

農薬の登録申請時に提出が要求される毒性試験について

資料一覧

- 2 - 1 . 農薬の登録申請に係る試験成績について
- 2 - 2 . 「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について
- 2 - 3 . テストガイドライン（急性吸入毒性試験）
- 2 - 4 . テストガイドライン（90日間反復吸入毒性試験）

農薬の登録申請に係る試験成績について（抜粋）

（平成12年11月24日付け12農産第8147号）
 一部改正 平成13年 6月26日 13生産第1739号
 一部改正 平成14年12月10日 14生産第7269号
 一部改正 平成16年11月24日 16消安第6197号
 一部改正 平成17年 3月16日 16消安第9260号

本文中の下線は、当部会の参考資料として用いるために引いたものである。

第1 試験成績の具体的内容について

農薬取締法（昭和23年法律第82号。以下「法」という。）第2条第2項（法第15条の2第6項において準用する場合を含む。）及び第6条の2第1項（法第15条の2第6項において準用する場合を含む。以下同じ。）の規定に基づき農薬の登録を申請する者（以下「申請者」という。）が提出すべき農薬（微生物を有効成分とするものを除く。以下同じ。）の薬効、薬害、毒性及び残留性に関する試験成績の具体的内容は、次に掲げるものとする。

（1）薬効に関する試験成績

適用病害虫に対する薬効に関する試験成績（農作物等の生理機能の増進又は抑制に用いられる薬剤にあっては、適用農作物等に対する薬効に関する試験成績）

（2）薬害に関する試験成績

- ア 適用農作物に対する薬害に関する試験成績
- イ 周辺農作物に対する薬害に関する試験成績
- ウ 後作物に対する薬害に関する試験成績

（3）毒性に関する試験成績

- ア 急性経口毒性試験成績
- イ 急性経皮毒性試験成績
- ウ 急性吸入毒性試験成績
- エ 皮膚刺激性試験成績
- オ 眼刺激性試験成績
- カ 皮膚感作性試験成績
- キ 急性神経毒性試験成績
- ク 急性遅発性神経毒性試験成績
- ケ 90日間反復経口投与毒性試験成績
- コ 21日間反復経皮投与毒性試験成績
- サ 90日間反復吸入毒性試験成績
- シ 反復経口投与神経毒性試験成績
- ス 28日間反復投与遅発性神経毒性試験成績
- セ 1年間反復経口投与毒性試験成績

- ソ 発がん性試験成績
- タ 繁殖毒性試験成績
- チ 催奇形性試験成績
- ツ 変異原性に関する試験成績
- テ 生体機能への影響に関する試験成績
- ト 動物体内運命に関する試験成績
- ナ 植物体内運命に関する試験成績
- ニ 土壌中運命に関する試験成績
- ヌ 水中運命に関する試験成績
- ネ 水産動植物への影響に関する試験成績
- ノ 水産動植物以外の有用生物への影響に関する試験成績
- ハ 有効成分の性状、安定性、分解性等に関する試験成績
- ヒ 水質汚濁性に関する試験成績
- フ 環境中予測濃度算定に関する試験成績
- (4) 残留性に関する試験成績
 - ア 農作物への残留性に関する試験成績
 - イ 土壌への残留性に関する試験成績

第2・3 (略)

第4 試験成績の提出の除外について

第1の規定にかかわらず、別表2に掲げる場合その他当該農薬の有効成分の種類、剤型、使用方法等からみて試験成績の一部につきその提出を必要としない合理的な理由がある場合には、申請者は、当該理由を記載した書類等を当該試験成績に代えて提出することができる。

第5～9 (略)

(別記様式)(略)

(別表1)(略)

(別表2)(抜粋)

第4中「別表2に掲げる場合」とは、下表の左欄のそれぞれの試験成績ごとに同表の右欄に示す場合のことをいう。

試験成績	試験成績の提出を要しない場合
急性経皮毒性試験成績	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pH11.5以上)等)を有すると認められる場合

急性吸入毒性試験成績	製剤での実施に関し、当該農薬の剤型、使用方法等からみて、当該農薬の使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと認められる場合
皮膚刺激性試験成績	腐食性（強酸性（おおむねpH 2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
眼刺激性試験成績	次に掲げる区分のいずれかに該当する場合 腐食性（強酸性（おおむねpH 2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 皮膚刺激性試験の結果から、腐食性等を有すると疑われる場合
急性神経毒性試験成績	急性毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められる場合
急性遅発性神経毒性試験成績	次に掲げる区分のいずれかに該当する場合 急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる場合 遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる場合
90日間反復経口投与毒性試験成績	次に掲げる区分のいずれかに該当する場合 当該農薬の剤型、使用方法等からみて、当該農薬の使用に係る当該農薬の成分である物質（その物質が化学的に変化して生成した物質を含む。以下「成分物質等」という。）の暴露量がきわめて微量であること等の理由により、安全と認められる場合 当該農薬の成分物質等の種類等からみて、その毒性がきわめて弱いこと等の理由により、安全と認められる場合
21日間反復経皮投与毒性試験成績	次に掲げる区分のいずれかに該当する場合 当該農薬の使用者等が長期にわたって当該農薬の経皮暴露を受けるおそれがないと認められる場合 急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められる場合

