

令和5年度農林水産省請負業務報告書

令和5年度生産資材安全確保対策委託事業
(補助成分海外規制調査事業)業務
報 告 書

令和6年3月



みずほリサーチ&テクノロジーズ

目 次

1	調査の目的.....	1
2	諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査	2
2.1	概要	2
2.2	米国	10
2.2.1	農薬に使用できる補助成分に関する規制	10
2.2.2	「2.2.1」の対象となる補助成分の定義.....	14
2.2.3	補助成分の安全性等の評価方法	15
2.2.4	「2.2.3」を実施するために申請者へ要求しているデータ	31
2.2.5	「2.2.3」にしたがって政府が評価、承認した補助成分リストと承認内容 ...	46
2.2.6	「2.2.5」の根拠となる評価書の詳細	51
2.2.7	安全性が評価された補助成分の登録と分類及び管理方法	121
2.2.8	製剤含有の補助成分について複数の代替成分を認める基準と必要な手続き 124	
2.2.9	「2.2.1」から「2.2.8」について定めた規則又は文書の原文.....	125
2.3	カナダ.....	126
2.3.1	農薬に使用できる補助成分に関する規制	126
2.3.2	「2.3.1」の対象となる補助成分の定義.....	128
2.3.3	補助成分の安全性等の評価方法	128
2.3.4	「2.3.3」を実施するために申請者へ要求しているデータ	140
2.3.5	「2.3.3」にしたがって政府が評価、承認した補助成分リストと承認内容 .	143
2.3.6	「2.3.5」の根拠となる評価書の詳細	143
2.3.7	安全性が評価された補助成分の登録と分類及び管理方法	144
2.3.8	製剤含有の補助成分について複数の代替成分を認める基準と必要な手続き 150	
2.3.9	「2.3.1」から「2.3.8」について定めた規則又は文書の原文.....	151
3	文献等の翻訳の作成	152
4	事業推進検討会の開催.....	152
5	中間報告及び調査に係る打合せ	153
6	調査結果のまとめ	154

1.調査の目的

1 調査の目的

農薬は、その薬効を示す有効成分とその薬効を安定的に発揮するための補助成分で構成され、登録の際には、有効成分だけでなく、補助成分を含めた製剤全体としての試験成績についても提出を求めて評価し、安全と判断したものを登録している。現行では、登録後、科学や技術の発展、経済的な需要、製造元の生産停止、補助成分規制の導入等の理由により、製剤中の補助成分の変更が生じた場合、農薬の登録は失効するとされており、補助成分の変更手続きは定められていない。

欧米では、農薬の補助成分として使用する可能性のある化学物質についてその安全性を評価し、使用できると判断した成分をリスト化して管理している。そのため、様々な理由で、ある補助成分の使用が困難となった際にも、代替となる補助成分が同等あるいはより安全と判断されれば変更できる制度となっている。さらに、農薬登録の際に科学的に同等な補助成分をあらかじめ複数登録しておくことで、補助成分の変更に円滑に対応することも可能とされている。

我が国においても、将来にわたり安全な農薬を安定的に供給するため、最終的な製剤である農薬の安全性を担保しつつ、補助成分について変更することが可能な仕組みを導入できないか検討する必要がある。

このことから、補助成分の変更手続きが整備されている米国及びカナダにおける補助成分の規制や評価法（同等性を判断する基準、評価に必要なデータなど）、変更にかかる手続き等の運用方法についての情報を得ることを目的として、本事業を実施した。

2 諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

2.1 概要

本事業では米国及びカナダにおける補助成分の規制や評価法等について調査を行っており、具体的には以下の項目について調査を実施した。

- ① 農薬に使用できる補助成分に関する規制
- ② ①の対象となる補助成分の定義
- ③ 農薬の補助成分として使用を許可するかどうかにあたっての安全性等の評価方法
- ④ ③を実施するために申請者へ要求しているデータ
- ⑤ ③にしたがって政府が評価、承認した補助成分リストと承認された内容
- ⑥ ⑤の根拠となる評価書の詳細
- ⑦ 安全性が評価された補助成分の登録と分類及び管理方法（安全性の程度に応じて分類を設けて管理していればその詳細）
- ⑧ 登録申請における製剤に含有する補助成分について複数の代替成分を認めている場合の基準と必要な手続き
- ⑨ ①から⑧について定めた規則又は文書の原文

米国及びカナダにおける補助成分の規制等に関する調査結果の概要を図表 2-1 に示す。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-1 米国及びカナダにおける補助成分の規制等に関する調査結果の概要

調査項目（前頁）		アメリカ	カナダ
① 農薬に使用できる補助成分に関する規制（2.2.1 及び 2.3.1 参照）	法令	<ul style="list-style-type: none"> ・ Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act（以下、FIFRA）：農薬の登録、使用、規制に関する法令 ・ Federal Food, Drug and Cosmetic Act（以下、FFDCA）：食品に使用される又は食品又は動物飼料に残留する全ての農薬に残留基準(tolerance)を設定することを義務付けている法令 ・ Pesticide Registration Improvement Act（以下、PRIA）：上記 2 法令を修正するための法令であり、農薬登録プロセスの改善と効率化を促進 ・ 40 CFR (Code of Federal Regulations) 150～180：農薬規制を実施する規則 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Pest Control Products Act（以下、PCPA）：病虫害防除製品の承認、規制及び管理に関する法令 ・ Food and Drugs Act（以下、FDA）：食品に含有される残留農薬の安全性を規定する法令
	登録申請	<ul style="list-style-type: none"> ・ 【新規申請】：新たな農薬製品の登録するための申請 ・ 【代替製剤の申請】：各有効成分が基本製剤と同じ保証範囲(certified limits)を有する場合に代替製剤として登録するための申請 ・ 【変更申請】：登録製品の組成、ラベル等の変更を行うための申請 (40 CFR 152 等) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製品の登録又は登録の変更申請 ・ 但し、製品の有効成分が登録されている製品の有効成分と同等であると判断した場合、登録者に提供された(a)同等の有効成分を含み登録済みの製品に関連する情報、(b)適用を支援するために必要な情報の申請者の使用・参照を許可 (PCPA 第 7 条)

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

調査項目（前頁）		アメリカ	カナダ
		※：申請時に複数の不活性成分を登録することに関しては別途⑧にて整理	
② ①の対象となる補助成分の定義（2.2.2 及び 2.3.2 参照）		<ul style="list-style-type: none"> ・ Inert Ingredients（不活性成分）：農薬製品に意図的に含まれる有効成分以外の物質（又は EPA が指定する場合は構造的に類似した物質群） (40 CFR 152.3) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Formulant（製剤化剤）：製剤化剤は病虫害防除製品に意図的に添加され、有効成分ではない成分（PCPA 第2条）
③ 農薬の補助成分として使用を許可するかどうかにあたっての安全性等の評価方法（2.2.3 及び 2.3.3 参照）		<ul style="list-style-type: none"> ・ FIFRA の承認プロセス（リスク評価）前に FFDCA に基づいて残留基準の設定が必要 (40 CFR 152.50) 【（不活性成分の）残留基準の設定・評価】 ・ 有害性の特定、用量反応評価、ばく露評価、リスク特性化により評価 【（不活性成分の）リスク評価】 ・ ヒト健康リスク評価（食品、居住、飲料水によるばく露） ・ 生態リスク評価 ・ 農薬の累積リスク評価（共通の作用機作を有する農薬の複合影響の評価） 	<p>製剤化剤リストは「PCPA に基づいてカナダで現在登録されている病虫害防除製品に含まれる製剤化剤リスト」として公表されている。すなわち、米国と異なり法令に基づく製剤化剤単独の承認プロセスはなく登録された製品に含まれる製剤化剤が毒性分類されリスト化されるのみと考えられる。以下は、防除製品としての評価方法の概要である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 残留基準の設定及びリスク評価いずれも PCPA に基づいて実施 【残留基準の設定・評価】 ・ PDI（1日摂取量）と ADI、ARfD を比較し PDI が両方を下回る残留基準(MRL)を承認 【リスク評価】 ・ ヒト健康リスク評価（累積リスク評価を含む） ・ 生態リスク評価

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

調査項目（前頁）	アメリカ	カナダ
④ ③を実施するために申請者へ要求しているデータ（2.2.4 及び 2.3.4 参照）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 不活性成分の残留基準設定又は免除（新規又は変更）に関しては PRIA（FIFRA、FFDCA を修正する法令）に基づくガイダンスが公表 ・ 物性、動物毒性、ヒト／動物代謝、ばく露、環境中運命、生態毒性データが必要（OCSPP ガイダンス準拠試験の他、査読済評価書等（WHO、OECD SIDS 等）のデータ提出や一部項目は QSAR 等推定値も可） <p>【参考：有効成分及び製品】40 CFR 158 で規定（ヒト毒性、陸上及び水生の非標的生物毒性、非標的植物毒性、ばく露、環境中運命、食品用途の残留化学物質）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤化剤に対して毒性等のデータ提出は要求されていない。 <p>【参考：有効成分及び製品】病虫害防除製品用途向けのデータセット開発に関するガイダンスで規定（ヒト毒性、ばく露、代謝とトキシコキネティクス、食品・飼料への残留、環境中運命、生態毒性）</p>
⑤ ③にしたがって政府が評価、承認した補助成分リストと承認された内容（2.2.5 及び 2.3.5 参照）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 40 CFR 180 又は InertFinder より不活性成分のリスト及び承認内容を取得可能 ・ Trase Name Database では不活性成分の混合物（商品）の EPA の承認状況を取得可能 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PMRA List of Formulants より登録製品に含まれる製剤化剤のリスト及び毒性分類を取得可能
⑥ ⑤の根拠となる評価書の詳細（2.2.6 及び 2.3.6 参照）	<ul style="list-style-type: none"> ・ FIFRA に基づき全ての農薬残留基準を 2006 年 8 月までに再評価することが要求され、不活性成分の評価書が有効成分とは別に公表 ・ 本事業では当該評価書から約 20 件を選定し、その内容を整理 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有効成分のリスク評価の結果は公表しているが、製剤化剤のみの評価書は公表されていない

