 試験結果及び③*in silico* 結果を用いて、UN GHS 区分の「区分1」と「区分外」を判定する。

III. 遺伝毒性

1. TG470 : Mammalian Erythrocyte *Pig-a* Gene Mutation Assay

・細胞膜表面タンパク質の結合に関する GPI アンカーの生合成に関する *Pig-a* 遺伝子 (Phosphatidylinositol glycan class A) の変異を指標として、*in vivo* における遺伝子突然変異誘発性を評価する試験である。

・成熟げっ歯類 (ラット又はマウス) に被験物質を 28 日間反復経口投与し、投与終了後に末梢血を用いて評価する。

・末梢血中の赤血球及び網状赤血球をフローサイトメトリーにより解析し、変異型赤血球頻度 (MUT RBC) 及び変異型網状赤血球頻度 (MUT RET) を算出する。

・これらの頻度が溶媒対照群と比較して有意に増加した場合に陽性と判定する。

・血液のみを試料とするため、反復投与毒性試験等との併合実施が可能である。

以上