90日間反復吸入毒性試験成績	次に掲げる区分のいずれかに該当する場合 <u>当該農薬の使用者等が長期にわたって当該農薬の経気道暴露を受けるおそれがないと認められる場合</u> <u>急性吸入毒性に関する試験成績の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められる場合</u>
反復経口投与神経毒性試験成績	90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められる場合
28日間反復投与遅発性神経毒性試験成績	急性遅発性神経毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められる場合
1年間反復経口投与毒性試験成績	次に掲げる区分のいずれかに該当する場合 当該農薬の剤型、使用方法等からみて、人が当該農薬の成分物質等を長期にわたり摂取するおそれがないこと、摂取する量がきわめて微量であること等の理由により、安全と認められる場合 当該農薬の成分物質等の種類等からみて、その毒性がきわめて弱いこと等の理由により、安全と認められる場合
発がん性試験成績	次に掲げる区分のいずれかに該当する場合 当該農薬の剤型、使用方法等からみて、人が当該農薬の成分物質等を長期にわたり摂取するおそれがないこと、摂取する量がきわめて微量であること等の理由により、安全と認められる場合であって、かつ、変異原性が明確に認められない場合 当該農薬の成分物質等の種類等からみて、その毒性がきわめて弱いこと等の理由により、安全と認められる場合
繁殖毒性試験成績	次に掲げる区分のいずれかに該当する場合 当該農薬の剤型、使用方法等からみて、人が当該農薬の成分物質等を長期にわたり摂取するおそれがないこと、摂取する量がきわめて微量であること等の理由により、安全と認められる場合 当該農薬の成分物質等の種類等からみて、その毒性がきわめて弱いこと等の理由により、安全と認められる場合

<p>催奇形性試験成績</p>	<p>次に掲げる区分のいずれかに該当する場合 当該農薬の剤型、使用方法等からみて、当該農薬の使用に係る当該農薬の成分物質等の暴露量及び摂取量がきわめて微量であること等の理由により、安全と認められる場合 当該農薬の成分物質等の種類等からみて、その毒性がきわめて弱いこと等の理由により、安全と認められる場合</p>
<p>変異原性に関する試験成績</p>	<p>「催奇形性試験成績」の場合に同じ。</p>
<p>生体機能への影響に関する試験成績</p>	<p>「催奇形性試験成績」の場合に同じ。</p>

「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付**け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用について（抜粋）**

（平成13年10月10日付け13生産第3986号）
一部改正 平成14年12月10日 14生産第7270号
一部改正 平成16年11月24日 16消安第6198号
一部改正 平成17年03月16日 16消安第9261号

1～3 （略）

4．試験成績の提出の除外について

局長通知の第1に掲げる試験成績は、農薬の登録検査を行う上で必要不可欠なものとして位置付けられたものであるが、農薬の有効成分の種類、剤型、使用方法等の観点から、その一部につき提出を要しない場合もある。

これら試験成績の提出を要しない場合に係る条件等については、登録申請に係る農薬ごとに判断すべきものである一方、個々の試験成績の登録検査における位置付け等を踏まえ、提出を要しない場合の考え方についてその一部を局長通知の別表2に示したところである。

以下、局長通知の別表2及びその他試験成績の提出の除外に係る運用指針を示す。

なお、被験物質の性状等から、試験の実施が困難である場合についても、ここでいう「試験成績の一部につきその提出を必要としない合理的な理由」がある場合とみなすものとする。

（1）（略）

（2）毒性に関する試験成績について

・ （略）

急性吸入毒性試験成績について

次に掲げる場合等にあつては、本試験成績の提出を必要としないものとする。

ア．原体での実施について

（ア）当該農薬の有効成分の種類等からみて、その毒性がきわめて弱いこと等の理由により安全と認められる場合。例えば、当該農薬の有効成分が既に食品等において一般に広く利用されており安全であることが公知である場合がこれに該当する。