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

調査項目（前頁）		アメリカ	カナダ
⑦ 安全性が評価された補助成分の登録と分類及び管理方法（安全性の程度に応じて分類を設けて管理していればその詳細） （2.2.7 及び 2.3.7 参照）	概要	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在は不活性成分の分類は実施していない ・ ⑥の再評価における優先順位付けに活用されたが、2006 年 8 月の再評価完了以降、分類はされていない <p>（1987 年に Occupational and Residential Exposure Branch が” 52 FR 13305, Inert Ingredients in Pesticide Products Policy Statement (04/22/87)” において当時存在した不活性成分を毒性学的懸念から 4 カテゴリーに分類（リスト 1～4）、1989 年にリスト 4 は 4A、4B に細分化(54 FR 48314, Inert Ingredients in Pesticide Products; Policy Statement; Revision and Modification List (11/22/89)))</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ Regulatory Directive: Formulants Policy and Implementation Guidance Document(PMRA)において製剤化剤の規制に関する方針は概説、実践的ガイダンスを申請者に提供 ・ 毒性学的懸念に基づき米国と同様に 1～4A、4B に分類、分類ごとに規制措置が設定
	分類	<ul style="list-style-type: none"> ・ リスト 1：毒性が懸念される不活性成分 ・ リスト 2：毒性の可能性のあるその他成分／試験の優先度が高い不活性成分 ・ リスト 3：毒性が不明 ・ リスト 4A：リスクを最小限に抑えた不活性成分 ・ リスト 4B：現在の使用パターンが公衆衛生や環境に影響を及ぼさないと合理的に結論付けるのに十分な情報を持っているその他の成分 	<ul style="list-style-type: none"> ・ リスト 1：毒性が懸念される製剤化剤（発がん性（IARC の発がん性分類 1、2A 又は 2B 等）、神経毒性及び慢性毒性（職場環境における神経毒性、慢性的影響の原因として特定等）、生殖毒性（生殖毒性物質として米加で規制等）、生態毒性（LC50<1ppm 等）等） ・ リスト 2：試験優先度が高い毒性の可能性のある製剤化剤（リスト 1 と構造的類似性又は毒性を示唆するデータのいずれかが存在） ・ リスト 3：リスト 1、2、4A 及び 4B 以外

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

調査項目（前頁）		アメリカ	カナダ
			<ul style="list-style-type: none"> ・ リスト 4A：毒性学的懸念が最小限の製剤化剤 米国 Minimum Risk Inert Lists に収載（食品として一般的に消費される物質など） ・ リスト 4B：特定の条件下での使用により懸念が最小限の製剤化剤（毒性を有する可能性はあるが、公衆衛生又は環境に悪影響を及ぼさないと合理的に結論付けるのに十分なデータがある (USFDA 又はカナダ FDA が直接食品又は医薬品添加物として使用を承認等))
	管理	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在は不活性成分の分類を実施していない 	<ul style="list-style-type: none"> ・ リスト 1： ＜分類当初より分類＞：登録製品の即時自主廃止、製剤化の代替除去、安全性データの提出により継続使用 ＜再分類により分類＞：登録製品の即時自主廃止、製剤化剤の代替又は製品の安全性を明確に裏付ける情報又は資料を添付等、リスト 1 製剤化剤含有される旨のラベル表示が必要 ・ リスト 2：リスト 3、4A 及び 4B の代替製剤への変更が強く推奨されるが、継続的な使用をサポートするためのデータ・情報提出により使用 ・ リスト 3：他のリストに分類条件を満たすことを証明する利用可能な情報がないため、追加データ

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

調査項目（前頁）		アメリカ	カナダ
			<p>が利用可能になり、リスト 1、2、4A 又は 4B に分類された場合は各分類の管理措置に準拠</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ リスト 4A：分類による規制管理措置はない ・ リスト 4B：承認された使用パターンの範囲を超えない限り、分類による規制管理措置はない
⑧ 登録申請における製剤に含有する補助成分について複数の代替成分を認めている場合の基準と必要な手続き（2.2.8 及び 2.3.8 参照）		<ul style="list-style-type: none"> ・ 補助成分について複数の代替成分を認めることに関する具体的な条件等は法令及び関連文書からは情報が得られなかった。 ・ 一方で、「補助成分海外規制調査事業推進検討会」では 1 つの登録番号下に異なる不活性成分を含む複数の代替製剤を登録できる仕組みになっているとの情報が得られた。但し、登録可能となる明確な基準は定められておらず、ケースバイケースで判断がなされているようである。 ・ なお、OPPTS 860.1000（EPA 残留化学テストガイドライン）では使用パターンの軽微な変更において残留試験を必要としない例として、「界面活性剤濃度の変化」、「新規だが類似の界面活性剤への代替」等が挙げられている。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 同一の登録番号における複数の製剤化剤を”Multiple Formulations”と定義され、製剤化剤は申請ではなく通知によって変更可能 <p>【許容基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生成物の化学的性質は実質的に類似している（物理的及び化学的性質のわずかな違いのみ）。 ・ 毒性に関して製剤化剤がラベルで使用されるものと同じ有害性分類を有する（これを裏付けるデータが必要な場合がある。）。 ・ 製剤化剤はラベルに記載されているものと同じ性能を有する（これを裏付けるデータが必要な場合がある。）。 ・ 登録者は特定の容器内にある製剤化剤を識別するための情報を提供する（バッチ又はロット番号、製品が防汚塗料又はペットの首輪であり製剤化剤の染料のみ異なる場合はラベルに記載された色）。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

調査項目（前頁）	アメリカ	カナダ
⑨ ①から⑧について定めた規則又は文書の原文 (2.2.9 及び 2.3.9 参照)	(2.2.9 参照)	(2.3.9 参照)

2.2 米国

2.2.1 農薬に使用できる補助成分に関する規制

(1) 関連法令及びその概要

米国では農薬に使用する補助成分を Inert Ingredients（不活性成分）と呼称し、関連する法令としては Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act（以下、FIFRA）及び Federal Food, Drug and Cosmetic Act（以下、FFDCA）が挙げられる。FIFRA は農薬の登録、使用、規制に関する法律であり、FFDCA は食品に使用される又は食品又は動物飼料に残留するような方法で使用される全ての農薬について残留基準(tolerance)を設定することを義務付けている法律である¹。

また、Pesticide Registration Improvement Act（以下、PRIA）は、FIFRA と FFDCA を修正しており農薬登録プロセスの改善と効率化を促進するために制定されている。

これら農薬に関する規制を実施する規則は 40 CFR（Code of Federal Regulations）150～180 である。当該規則には農薬の定義、登録要件や残留基準(Pesticide Tolerances)について記載されている。

(2) 登録申請の概要

農薬の登録申請には新たな農薬製品の登録を行う新規申請、各有効成分が基本製剤と同じ保証範囲(certified limits)を有する場合等に行う代替製剤の申請、登録製品の組成、ラベル又はパッケージの変更を行う変更登録の申請がある。これらは 40 CFR 152²で規定されている。

なお、保証範囲に関しては、40 CFR 158.350³で規定されており、申請者が製品に含まれる成分に関して提案を行う必要があり、承認されると法的拘束力が発生するものである。保証範囲は各有効成分に上限と下限、不活性成分の上限と下限を設定する必要がある。申請者が上限と下限を提案しない場合には EPA が図表 2-2 に基づいて上限と下限を決定する。

¹ Regulatory and Guidance Information by Topic: Pesticides. <https://www.epa.gov/regulatory-information-topic/regulatory-and-guidance-information-topic-pesticides>

² 40 CFR 152. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-152>

³ 40 CFR 158.350. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-158/subpart-D/section-158.350>

図表 2-2 標準保証範囲

成分の公称濃度 (N) と重量%が次の場合	成分の保証範囲	
	上限	下限
$N \leq 1.0\%$	$N+10\%N$	$N-10\%N$
$1.0\% \leq N \leq 20.0\%$	$N+5\%N$	$N-5\%N$
$20.0\% \leq N \leq 100.0\%$	$N+3\%N$	$N-3\%N$

40 CFR 152.43 では、登録のために提案された製品は EPA が 1 つの製品に対して基本組成及び 1 つ以上の代替組成を承認する場合を除き、単一の定義された組成である必要があるとしている。代替製剤の申請では、各有効成分について基本製剤と同じ保証範囲を含まなければならない、保証範囲に変更がある場合は別途登録が必要である。代替製剤に不活性成分又は毒性学的に重要な不純物が含まれる場合は、その製剤は当該物質について基本製剤と同じ保証上限値を持つ必要がある。また、40 CFR 158.355⁴に基づいて要求される分析方法は基本製剤と代替製剤の両方に適用できるものでなければならない。

なお、代替製剤の申請に関して上記の基準はあるが、EPA は代替製剤を個別に登録する必要があると決定する場合もあり、この決定を下した場合は、その決定と理由を申請者に通知する。この場合は、代替製剤の申請は新規登録の申請として扱われ、代替製剤には新たな登録番号が割り当てられる。

変更登録の申請は a)データのレビューを必要としない修正（ファストトラック）、b)製品固有データが必要となる修正、c)一般データを必要とする修正があり、a)はラベル変更や保証範囲が同じ範囲での処方変更、b)は製品の機能、適用害虫、使用方法の変更を含む場合又は急性毒性データ（注意喚起が変わる）、製品化学データ（配合変更）、有効性（適用害虫の変更）の変更、c)は用途変更を行う場合に必要となる。

⁴ 40 CFR 158.355. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-158/subpart-D/section-158.355>

(3) 通知又は非通知等による成分等の変更⁵

40 CFR 152.46⁶では、登録変更の通知及び非通知に関して規定されている。

通知とは、環境に不当な悪影響を及ぼす可能性のない登録の一定の軽微な変更に関して申請者が EPA への承認を要求することなく、通知のみで変更を決定できることである。EPA が通知での変更を決定した場合、パブリックコメントの機会を経て、通知によって許可される変更の種類、及び通知を提出するための条件と手順を説明する手順を発行する。申請者は発行された手順に従って登録を変更し、EPA が通知を受け取り次第、変更された製品を配布又は販売することができる。

また、当該通知に基づいて EPA は申請者に対して変更登録申請書の提出を求めることができる。その場合は、申請者に通知し変更登録申請を要求する理由を述べる。その後、申請者が申請書を提出しない場合は、当該製品が法律の要件に適合していないと決定することができる。

環境に不当な悪影響を及ぼす可能性のない登録の一定の軽微な変更に関しては EPA への通知又は承認なしで決定することができる場合もある。

通知ではブランド名の変更等、非通知では EPA に通知することなく農薬ラベルの誤字修正等を行うことが許可されている。また、通知、非通知とは別の枠組みとして特定の軽微な変更（製剤中の 1 つ以上の香料、着色剤、不活性物質の追加、削除又は代替など）については迅速なプロセスへの見直しを行っている。

代替製剤の使用に関しては EPA への申請及び承認が必要となるが、承認された代替処方又は軽微な処方変更のラベルへの記述は、EPA が改訂又は代替処方を承認してから 6 ヶ月間、この主張を有する製品が最初に販売又は配布されたときから通知によって実施することができる。但し、安全性に関する主張、その他虚偽又は誤解を招く主張は認められない（毒性が低い、作業者が安全など）。

通常は、成分の変更は変更登録申請書の提出によってのみ可能だが、1) 配合物中の 1 つ以上の着色剤の追加、削除又は代替、2) 製剤中の 1 つ以上の香料の追加、削除又は代替、3) 製剤中の 1 つ以上の不活性成分（香料又は着色剤を除く）の追加、削除又は代替については一定の制約のもと早期審査の対象とされる。変更により製品の急性毒性カテゴリー又は物理化学的性状が変更され、ラベル変更が必要となる場合や、製品の有効性に影響を与え、裏付けするためのデータが必要になる場合は早期審査の対象とはならない。

⁵ <https://www.epa.gov/pesticide-registration/pesticide-registration-manual-chapter-7-notifications-and-minor-formulation#minor-amend>

PRN 98-10: Notifications, Non-Notifications and Minor Formulation Amendments

<https://www.epa.gov/pesticide-registration/prn-98-10-notifications-non-notifications-and-minor-formulation-amendments>

⁶ 40 CFR 152.46. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-152/subpart-C/section-152.46>

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

不活性成分の追加、削除及び代替に関連する留意事項として以下が挙げられる。

- 有効成分の公称濃度を変更しない。
- 変更によって、追加データが必要となる初期登録のために提出された製品固有のデータが無効になることはない。
- 提案されている代替不活性成分は申請者にとって既存であり、EPA の農薬不活性成分リストに記載されている。
- 製品が食品用途として登録されている場合は、不活性成分は 40 CFR 180.910-960 に基づく残留基準の要件から免除される。
- 変更では製剤中で同じ目的で使用される不活性成分が含まれる（例、担体、乳化剤、界面活性剤）。
- 当該製品は餌や忌避剤ではなく公衆衛生にとって重要な害虫を防除するために使用することを目的としてもものではない。

申請者が上記基準を満たしていると考ええる場合は変更登録申請書に“**Minor Formulation Amendment per PR Notice 98-10.**”などの文言を付けて強調する必要がある。提出内容には以下を含める必要がある。EPA は確認データが提出された場合を除き、申請受領後 45 日以内に申請者に対し変更の受諾又は拒否に対する適切な回答を準備するよう努力する。確認データに関してはレビューの追加時間が必要となる。

- EPA 様式 8570-1（農薬登録／変更申請書）
- 現行の製剤（EPA 様式 8570-4（秘密宣言書(CSF)））：1 部
- 提案された製剤の CSF のコピー：2 部
- 添加された不活性成分に関する安全データシート(MSDS)などの補足情報
- 当該製品がエアロゾルか又は公衆衛生上の主張がある場合に限り、有効性の確認データ

2.2.2 「2.2.1」の対象となる補助成分の定義

通常の農薬については、40 CFR 152.3⁷において不活性成分は以下のとおり定義している。また、植物合成保護剤(Plant-Incorporated Protectants:PIPs)については別途 40 CFR 174.3⁸において Inert Ingredients を定義している。不活性成分は農薬製品に意図的に含まれる有効成分以外の物質（又は EPA が指定する場合は構造的に類似した物質群）と定義されている。

⁷ 40 CFR 152.3. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-152/subpart-A/section-152.3>

⁸ 40 CFR 174.3. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-174/subpart-A/section-174.3>

2.2.3 補助成分の安全性等の評価方法

2.2.3.1 残留基準(Pesticide Tolerances)の設定・評価

食品又は飼料へ使用する農薬の登録又は変更登録の申請内容は 40 CFR 152.50⁹に規定されている。FFDCA の第 408 条では動物飼料を含む食品中の農薬に関する残留基準が定められおり、残留基準がない場合は異物混入とみなされる。そのため、FIFRA に基づく登録が許可される前に、FFDCA に基づいて必要な残留基準が設定されていることが求められる。

適切な残留基準又は残留基準の免除が確立されていない場合は、当該条項に従って、適切な残留基準の設定又は残留基準の要件の免除を求めるための申請書を添付しなければならない。

なお、40 CFR 152.25(f)¹⁰では、最小限のリスク農薬(Minimum Risk Pesticide)として人の健康や環境にほとんど又は全くリスクを及ぼさないと判断されたために FIFRA の登録要件から免除された農薬がリスト化されている。但し、記載されている有効成分は非食品用途の製品に使用でき、FFDCA の第 408 条及び 40 CFR 180¹¹に基づき、商用食品及び動物飼料については残留基準又は残留基準の免除が定められている成分のみ農薬の残留を許容することができる。最小限のリスク農薬（製品）に含有できる有効成分及び不活性成分は以下のとおりである。

- 有効成分：製品の有効成分は 40 CFR 152.25(f)(1)にリスト化されているもののみ
- 不活性成分：製品の不活性成分は次の分類されたもののみ
 - ✓ 40 CFR 152.25(f)(2)に記載の成分
 - ✓ 40 CFR 180.950(a)～(c)に記載されている一般消費される食品、動物飼料、食用油脂の成分
 - ✓ 40 CFR 180.950(e)にリスト化されている特定の化学物質

⁹ 40 CFR 152. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-152/subpart-C/section-152.50>

¹⁰ 40 CFR 152.25. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-152/subpart-B/section-152.25>

¹¹ 40 CFR 180. <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-180>

以降は、EPA は残留基準を再評価するためのリスク評価プロセスをとりまとめたガイドランスの概要を整理した¹²。

リスク評価は「ハザードの特定」(Hazard Identification) (その農薬はどのような健康被害をもたらすか)、「用量反応評価」(Dose-Response Assessment) (異なるばく露レベルでの健康影響はどのようなものか)、「ばく露評価」(Exposure Assessment) (食品、飲料水、様々な非農業用途を通じて、人がどの程度の量の農薬にばく露されるか) 及び「リスク特性化」(Risk Characterization) (ばく露集団における農薬による健康被害の余剰リスクは何か) の4つのプロセスで実施される。

(1) ハザードの特定

農薬の申請者は、経口、経皮、吸入などの異なる経路について動物に対する毒性試験を行う。毒性試験は、発生する可能性のある幅広い影響 (例えば、先天異常、がん、受胎又は生殖能力の変化、神経毒性、腎臓又は肝臓への有害影響など) を調査し、農薬がそのような影響を引き起こるどうかを判断するように設計されている。その他の毒性データとして公開文献、疫学情報及び申請者によって追加データが任意で提出される。有害性の特定の際には、利用可能な全ての毒性データをレビューし、農薬がどのような有害性を引き起こす可能性があるかを確認する。有害性を引き起こさない根拠がない限り、OPP は動物試験の結果がヒトにおけるハザードの特定に関連すると仮定する。一部の影響はすぐに発現することがある (例、不安定歩行) が、その他の影響は、一般的に何年もばく露して発現する (例、肝障害)。急性影響か慢性影響か、又はその両方かを特定することは、食事ばく露評価において重要となる。

(2) 用量反応評価 (Dose-Response Assessment)

毒性試験を評価する際に、HED(Health Effects Division)サイエンスレビューチームは、どの用量レベルで影響が生じたか、また影響を示す可能性が最も高い集団がある場合には、その集団群を決定する。研究チームは、最小用量で起こる重大な影響についても調査する。場合によっては、ある用量レベルに達するまで試験動物に反応がない。この種の影響 (例、体重減少) は閾値影響と呼ばれ、各用量レベルでわずかでも認められる影響を閾値のない影響という。発がん性は閾値のない影響の典型的な例である。法令では、この規定は閾値影響にのみ適用されるため、FQPA(Food Quality Protection Act)の追加の安全率 10 倍規定の適用において閾値影響と閾値のない影響の区別は重要である。

閾値影響は、特定の試験で動物に与えられた全ての用量及びその化学物質の毒性学的データ全体を調査し、有害な影響が観察されない最高用量を特定することによって評価され

¹² EPA's Risk Assessment Process For Tolerance Reassessment.
<https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-08/documents/paper44.pdf>

る。このレベルを無毒性量(NOEL)と呼ぶ。閾値のない影響は異なる方法で評価される。全ての用量とそれに対応する影響は、 q_1^* (Q star)と呼ばれる統計数値を計算するコンピュータ・モデルに入力される。 q_1^* は、その化学物質の発がん性物質としての相対的な影響を示し、数字が大きいほどその化学物質は発がん性が強い。

① ピアレビューによる結果の検証

HED サイエンスレビューチームが懸念するエンドポイント又は影響の一次評価を完了すると、ピアレビュー委員会が全てのレビューが EPA の手順と一致していることを保証するためにサイエンスレビューチームの作業を評価する。委員会は、また、化学物質の投与量とそれが動物に引き起こす反応との関係を調べ、その関係に基づいて数値を設定する。農薬に関連する影響の種類と有害性識別評価検討委員会(Hazard Identification Assessment Review Committee)によって行われたピアレビューの結果に応じて、他の内部科学評価検討委員会(SARC: Science Assessment Review Committees)も、特定の問題に関するサイエンスレビューチームの作業を評価することができる。これらの委員会には、がん評価検討委員会(Cancer Assessment Review Committee)及び毒性機構評価検討委員会が含まれる(Mechanism of Toxicity Assessment Review Committee)。

② 参照用量(Reference Dose)の決定

毒性値を定量化するプロセスを用量反応評価と呼ぶ。閾値影響の用量反応は参照用量によって定量化される。農薬プログラムは動物試験で観察されなかった有害影響レベルを、少なくとも 2 つの不確実係数で割ることによって参照用量を計算する。具体的には、動物からヒトへの外挿の不確実性を考慮した 10 (種間差) と、ヒト集団内の感受性差を考慮した 10 (種内差) である。

③ FQPA 係数による母集団補正值用量(PAD:population adjusted dose)