（イ）当該農薬の剤型、使用方法等からみて、当該農薬の成分物質が直接経気道暴露するおそれがきわめて低いこと等の理由により安全と認められる場合。例えば、次に掲げる場合がこれに該当する。

a．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

b．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

イ．製剤での実施について

「当該農薬の剤型、使用方法等からみて、当該農薬の使用者等が経気道暴露を受けるおそれがないと認められる場合」として、例えば、くん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬を使用する場合はこれに該当する。

～ (略)

90日間反復吸入毒性試験成績について

ア．「当該農薬の使用者等が長期にわたって当該農薬の経気道暴露を受けるおそれがないと認められる場合」として、例えば、次に掲げる場合がこれに該当する。

(ア) 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

(イ) 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

イ．「急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められる場合」として、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ない場合がこれに該当する。

ウ．前2項に該当する場合のほか、当該農薬の有効成分の種類等からみて、その毒性がきわめて弱いこと等の理由により安全と認められる場合。例えば、当該農薬の有効成分が既に食品等において一般に広く利用されており安全であることが公知である場合がこれに該当する。

～ (略)

(3)～(9) (略)

5 (略)

別表1～6 (略)

急性吸入毒性試験（2 - 1 - 3）

（ 「農薬の登録申請に係る試験成績について」別添より）

1．目的

本試験は、吸入経路による農薬の単回暴露によって起こり得る健康障害に関する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を目的とする。

2．供試動物

- (1) 1種以上の哺乳動物（通常ラット）の若齢成獣を用いる。
- (2) 雌は、未経産で非妊娠のものを用いる。

3．暴露方法

- (1) 吸入装置で設定濃度に少なくとも4時間暴露する。暴露方法は全身又は鼻部暴露とし、暴露中は給餌給水は行わない。
- (2) 暴露中は、流量、被験物質の実際濃度、粒子径分布、温度及び湿度をモニタリングし、これらに関する条件を一定に保つ。
- (3) 粒子径（空気力学的質量中位径）は1～4 µmが望ましい。または、実施可能な最小粒子径とする。
- (4) 被験物質が揮発性の場合には、爆発の起こる濃度にならないよう注意する。

4．観察期間

少なくとも14日間の観察を行う。

5．動物数及び試験群の設定

(1) 動物数の設定

一群につき5匹程度とし、すべて同性とする。

(2) 試験群の設定

少なくとも3段階の用量設定による被験物質暴露群を設ける。

一方の性での試験に加えて、少なくとも他方の性1群に暴露し、他方の性の動物が被験物質に対して著しく高い感受性を持っていないことを確かめる。どちらかの性の供試動物がより高い感受性を持つという十分な情報が得られている場合には、他の性による試験は省略してもよい。

暴露群に毒性徴候と死亡動物が発生するよう適当な間隔の暴露量段階を設ける。

暴露群の設定は、濃度 - 反応曲線及びおおよその半数致死濃度（LC₅₀）を決定するのに十分でなければならない。

暴露環境中、被験物質の適切な濃度を維持するため媒体を使用する場合には、当該媒体は毒性が既知のものであり、かつ、試験結果に重大な影響を与えないものが望ましい。

必要な場合には、溶媒対照群試験を行う。

(3) 限界試験

5 mg/l の暴露濃度（呼吸可能な被験物質の実際の濃度）で4時間の試験により被験物質に関連した死亡を生じない場合は、当該濃度以上での試験は必要ない。ただし、他の性1群に5mg/lを暴露し、感受性を確認するものとする。

被験物質の物理化学的性質のために5mg/lでの暴露が不可能な場合であって、かつ、本試験法の操作手順を使って得られる最高濃度で被験物質に関連した死亡を生じない場合は、当該濃度以上で実施する必要はない。ただし、他の性1群にその最高濃度を暴露し、感受性を確認するものとする。

6. 観察及び検査

次の(1)及び(2)の項目について実施する。

(1) 一般状態の観察

「急性経皮毒性試験」に準ずる。

(2) 病理学的検査

呼吸器系の変化に着目し、観察した毒作用を考慮し、すべての試験動物について剖検を行い、すべての肉眼的病理所見を記録する。

24時間以上生存した試験動物の臓器について肉眼的に異常所見の認められたものについては、病理組織学的検査を行うことが望ましい。

90日間反復吸入毒性試験(2-1-11)

(「農薬の登録申請に係る試験成績について」別添より)

1. 目的

本試験は、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を目的とする。

2. 供試動物

- (1) 1種以上の哺乳動物(通常、ラット)を用いる。
- (2) 若齢成獣を用いる。
- (3) 原則として、雌雄の動物を同数用いる。なお、雌は未経産で非妊娠のものを用いる。