上記 2 つの不確実係数に加えて FQPA 係数は、乳児及び小児の特別な感受性、毒性及びばく露に関する不確実性に対処する。FQPA 係数の決定は、リスク評価プロセスの後段で実施される。EPA は、FQPA 係数を組み込むために調整された参照用量を PAD と呼ぶ。

(3) ばく露評価

① 食品によるばく露

毒性データと同様に、HEDサイエンスレビューチームは一連のばく露データを評価して、食品中に残留する可能性のある農薬の量を推定する。実際の残留農薬の測定は、処理された畑で栽培された特定の穀物、果物、野菜を用いる。リンゴジュースやレーズン（加工品）のような他の食品形態に含まれる残留農薬の量を推定するために、OPPは追加のデータを収集したり、加工中に農薬レベルがどのように変化するかのデータから推定して計算を行ったりすることがある。OPPのばく露分析には、全ての年齢及び性別の摂取量の調査が含まれる。この分析の基礎となるのはUSDA(United States Department of Agriculture)の消費量データである。

試験は食品中又は食品上に残留する可能性のある農薬の最大量（残留基準）を決定するために行われ、農薬のラベル表示に従って許可された最大処理量で最短の収穫前間隔で散布される。サンプリングは合法的な使用からその果物や野菜で発生する可能性のある農薬の最大残留濃度となるように、作物が洗浄などの処理を経たり、取引ルートに入ったりする前に行われる。実際には消費者が食品中の残留農薬基準レベルでばく露することはないため、より現実的な食事によるばく露評価を精緻化する際には、食料品店、FDA及びUSDAのモニタリングなど、現実的な状況下でサンプリングされた食品から得られた残留農薬濃度を測定することが多い。また、OPPは典型的な使用率に関する情報を用いる典型的なばく露と最大ばく露の両方を比較することができる。

ばく露評価の精緻化に使用できる最後の情報としては特定の作物が実際に農薬で処理された割合を反映することである。HEDはOPPから処理された作物の割合の全国値を取得し必要に応じて地域差を考慮する。当該データがない場合は作物が100%処理されたと仮定するが、特に慢性ばく露の推定では実際のばく露レベルを過大評価する可能性がある。

これらの情報は階層型アプローチを通じてばく露評価に利用される（図表 2-3）。

図表 2-3 階層型アプローチの概要

	急性ばく露	慢性ばく露	結果
Tier I	<ul style="list-style-type: none"> ✓残留基準 ✓100%作物処理を仮定 	<ul style="list-style-type: none"> ✓残留基準 ✓100%作物処理を仮定 	<ul style="list-style-type: none"> ✓残留基準を用いて評価
Tier II	<ul style="list-style-type: none"> ✓1 食分で消費される品目の残留基準(又は野外試験で検出された最高残留濃度) ✓混合商品の野外試験平均残留濃度(例、小麦) ✓100%作物処理を仮定 	<ul style="list-style-type: none"> ✓残留基準 ✓作物処理%情報を考慮 	<ul style="list-style-type: none"> ✓急性:残留基準又は野外試験結果を用いて評価 ✓慢性:残留基準に作物処理%を乗じて評価(例、$20 \text{ ppm} \times 20\%CT=4 \text{ ppm}$)
Tier III	<ul style="list-style-type: none"> ✓確率的手法を活用 ✓1 食分で消費される品目の野外試験残留の分布を活用 ✓野外試験結果の平均値又は混合商品のモニタリングデータの95%tile値を活用 ✓作物処理%情報を活用(統計的手法の一部として) ✓加工係数の活用 	<ul style="list-style-type: none"> ✓野外試験の平均値又は混合商品のモニタリングデータを活用 ✓作物処理%情報を考慮 ✓加工係数を活用 ✓精緻化された家畜の飼料由来負荷(肉、牛乳、家禽)及び卵残留値を活用 	<ul style="list-style-type: none"> ✓急性:残留物分布、作物処理%情報(例、作物の20%が書された場合、80%の確率で残留濃度は0を選択)を考慮 ✓慢性:野外試験又はモニタリングデータ、作物処理%を考慮(例、$8 \text{ ppm} \times 20\%CT=1.6 \text{ ppm}$)
Tier IV	<ul style="list-style-type: none"> ✓市場バスケット調査(1人分サンプル) ✓加工係数又は他の試験を活用 	<ul style="list-style-type: none"> ✓特別研究(市場バスケット調査、消費者加工調査、残留物分解性試験など) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓追加の細分化が可能:より現実的なばく露推定値を提示

② 居住によるばく露

総ばく露量を把握するためには、信頼性の高い住宅及びその他の非職業ばく露量の推定が必要だが、EPA はこれらのばく露を特定するためのデータを通常要求していない。

HED は、次のような利用可能なデータを使用する。

- ✓ 農薬取扱者と適用後のばく露について作成されたデータ
- ✓ 測定された残留農薬濃度からなる Pesticide Handlers Exposure Database などの一般データベースからのデータ
- ✓ EPA の Standard Operating Procedures (SOPs) for Residential Exposure Assessment に含まれるモデルとデータから得られた結果

SOP には 14 のばく露カテゴリー(例、住宅用芝生、隙間・割れ目処理、全面処理)とカテゴリー内に 42 のシナリオが含まれる。これらの SOP は、1997 年に科学諮問委員会(Scientific Advisory Panel)に提出され、同年に草案として公表された。1999 年後半の

SOP の改訂計画では、小児の農薬ばく露が含まれる。例えば、治療を受けたペットに触れ、手を口に入れた幼児が摂取した農薬を推定するシナリオがある。

非職業ばく露の 2 つのカテゴリーはシナリオに含まれていないが、学校、遊び場、公園及び公衆衛生スプレーという既存のシナリオに基づいてモデル化されている。例えば、OPP は住宅用芝生シナリオを使用して、学校、運動場、公園の屋外エリアでのばく露を推定する。学校での屋内ばく露は、隙間・割れ目処理などの適切な住宅シナリオに基づいて推定される。蚊の退治のような公衆衛生への適用は、住宅用芝生シナリオと殺虫剤の分解率に関するデータと共に、大気中での超少量スプレーモデルから得られた沈着率に基づいて推定される。

③ 飲料水によるばく露

EPA は一般的に、申請者から提出された実験室及び野外試験を評価することによって評価を開始し、農薬が適用された後に環境中のどこに移動するか、農薬が分解される際にどのような化合物が生成されるか、農薬及びその分解生成物の環境中の残留期間を定義する。特定の農薬が地下水に移動したり、河川、湖、小川及び貯水池などの地表水を汚染するために陸地を移動したりする程度は、農薬の物理化学的性状と使用地域の土壌の種類や降雨量などの要因との組み合わせに大きく依存する。

農薬メーカーは、特定の農薬が地下水に容易に移動するのか、又は地上を経由して地表水に容易に移動するのか、そしてそれが残留するのかを評価するための多種の試験を行うことが求められる。これらの試験には農薬の水中分解速度、光分解速度、土壌中分解速度、特定の種の土壌吸着度、水溶解度等が含まれる。いくつかの検査は実験室で行われ、いくつかの検査は農薬が使用されている野外の畑で行われる。

農薬が地下水又は地表水に移行するかどうかの EPA の予測は、上記の試験に基づいており、EPA が何十年にもわたって蓄積してきた、農薬が地下水又は地表水に移行し、懸念される濃度で残留する可能性が高いか低いかを理解するための経験に基づいている。EPA は、この経験に基づく数理モデルと農薬固有のデータによって様々な農薬使用条件下での地下水と地表水の農薬濃度を推定する。農薬は、様々な土壌の種類、降雨量、地下水の深さ、地表水との距離などの条件下で使用される。したがって、EPA が地下水と地表水の潜在的な農薬濃度の初期推定値を作成する際には移行する可能性の高い条件と状況を想定する。このようにして地下水や地表水の農薬濃度が人の健康に懸念されるレベルを超える可能性があるかどうかを迅速に把握する。例えば、地表水濃度を推定する目的で土壌が敷地外への移行が多く、貯水池又は池が処理圃場の端にあり、適用後数日以内にかなりの降雨があることを想定する。

地表水又は地下水中の農薬濃度の初期予測が、人の健康に対する懸念レベルを超えていると思われる場合、特定の農薬がどのように、どこで使用されているかに関する、より詳細な情報を使用して推定値を精緻化する。地下水と地表水における農薬のモニタリングデ

ータもレビューする。適切なモニタリングデータが存在し、これらのデータが地表水又は地下水の濃度の推定値を確認した場合、利用可能な全てのデータと情報を使用して、総合的にヒトの健康リスク評価に使用するための飲料水中の農薬濃度を推定する。一方、モニタリングデータは変動が大きいため、ヒトの健康リスク評価に使用する単一の値の選択では相当量の判断を行わなければならない。一般的に、米国人のかかなりの部分集団が飲料水中でばく露されている可能性があると考えられる濃度を選択する。

(4) リスク特性化

リスク特性化はヒト集団に対するリスクを定量化する。リスク評価の目標の1つは許容可能なリスクレベルに相当するばく露レベルを特定することである。これは農薬の毒性に対する予想／推定ばく露量を比較することによって行われる。

閾値影響についてはばく露が毒性より小さければ、リスクは許容可能と推定する。

Acute and Chronic Threshold Effects:

$$\% \text{ aRfD (or \%RfD)} = \frac{\text{Aggregate Exposure (in milligrams per kilogram per day)}}{\text{Reference Dose}} \times 100$$

閾値のない影響の場合は、毒性影響が発現する可能性又は確率で表す。例えば、 1×10^{-6} がんのリスクは、農薬ばく露によって腫瘍が発生する確率が100万分の1であることを意味する。

Nonthreshold Effects (Cancer):

$$\text{Probability (of Developing Cancer)} = q1^* \times \text{Aggregate Exposure (in milligrams per kilogram per day)}$$

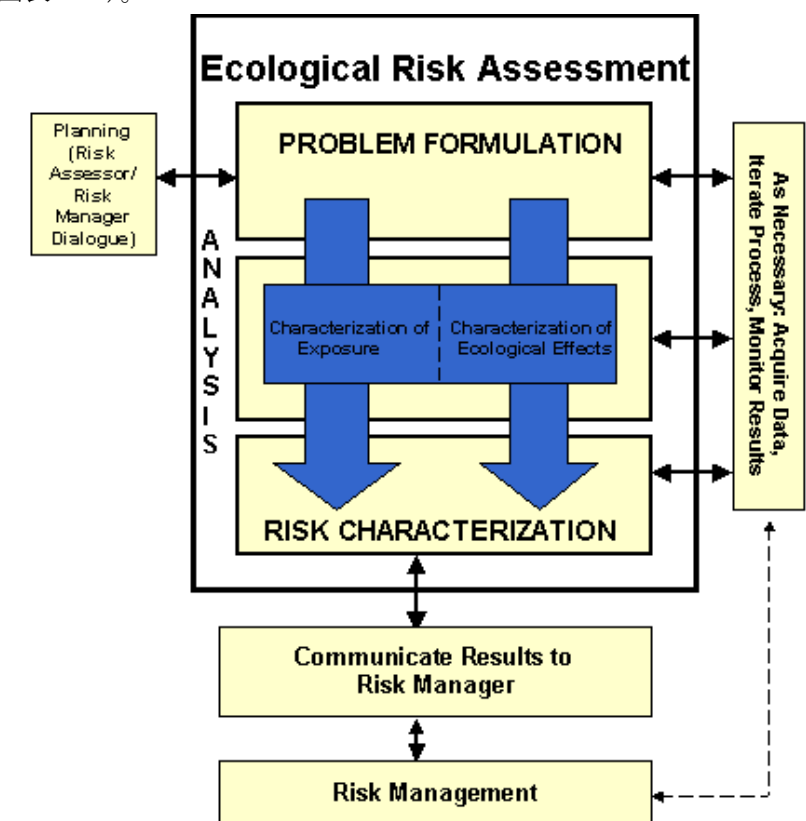
総ばく露量とは、食品からのばく露、屋内及び屋外の住宅用農薬使用からの非職業ばく露、及び飲料水ばく露の組み合わせである。食品からのばく露は、食品中の測定された残留濃度と、米国での食品消費データに基づいている。食品消費データ及び DEEMTM(Dietary Exposure Evaluation Model)のような食事ばく露推定モデルにより、EPA は米国の全集団及び授乳をしていない乳児などの乳児及び小児に特異的な8つの集団を含む26の異なる集団サブグループの食事リスクを推定する。

2.2.3.2 リスク評価・管理

農薬の登録申請にあたっては残留基準の設定に加えて、人の健康影響及び生態系への影響の可能性を評価するためのリスク評価を実施する必要がある。リスク評価は新たな農薬が上市される前に必要であり、また、既登録農薬に関しては適切な安全基準を満たしていることを確認するために定期的に再評価する必要がある¹³。リスク評価は適切なデータ、十分に検証されたモデルを使用する。登録に必要なデータは 40 CFR 158 に記載されている（詳細は 2.2.4）。

(1) 生態リスク評価

環境を保護するために使用法又は予定使用法の変更が必要かどうかを判断するために生態リスク評価を行う。生態リスク評価は、①問題の定式化、②分析、③リスク特性化の3つのフェーズで構成され、農薬が標的対象外の植物、魚類、野生生物種に与える可能性のある潜在的なリスクに関して登録を支援するために提出されたデータを評価することによって行われる¹⁴（図表 2-4）。



図表 2-4 生態リスク評価のフレームワーク

¹³ Overview of Risk Assessment in the Pesticide Program. <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/overview-risk-assessment-pesticide-program>

¹⁴ Ecological Risk Assessment for Pesticides: Technical Overview. <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/ecological-risk-assessment-pesticides-technical>

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

① フェーズ1：問題の定式化

生態リスク評価に利用可能な情報を統合し、農薬の有効成分だけでなく不活性成分、分解物等も含めて生態に対するストレス要因を仮定するとともに、保護対象とする生物種、群、生態系等と評価エンドポイントを特定する。また、ストレス要因、ばく露経路、評価エンドポイントを含む一連のリスク仮説の概念モデルを作成し、リスク評価方法を決定する。

② フェーズ2：分析

➤ 毒性評価

農薬の登録又は承認を支援するために、EPA が要求する毒性試験を図表 2-5 及び図表 2-6 に示す。陸生の爬虫類及び両生類は代替として鳥類毒性データを利用し、水生の両生類は代替として魚類毒性データを用いて評価する。

図表 2-5 陸生生物に対する毒性評価のために要求される試験

動物種	要求される研究	概要
鳥類	急性経口毒性試験	陸生狩猟鳥（ボブホワイトウズラ等）又は水鳥（マガモ等）又はスズメを用いた、LD ₅₀ を決定するための急性単回投与試験
	亜急性食事毒性試験	陸生狩猟鳥（ボブホワイトウズラ等）又は水鳥（マガモ等）を用いた、LC ₅₀ を決定するための8日間急性食事試験
	繁殖試験	陸生狩猟鳥（ボブホワイトウズラ等）又は水鳥（マガモ等）を用いた、NOAEC 又は LOAEC を決定するための20週間繁殖毒性試験
	模擬又は実際の野外試験	実環境中におけるリスクを定量化するため、又は実環境中におけるリスクが実験室と異なることを示すための野外試験
昆虫	ミツバチ急性接触試験	ミツバチを用いた、LD ₅₀ を決定するための急性単回投与試験
	葉の残留物のミツバチ毒性試験	野外で風化した葉の残留物がミツバチに毒性を生じるまでの期間を測定するための試験
	花粉媒介動物の野外試験	ミツバチ急性接触試験及び葉の残留物のミツバチ毒性試験で毒性ありとの結果が得られた場合に必要となる可能性がある試験
哺乳類	急性毒性試験	実験用ラット又はマウスを用いた、LD ₅₀ を決定するための急性単回投与試験
	亜急性毒性試験	実験用ラット又はマウスを用いた、LD ₅₀ を決定するための食事試験
	慢性毒性試験	実験用ラット及びマウスを用いた、生殖毒性及び発生毒性を決定するための二世代生殖毒性試験及び短期催奇形性／発生毒性試験

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-6 水生生物に対する毒性評価のために要求される試験

毒性影響	要求される研究	概要
急性毒性	淡水魚急性毒性試験	冷水種（ニジマス等）及び温水種（ブルーギル等）を用いた、LC ₅₀ を決定するための96時間急性単回投与試験
	淡水無脊椎動物急性毒性試験	淡水無脊椎動物（ミジンコ等）を用いた、LC ₅₀ 又はEC ₅₀ を決定するための48時間急性毒性試験
	河口及び海洋生物急性毒性試験	河口／海洋魚又はエビ又は軟体動物を用いた、LC ₅₀ 又はEC ₅₀ を決定するための48～96時間急性毒性試験
	生物濃縮、バイオアベイラビリティ、生物濃縮毒性試験	水生生物（主に魚類）を用いた、実験室条件下における生物濃縮の程度を把握するための試験
慢性毒性	魚類若齢期試験	若齢期ばく露により魚類の孵化、生存、成長、早期発育に悪影響を及ぼす農薬の量を決定するための試験
	魚類ライフサイクル試験	全ライフサイクルばく露により魚類の生存、成長、繁殖に悪影響を及ぼす農薬の量を決定するための試験
	光要求性過酸化除草剤による魚類の慢性毒性エンドポイントの調整	紫外線条件下で毒性が増強される光依存性過酸化除草剤（LDPH）の毒性値の調整
	水生無脊椎動物ライフサイクル試験	全ライフサイクルばく露により水生無脊椎動物（主にミジンコ、アミエビ）の生殖能、発生能に悪影響を及ぼす農薬の量を決定するための試験
	底質無脊椎動物毒性試験	淡水及び河口/海洋無脊椎動物（主に淡水性端脚類又は淡水生ユスリカ又は河口性端脚類）を用いた、10日間又はライフサイクルばく露試験
—	模擬又は実際の野外試験	実環境中におけるリスクを定量化するため、又は実環境中におけるリスクが実験室と異なることを示すための野外試験

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

農薬の非標的植物毒性を把握するためには、図表 2-7 に示すスキームに従った段階的な試験が要求され、Tier I で毒性が示された場合に、Tier II 以降の試験が必要となる。

図表 2-7 非標的植物に対する毒性評価のために要求される試験

	要求される試験	概要
Tier I	陸生植物毒性試験	温室又は成長室において発芽試験と植物活性試験を行うもの。試験の対象植物種はトウモロコシ、大豆、根菜類、トマト、キュウリ、レタス、キャベツ、オーツ麦、ホソムギ、タマネギ。発芽試験では 1 用量で 14～21 日間試験し、発芽率、草丈、乾燥重量、視覚植物毒性率を対照と比較して評価する。活植物性試験では、1 用量で 14～28 日間葉面散布し、草丈、乾燥重量、視覚植物毒性率を対照と比較して評価する。
	水生植物毒性試験	実験室において淡水緑藻類及び水生大型植物に対する農薬の急性毒性を再考使用率で評価するもの。試験の対象植物種は <i>Skeletonema costatum</i> (珪藻)、 <i>Lemna gibba</i> (イボウキクサ)、 <i>Anabaena flos-aquae</i> (アナベナ)、 <i>Pseudokirchneria subcapitata</i> (緑藻)、淡水珪藻 (主にハネケイソウ科)。
Tier II	陸生植物毒性試験	温室、成長室又は小区画において発芽試験と植物活性試験を行うもの。複数濃度区で試験が行われ、発芽率、草丈、乾燥重量、視覚植物毒性率に対する EC ₂₅ 又は NOAEC を算出する。
	水生生物毒性試験	Tier I の試験を複数濃度区で行うもの。急性毒性に対する EC ₅₀ 又は NOAEC を算出する。
Tier III	野外試験	農薬が陸生生物の生長に 25%以上、水生生物の生長に 50%以上の有害影響を生じる場合に、要求されるもの。
	標的植物毒性試験	標的植物に対する毒性についてのデータを提供するもの。

毒性評価を行う際、図表 2-8 に示すように農薬の毒性の強さを 5 段階（水生生物では 3 段階）に分類している。

図表 2-8 農薬の毒性の強さの分類

毒性カテゴリー	鳥類		陸生哺乳類	昆虫	水生生物
	急性経口毒性 (mg/kg-bw)	混餌毒性 (mg/kg-diet)	急性経口毒性 (mg/kg-bw)	急性毒性 (mg/L)	急性毒性 (µg/bee)
非常に強い毒性	<10	<50	<10	<0.1	—
強い毒性	10～50	50～500	10～50	0.1～1	<2
中程度の毒性	51～500	501～1000	51～500	>1～10	2～11
わずかな毒性	501～2000	1001～5000	501～2000	>10～100	—
実質毒性なし	>2000	>5000	>2000	>100	>11