3. 暴露方法

- (1) 適切な性能を有する吸入装置を用いる。暴露中は給餌、給水を行わない。
- (2) 暴露中、流量、被験物質の実際濃度、粒子径分布、温度、湿度等をモニタリングし、一定条件に保つ。
- (3) 粒子径(空気力学的質量中位径)は、1~4 μ m又は実施可能な最小粒子径とする。
- (4) 揮発性物質の場合は、爆発の起こる濃度にならないよう注意する。

4. 暴露期間

1日の暴露時間は少なくとも6時間とし、毎週5日間以上、90日以上暴露する。

5. 動物数及び試験群の設定

(1) 動物数の設定

1群当たり雌雄各10匹以上とする。

各群への動物の割り付けは、体重層別等による適切な無作為抽出法により行う。なお、試験結果の評価を行う上で十分な動物数を確保すること。

(2) 試験群の設定

被験物質投与群

ア 対照群の他に少なくとも3段階の暴露群を設ける。

イ 用量段階は、被験物質の毒性の徴候を明らかにし、無毒性量を推定できるように設定する。最高用量は多数例の死亡を起こすことなく毒性影響が認められる用量、最低用量は何ら毒性影響が認められない用量とし、かつ、用量反応関係がみられるように各用量段階を設定する。また、用量設定の根拠を示すこと。

対照群

ア 対照群は、被験物質の投与を行わないこと以外、すべての点で被験物質投与群と同一の条件とする。

イ 被験物質の投与に溶媒等を使用する場合には、投与溶媒量の最も多い用量群と同量の溶媒の投与を行うこと。毒性に関する情報が十分に得られていない溶媒等を使用する場合には、さらに無処置対照群を加える。

6. 観察及び検査

次の(1)～(5)の項目について実施する。

(1) 一般状態の観察

すべての動物について、毎日、死亡の有無及び一般状態(毒性徴候の発現時期やその程度)を観察するとともに、定期的に体重及び摂餌量を測定する。

体重及び摂餌量の測定の頻度は、通常、投与開始前及び投与開始後少なくとも週1回とする。

(2) 血液検査

少なくとも試験終了時に1回、原則として、すべての動物について行うことが望ましいが、実施上の理由から、各群の一部(少なくとも5匹)の動物に限っても差し支えない。

検査前に一晩絶食させることが望ましい。

通常、次の項目について行うが、そのほか試験ごとに適切な項目を追加選定して行うことが望ましい。なお、検査項目及び検査方法は、国際的に広く採用されているものを考慮に入れて選定する。

ア 血液学的検査

赤血球数、白血球数、血液像(白血球型別百分率)、血小板数、血色素量、ヘマトクリット値、その他必要に応じて網状赤血球数、凝固能(プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間)等

イ 血液生化学的検査

血清(血漿)総蛋白、アルブミン、ブドウ糖、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、トランスアミナーゼ[AST(GOT)、ALT(GPT)]、 γ -GTP、アルカリフォスファターゼ、電解質(ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン等)等

(3) 尿検査

各群雌雄ごとに一定数の動物(少なくとも5匹)について血液検査と同時期に必要な応じて尿検査を行う。

検査は、通常、次の項目について行う。

尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣、比重等

(4) 眼科学的検査

可能な限りすべての動物(少なくとも高用量群と対照群)について、投与開始前と試験終了時に行う。異常が発見された場合にはすべての動物について行う。

(5) 病理学的検査等

剖検

ア すべての動物について剖検後、体表、開口部、頭蓋、胸腔及び腹腔並びに内部器官の観察を行う。

イ すべての動物について、次の器官を含む主要な臓器の重量を測定する。

肝臓、腎臓、副腎、精巣

器官及び組織の保存

試験終了後も必要に応じて病理組織学的検査を実施できるように、次に掲げる器官及び組織を保存する。

すべての肉眼的病変部、皮膚、脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺(気管を含む)、鼻咽頭、心臓、胸骨、唾液腺、肝臓(及び胆嚢)、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、生殖腺、子宮及び性器付属器、乳腺、筋肉、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、膀胱、リンパ節、末梢神経、脊髄、眼、大動脈

病理組織学的検査

次の動物等を対象として病理組織学的検査を実施する。

ア 対照群及び最高投与群のすべての動物

イ 試験期間中に死亡及び屠殺したすべての動物

ウ すべての動物における肉眼的病変部

エ すべての動物における標的臓器

オ すべての動物における気道、肝臓及び腎臓

なお、その他の投与群の病理組織学的検査は、最高投与群で作用が発現した部位について必ず行う。