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

➤ ばく露評価

ばく露評価はほとんどの場合、農薬の有効成分に対して行われ、農薬の環境動態と対象生物のばく露経路別にばく露量を推定する。

農薬の環境動態試験は、農薬の有効成分とその主要分解物の環境中での残留性、移動性及び生物濃縮の可能性を判断するために、図表 2-9 に示すデータを要求している。

図表 2-9 農薬の環境動態を評価するために要求されるデータ

要求されるデータ	概要
物理化学的分解性	水中における加水分解性と水、土壌、大気中における光分解性。分解生成物の化学的同一性、構造、残留性のデータも収集する必要がある。
生物学的分解性	好気性及び嫌気性条件下で土壌微生物と相互作用する際の代謝性と水系及び底質系において好気性及び嫌気性条件下で微生物と相互作用する際の代謝性。生分解により生成された分解生成物を特定する必要がある。
移動性	土壌中における浸出性、吸着／脱着性、実験室及び野外における揮発性。浸出性は様々な土壌で充填したカラム中での農薬の有効成分及びその分解生成物の移動性で評価する。吸着／脱着性は農薬の有効成分とその分解生成物の土壌に対する結合力で評価する。
野外散逸性	代表的な圃場において実際に農薬が使用される条件下での農薬散逸の経路と速度を評価する。環境中における化学的及び生物学的分解性や移動性（浸出性、揮発性等）の複合的な結果としての損失と植物の取り込みによる損失を評価することにより、半減期を算出する。陸上散逸、水生散逸、林業散逸、混合製品とタンクミックスの使用散逸等の情報が要求される。
立体異性体	化学式が同じで立体構造が異なる化合物。農薬の有効成分の立体異性体が生態系や飲料水源に与えるリスクを評価するためのデータが要求される。
地下水モニタリングデータ	小規模の将来的な地下水モニタリングと小規模の過去の地下水モニタリング。様々な条件かで散布された農薬が地下水に到達するかどうか、又はどの程度の濃度で到達するかを判断する。
散布ドリフト	農薬の散布によって敷地外に成分がドリフトする可能性。液滴サイズスペクトル試験では、農薬散布装置及び製剤が液滴サイズに及ぼす影響を評価する。液滴サイズにより、農薬の液滴が気流によって運ばれやすいかどうかを判断する。野外ドリフト試験では、農薬が散布装置から放出された直後の非標的輸送の程度に対する環境条件と散布装置の影響を評価する。
環境化学分析法	残留農薬を同定・定量し、抽出された農薬の有効成分と分解生成物の含む農薬の総量を測定するための分析方法。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

対象生物のばく露量は、それぞれで想定されるばく露経路ごとに推定される（図表 2-10）。ミツバチ等の非標的昆虫については、現在、残留農薬へのばく露評価は行われておらず、農薬を昆虫の体に直接散布する急性接触 LD₅₀ 試験及び葉の残留物のミツバチ毒性 LD₅₀ 試験により毒性評価を行っている。

図表 2-10 ばく露可能性の推定アプローチ

ばく露経路	対象生物	概要
水生ばく露	水生生物	コンピュータ・シミュレーション・モデル (GENEEC2、PRZM-EXAMS 等) を利用した段階的アプローチにより、農薬の分解速度と移動速度のデータを使用して地表水における農薬の推定環境濃度 (EEC) を算出する。信頼性の高い地表水モニタリングデータが利用可能な場合は、実際に環境中で検出されている農薬の濃度をもとにばく露量を推定する。
	水生非標的植物	PRZM-EXAMS と散布ドリフトモデル AgDRIFT を利用して、推定環境濃度 (EEC) を算出する。
餌経由ばく露	鳥類、哺乳類	コンピュータ・モデル T-REX (陸生残留ばく露) を利用し、鳥類や哺乳類の餌 (植物、昆虫、種子、果実等) に残留する農薬量を計算することにより、推定環境濃度 (EEC) を算出する。
	爬虫類、両生類	T-HERPS (陸生爬虫類両生類ばく露残留プログラムシミュレーション、T-REX の修正版) を利用して推定環境濃度 (EEC) を算出する。鳥類と比較すると爬虫類では代謝速度と食物摂取量が低いことが考慮され、調整されている。
飲料水経由ばく露	鳥類、哺乳類	SIP (Screening Imbibition Program) を利用して、飲料水経由の農薬の上限ばく露推定値を算出。
吸入ばく露	鳥類、哺乳類	STIR (吸入リスクスクリーニングツール) を利用して、化学物質の物理的性質と散布液滴ばく露にもとづき、吸入経路における推定環境濃度 (EEC) を算出する。散布液滴ばく露は農薬の散布方法 (地上対空中散布等) と散布率を考慮して推定される。
経皮ばく露	鳥類、哺乳類、爬虫類、両生類	DUST (Dermal Uptake Screening Tool) を開発中。毒性に対するばく露の比率を比較し、この比率を懸念限界と比較することで、経皮ばく露についてさらなる調査が必要かどうかを判断する。
—	陸生非標的植物	TerrPlant を利用して、流出量とドリフト推定量から推定環境濃度 (EEC) を算出する。

③ フェーズ 3 : リスク特性化

毒性評価とばく露評価の結果を統合し、生態学的リスク評価を行う。生態学的リスクは、毒性データ、農薬使用データ、環境動態データ及びばく露推定値から算出したリスク指数 (リスク指数 (RQ) = 推定環境濃度 (EEC) / 毒性値 (LC₅₀、NOAEL 等)) を懸念レベル (LOC) と比較することで評価される。RQ が LOC を下回っている場合に、リスクがないと判断される。

EPA では、現在リスク指数を利用した決定論的アプローチによるリスク評価をより精緻化するため、リスクに影響を及ぼす因子の変動性や不確実性を考慮した確率論的アプローチを開発している。確率論的アプローチでは、1 つの固定値ではなく値の分布としてリスク評価が行われるため、生じうる環境影響の範囲やどのような影響が生じる可能性が高いかを示すことができる。

(2) ヒト健康リスク評価

現在又は将来、汚染された環境媒体中の化学物質にばく露される可能性のあるヒトの健康影響の特性と確立を推定するプロセスである。ヒト健康影響リスク評価は、①ハザードの特定、②用量反応評価、③ばく露評価、④リスク特性化の4段階のプロセスを経て、以下の問題に対処する¹⁵。

- ✓ 環境中の農薬によってどのような種類の健康問題が引き起こされるか。
- ✓ 様々なレベルの農薬にばく露されたときに人々に影響が生じる可能性はどの程度あるか。
- ✓ 一部の化学物質について、人の健康に影響を及ぼさない低濃度はあるか。
- ✓ 人々はどのような農薬にどの程度の期間ばく露されるか。
- ✓ 食品中の残留濃度の法的制限（残留基準）は人の健康を保護するか。
- ✓ 人々は年齢、遺伝学、現在の健康状態、民族的慣習、性別、労働場所、遊ぶ場所、食事などの要因により農薬に影響されやすい、又は農薬にばく露されやすいか。

① ステップ1：ハザードの特定

農薬が乳幼児、小児、成人に有害な影響を及ぼす可能性があるかどうか、可能性がある場合はどのような状況で影響が生じるのかを図表 2-11 に示す試験を行って評価する。

図表 2-11 ヒト健康影響評価のために要求される試験

試験	概要
急性毒性試験	短期間又は単回ばく露によって生じる経口・経皮・吸入ばく露での影響、目への刺激性、皮膚への刺激性、皮膚感作性、神経毒性を評価する。
亜慢性毒性試験	中長期間（30～90日間）にわたる反復ばく露によって生じる経口・経皮・吸入ばく露での影響、神経毒性（神経系の損傷）を評価する。
慢性毒性試験	長期間にわたる反復ばく露によって生じる非がん性の慢性的な影響や発がん性を評価する。
発生及び生殖毒性試験	ばく露した妊婦の胎児への影響（先天性欠損症）や繁殖能力への影響を評価する。
変異原性試験	細胞の遺伝成分に与える影響を評価する。

② ステップ2：用量反応評価

農薬によって生じるヒト健康への影響は、ばく露する農薬の毒性と量に依存する。用量反応評価では、試験動物におけるばく露量と影響の数値的関係を調べ、有害な影響が観察される用量レベルを評価し、これを利用してヒトにおける等価用量を算出する。

③ ステップ3：ばく露評価

ばく露評価では、農薬との接触頻度、タイミング、接触レベルを評価する。ヒトが農薬に

¹⁵ Assessing Human Health Risk from Pesticides. <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/assessing-human-health-risk-pesticides>

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

ばく露する主な経路を図表 2-12 に示す。

図表 2-12 ヒトが農薬にばく露される際の主な経路

ばく露経路		概要
食事ばく露	食物	農薬を使用して栽培された食物を摂取することで、食物の表面や内部に残留している農薬にばく露される。
	飲料水	農地やその他の土地に散布された農薬が飲料水を供給する地下水や地表水に少量ずつ混入し、それらの水を飲むことでばく露される。
居住環境ばく露		昆虫や雑草、カビ、細菌、庭や芝生の害虫の防除、ノミ等の害虫からのペットを保護するために家の中や周辺で殺虫剤等を使用した場合や、皮膚や衣服に直接塗布する殺虫剤を使用した場合にばく露される。
職業ばく露		農地やその周辺で働く人々が、仕事で農薬を散布する場合や野菜及び果物の収穫する場合にばく露される。

④ ステップ4：リスク特性化

特定したハザードと用量反応、ばく露評価を組み合わせることで農薬による全体的なヒト健康へのリスクを評価する。ばく露評価でおかれている仮定と安全係数、用量反応評価における不確実性を特定し、農薬のばく露により生じるリスクの性質と程度について結論を導く。

農薬によるヒト健康へのリスクは、農薬の毒性とヒトがその農薬に接触する可能性に依存しており、ある程度の毒性と接触可能性がある場合にリスクが生じる。そのため、リスクは毒性とばく露量の積として算出される。また、動物種やヒトによって、受ける影響の程度が異なるため、リスク評価では必要に応じて 10 倍の安全係数を追加することが義務付けられている。

(3) 農薬の累積リスク評価

The Food Quality Protection Act of 1996 (以下、FQPA) では、共通の毒性メカニズムを有することが判明した農薬について、EPA は新たなリスク評価を実施するように要求した。毒性の共通の機序は、2 つ以上の化学物質又は他の物質が同じ又は本質的に同じ主要な生化学的事象の配列によって共通の毒性作用を引き起こす場合に同定される。この評価は累積リスク評価と呼ばれ、共通の毒性メカニズムを有する化学物質群の全ての関連ばく露及び同時ばく露に関連する共通の毒性作用のリスクを評価するように設計されている。

現時点までに、共通の毒性メカニズムを有することが確認された以下の 5 つの農薬グループについて、累積リスク評価が実施されている。チオカルバメートとジチオカルバメートについては、共通の毒性メカニズムを有していないことが確認されている¹⁶。

- ✓ 有機リン酸塩
- ✓ N-メチルカルバメート
- ✓ トリアジン
- ✓ クロロアセトアニリド
- ✓ ピレトリン/ピレスロイド系

¹⁶ Cumulative Assessment of Risk from Pesticides. <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/cumulative-assessment-risk-pesticides>

2.2.4 「2.2.3」を実施するために申請者へ要求しているデータ

不活性成分の残留基準又は残留基準免除の新規設定又は変更のために EPA に食品用途申請書を提出するための一般的なプロセスはガイダンス文書として公表¹⁷されている。

申請者は不活性成分に関する申請を行うために不活性成分に関する情報の簡潔なサマリーを提供する必要がある、これには用途情報、制限(limitations)、適用される CFR セクション、毒性及び環境中運命データが含まれる。

新規食品用途の不活性成分の決定を行うために一般的に使用されるデータには、物理化学的性状、動物毒性データ、代謝データ、生態毒性、ばく露試験及び環境中運命データが含まれる。

非食品用途申請書を提出するための一般的なプロセスもガイダンス文書¹⁸として公表されているが、ばく露情報に関して食品経由の考慮が不要であることのみが相違点である。

当該ガイダンスで示されているデータ項目は以下のとおりである。

- 物理化学的性状 (Series 830 Group B type data)
- 毒性
 - ✓ 急性毒性 (経口、皮膚、吸入、皮膚刺激、眼刺激、皮膚感作、皮膚・吸入・眼／皮膚刺激及び皮膚感作については代替化学物質又は動物試験に代わる方法によるデータ可)
 - ✓ 慢性／反復投与毒性 (少なくとも 1 件の反復投与毒性試験)
 - ✓ 生殖発生毒性 (データが入手できない場合、代替化学物質又は QSAR のデータ可)
 - ✓ 変異原性 (in vitro 又は in vivo)
 - ✓ 発がん性 (データが入手できない場合、QSAR の結果を提供するか、及び／又は発がん性がない理由を科学的に説明すべき)
 - ✓ 神経毒性
 - ✓ 内分泌かく乱
 - ✓ 免疫毒性
- ヒト／動物代謝
 - ✓ 化学物質の体内吸収
 - ✓ 化学物質の排泄 (例、尿、糞)
 - ✓ 生物蓄積性 (分解性／代謝物は親物質より毒性が強いか、利用可能な代謝情報がいない場合、申請者は現在利用可能な科学的情報に基づいて代謝／分解物の可能性を提供することが求められる。)

¹⁷ General Guidance for Petitioning the Agency for the Establishment of a New/Amended Food Use Inert Ingredient Tolerance or Tolerance Exemption¹ under PRIA 5.
<https://www.epa.gov/system/files/documents/2023-05/food-use-inert-2023.pdf>

¹⁸ General Guidance for Requesting the Approval of a New Nonfood Use Inert Ingredient¹ or Amending a Currently Approved Nonfood Use Inert Ingredient under PRIA 5.
<https://www.epa.gov/system/files/documents/2023-05/non-food-use-inert-2023.pdf>

- ばく露（化学物質の農薬使用と非農薬使用の両方について、予想される全てのばく露経路を特定する（例、食事、居住、労働環境））
 - ✓ PRIA コード I001、I002、I003 の食品経路ばく露：Inert Dietary Exposure Evaluation Model (I-DEEM；which includes drinking water)は全ての食品用途物質に対して実行される。毒性の問題がある場合、又は申立人が I-DEEM の修正を希望する場合、申請者は以下に関する情報を提供する必要がある。
 - ✧ 処理された作物の割合、適用率及び製剤中の割合（可能であれば最大予想値を使用）
 - ✧ 処理予定の食品用途作物
 - ✧ 飲料水モデル（該当する場合）
 - PRZM (Pesticide Root Zone Model)：植物根域内及びその直下の土壌中の化学的運動をシミュレートする表面水モデル
 - SCI-GROW (Screening Concentration in Ground Water)：地下水の農薬濃度を推定するために使用
 - ✓ パーソナルケア製品のような非農薬の住宅用と同様に、パーソナルケア製品のような全ての住宅用、家庭用、ハンドラーばく露及び使用後ばく露、ペット使用などからの住宅用経皮、吸入及び偶発的経口。非農薬製剤中の化学物質の割合の近似値又は最高値を含む。
 - ✓ 労働環境：不活性成分を混合し、負荷し、処理領域に適用する作業者に対する予想されるばく露量。適用後のばく露に関する議論も必ず含めること。
- 環境中運命と影響（Series 835 Group A & B type information）（データがない場合は EPI SuiteRM モデルデータ）
 - ✓ 環境中の生分解／残留
 - ✓ 予想される運命を記述するための物理化学的性状又はフガシティーモデルの予想される運命を用いることも可
- 生態毒性（懸念されないことが予想される場合は根拠の提示が必要、利用可能な全ての試験を提出、データが入手できない場合は EPI SuiteTM 又は ECOSAR の結果を提供すべき）
 - ✓ 水生
 - ✓ 鳥類
 - ✓ 無脊椎動物

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

提出できる情報源は OCSPP ガイドラインに準拠した試験の他に、査読済みの評価書及びジャーナル（例、WHO、OECD SIDS、IUCLID、EPA HPV、IRSI など）等がある。

EPA は 21 日間のスクリーニング期間中に全ての提出物を審査し、十分性、完全性を確認する。受理できないと判断された提出書類は不備を修正するために申請者に返送される。21 日間の審査に加えて、提出されたデータが正確かつ完全であるかどうかを決定するために予備的な技術審査も行う。このスクリーニングは決定見直し期間が 6 ヶ月以下のアクションについては、決定見直し期間の開始後 45 日以内に決定見直し期間が 6 ヶ月を超えるアクションについては決定見直し期間の開始後 90 日以内に実施される。技術審査に不合格となり、かつ、その不備が不合格通知の受領後 10 営業日以内に申請者により修正されない場合は、EPA は申請を拒否する。レビュー及びリスク評価が完了した後、当該成分の安全性を決定する。決定の概要を示す最終規則は連邦官報に掲載される。化学物質の使用を許可する規則が公表された後、当該成分は適切な使用パターン下で使用が許可される。

参考として有効成分や農薬製品（製剤）に対して要求される具体的な物理化学的性状、ヒト毒性、ヒト／動物代謝、ばく露、環境中運命と影響及び生態毒性に関するデータをそれぞれ図表 2-13～図表 2-20 に整理した。これらは 40 CFR 158¹¹ に規定されている。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

以降、図表 2-13～図表 2-20 の略称は以下のとおりである。

- ✓ R = Required
- ✓ CR = Conditionally required
- ✓ NR = Not required
- ✓ MP = Manufacturing-use product (製造に用いられる有効成分の工業製品)
- ✓ EP = End-use product (最終使用製品 (農薬))
- ✓ TEP = Typical end-use product
- ✓ TGAI = Technical grade of the active ingredient (有効成分の工業製品)
- ✓ All = All of the above.
- ✓ PAI = Pure active ingredient

図表 2-13 ヒト毒性に関するデータ要件 (サブパート F)

ガイドライ ン No.	データ要件	使用パターン		試験物質		注 釈
		食 品	非 食 品	MP	EP	
急性テスト						
870.1100	急性経口毒性-ラット	R	R	TGAI 及び MP	TGAI、EP 及び 場合によっては 希釈 EP	1, 2
870.1200	急性経皮毒性	R	R	TGAI 及び MP	TGAI, EP	1, 2, 3
870.1300	急性吸入毒性-ラット	R	R	TGAI 及び MP	TGAI 及び EP	4
870.2400	一次眼刺激性-ウサギ	R	R	TGAI 及び MP	TGAI 及び EP	3
870.2500	一次皮膚刺激	R	R	TGAI 及び MP	TGAI 及び EP	1, 3
870.2600	皮膚感作	R	R	TGAI 及び MP	TGAI 及び EP	3, 5
870.6100	遅発性神経毒性（急性） （鶏）	CR	CR	TGAI	TGAI	6
870.6200	急性神経毒性-ラット	R	R	TGAI	TGAI	7
亜慢性試験						
870.3100	90 日間経口-げっ歯類	R	CR	TGAI	TGAI	8, 9
870.3150	90 日間経口-非げっ歯類	R	CR	TGAI	TGAI	36
870.3200	21/28 日皮膚	R	NR	TGAI	TGAI 及び EP	10, 11
870.3250	90 日皮膚	CR	R	TGAI	TGAI 及び EP	11, 12
870.3465	90 日吸入-ラット	CR	CR	TGAI	TGAI	13, 14
870.6100	28 日遅延型神経毒性鶏	CR	CR	TGAI	TGAI	6, 15
870.6200	90 日間神経毒性-ラット	R	R	TGAI	TGAI	7, 16
慢性試験						
870.4100	慢性経口-げっ歯類	R	CR	TGAI	TGAI	17, 18, 19
870.4200	発がん性-2種類のげっ歯類 -ラットとマウスが好まし い	R	CR	TGAI	TGAI	9, 17, 18, 19, 20, 21
発生毒性と生殖						
870.3700	出生前発生毒性-ラット及 びウサギ、好ましい	R	R	TGAI	TGAI	22, 23, 24, 25, 26
870.3800	生殖及び受精効果	R	R	TGAI	TGAI	26, 27, 29

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

ガイドライン No.	データ要件	使用パターン		試験物質		注釈
		食品	非食品	MP	EP	
870.6300	発生神経毒性	CR	CR	TGAI	TGAI	27, 28, 29
変異原性試験						
870.5100	細菌逆突然変異試験	R	R	TGAI	TGAI	30
870.5300 870.5375	<i>in vitro</i> 哺乳類細胞アッセイ	R	R	TGAI	TGAI	30, 31
870.5385 870.5395	<i>in vivo</i> 細胞遺伝学	R	R	TGAI	TGAI	30, 32
特別試験						
870.7485	代謝及び薬物動態	R	CR	PAI 又は PAIR	PAI 又は PAIR	33
870.7200	コンパニオンアニマル (companion animal) の安全性	CR	CR	NR	TGAI 又は EP	34
870.7600	経皮浸透	CR	CR	選択	選択	35
870.7800	免疫毒性	R	R	TGAI	TGAI	

※1：気体又は揮発性の高い液体の場合は不要

※2：EP を使用した結果が§152.170 (b) に基づく使用制限分類の基準又は§154.7 (a) (1) に基づく随時見直し考慮事項の基準を満たす場合は、最終製品登録をサポートするために希釈 EP テストが必要

※3：皮膚に対して腐食性の場合又は pH が 2 未満又は 11.5 を超える場合は不要

※4：製品が呼吸性材料（例、ガス、蒸気、エアゾール又は粒子状物質）で構成されている場合、又は使用条件によって呼吸性材料が生じる場合に必要

※5：使用条件下で反復経皮ばく露が起こる可能性がある場合に必要

※6：被験物質が有機リン物質(非荷電有機リンエステルを含む)である場合に必要、又は、この分類の化学物質で時々見られる遅発性神経毒性を引き起こす可能性のある他の物質と構造的に関連している場合に必要

※7：EPA が決定したように、特定の農薬、例えば有機リン酸塩及び一部のカルバメートに対するコリンエステラーゼ活性のような追加の測定も必要とされるかもしれない。投与経路は、一次ばく露経路と一致しなければならない。

※8：経口ばく露の可能性がある場合、非食品用農薬に必要

※9：ラットを用いた 90 日間試験は、慢性／発がん性試験の有害性評価(エンドポイント選択の可能性あり)及び用量設定のために必要。マウスでは要求されていないが、EPA は登録者に対し、適切な投与量と許容可能な試験を達成するために、マウスがん原性試験の用量選択の目的で 90 日間の範囲調査を実施するよう強く奨励する。また、登録者は、がん原性試験を実施する前に、90 日間のマウス試験の結果について同庁と協議することが推奨される。

※10：農業用に使用する場合、又はヒトの皮膚への反復ばく露が起こる可能性がある場合に必要。許容できる 90 日間経皮毒性試験が実施され、提出される場合は不要

※11：製品又はその成分が、TGAI を用いた試験で測定した有効成分の経皮吸収を増加させたり、毒性又は薬理作用を増加させたりする可能性がある場合には EP 試験が必要

※12：次のいずれかの基準を満たす場合、食品用途に必要：

(i) 使用パターンは、経皮経路が主要なばく露経路となるもの 又は

(ii) 有効成分は、経口経路よりも経皮経路で異なる代謝が行われることが知られているか、又は予想されており、代謝物は毒性部分

※13：ガス、蒸気又はエアゾールとしての農薬への重大な反復吸入ばく露の可能性がある場合に必要

※14：ヒトへのばく露の大きさと期間の推定に基づくと、この要件を満たすには、より短い期間、例えば、21 日又は 28 日間の試験で十分であろう。登録者は、より短い期間の研究がこの要件を満たすかどうかを決定するために機関と協議すべきである。

※15：急性神経毒性試験の結果が有意な統計学的又は生物学的影響を示す場合、又は他の利用可能なデータがこの種の遅発性神経毒性の可能性を示す場合には、EPA が決定するように必要

※16：ラットを用いた全ての 90 日間亜慢性試験は、試験のために別々の動物群を用いた 90 日間神経毒性試験の要件を同時に満たすように設計することができる。亜慢性ガイドラインには神経学的エンドポイントの測定が含まれているが、90 日間神経毒性試験の要件を満たしていない。

※17：次のいずれかを満たす場合に必要

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

- (i) 化学物質の使用は、EPA が決定したように、人間の寿命のかかなりの部分にわたって反復して人間にばく露する結果となる可能性が高い
- (ii) 使用には、残留基準又は残留基準の要件の免除が必要
- ※18：急性及び亜慢性神経毒性試験の結果、又はその他の入手可能なデータに基づき、慢性毒性と神経毒性を組み合わせた試験が必要となる場合がある
- ※19：慢性経口投与試験と発がん性試験の両方の要件を同時に満たすように設計された試験(すなわち複合研究)を実施することができる。最低許容試験期間は以下のとおりである。
- (i) 24 ヶ月間のげっ歯類慢性混餌試験（飼料使用）、
- (ii) 12 ヶ月間のげっ歯類慢性混餌試験（非食物使用）
- (iii) 18 ヶ月間のマウスがん原性試験
- (iv) 24 ヶ月間のラットがん原性試験
- ※20：EPA が定めるところにより、次のいずれかを満たす場合に必要
- (i) 殺虫剤の使用は、ヒトの寿命のかかなりの部分にわたって有意なヒトばく露をもたらす可能性が高く、ばく露の頻度、期間又は規模のいずれかの点で有意である
- (ii) 使用には残留基準又は残留基準の要件の免除が必要である 又は
- (iii) 活性成分、代謝物、分解物、又は不純物が (a) 認識されている発がん物質と構造的に関連している、(b) *in vitro* 又は *in vivo* 試験で証明されているような変異原性効果を引き起こす、又は (c) 腫瘍性変化をもたらす可能性のある亜慢性試験のいずれかの器官（例、過形成、化生）において形態学的効果をもたらす。
- ※21：この試験を変更又は免除する場合には、同一種を用いた 90 日間の亜慢性経口試験が必要となることがある。
- ※22：全ての用途で 2 種の試験が必要
- ※23：被験物質の化学的又は物理的性質又はばく露パターンがより適切なばく露経路を示唆しない限り、経口挿管による経口経路が望ましい。
- ※24：経口投与後に農薬が出生前発生毒性物質であると判定された場合には、他の経路による追加検査が必要となることがある。
- ※25：いずれかの世代の親動物の 2 回目の交配を利用することにより、げっ歯類における 2 世代生殖試験と組み合わせてもよい。
- ※26：食品用途を目的とした製品のサポート、及び食品以外の用途を目的とした製品のサポートは、製品の使用により、ばく露の頻度、規模、又は期間の点で、ヒトの寿命の一部にわたって重大なヒトへのばく露が生じる可能性がある場合に必要
- ※27：試験には情報ベースのアプローチが望ましい。このアプローチでは、化学物質に関する利用可能な最良の知識（有害性、薬物動態、機序に関するデータ）を利用して、発生中の動物に対する潜在的な危険性を評価するために、標準ガイドライン試験、強化ガイドライン試験、又は代替試験を実施すべきかどうかを決定し、場合によっては、そのような試験の免除を支持する。登録者は、試験開始前に、代替的に提案された試験プロトコル及び科学的根拠を支持するものを EPA に提出しなければならない。
- ※28：以下を考慮した証拠の重みづけアプローチを用いた研究が必要
- (i) この農薬は、成体動物実験（神経毒性、神経病理、機能的又は行動的影響の臨床徴候）において、処理に関連した神経学的影響を引き起こす。
- (ii) この農薬は、出生前及び出生後のばく露（神経系の奇形又は神経障害、出生児の脳重量の変化、出生児の機能又は行動の変化）後に、発生中の動物に治療に関連した神経学的影響を引き起こす。
- (iii) この農薬は、ヒトの疫学研究においてばく露と有害な神経学的影響との間の原因となる関連性を誘発する。
- (iv) この農薬は神経系（例、既知の神経毒性物質との SAR の関係、変化した神経受容体又は神経伝達物質の応答）の発達に対する有害作用に関連する機序を引き起こす。
- ※29：未成熟動物における他のエンドポイント又は機能評価を追加するための基本的なプロトコルとして、げっ歯類における 2 世代生殖試験を利用する併用試験の使用が奨励される。
- ※30：少なくとも、可能な確認試験を伴う変異原性試験の初期段階が必要である。実施された可能性のある他の関連する変異原性試験と完全な参照リストも提出しなければならない。
- ※31：次のいずれかをを用いるアッセイの選択
- (i) マウスリンパ腫 L5178Y 細胞、チミジンキナーゼ (tk) 遺伝子座、小コロニー発現又は検出のためのアッセイ条件の最大化
- (ii) チャイニーズハムスター卵巣(CHO)又はチャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79)細胞、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(hgprt)遺伝子座、及び染色体異常誘発性に関する適切な *in vitro* 試験 又は

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

- (iii) CHO 細胞は AS52,キサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(xprt)遺伝子座を株化
 ※32: げっ歯類骨髄小核試験が好ましいが、中期分析 (異常) を用いたげっ歯類の骨髄試験は許容される。
 ※33: 慢性又は発がん性試験が必要な場合に必要。利用可能な毒性試験で重大な有害影響が認められ、これらの影響が代謝試験によってさらに解明される場合には、必要となることもある。
 ※34: 本剤の使用により、直接散布することにより家畜へのばく露が生じる場合に必要となることもある。
 ※35: 経皮吸収が経口吸収と同等であると仮定したリスク評価を実施し、試験が必要かどうかを決定し、経皮吸収を定量化する用量及びばく露期間を特定しなければならない。
 ※36: 1 年間の非げっ歯類試験(1 年間のイヌ試験)は、化学物質の生物蓄積性が非常に高く、排出が非常に遅いため、90 日間の試験中に影響を引き出すための定常状態又は十分な組織濃度を達成できないと EPA が判断した場合に必要となる。EPA は、より正確に生物学的利用能、半減期及び定常状態を評価し、より長期のイヌ毒性試験が必要かどうかを決定するために、適切な第 II 層代謝及び薬物動態試験を必要とするであろう。

図表 2-14 陸上及び水生の非標的生物毒性に関するデータ要件 (サブパート G)

ガイドライン No.	データ要件	使用パターン						試験物質	注釈
		地上	水生	森林	住宅 用外	温室	屋内		
鳥類及び哺乳類の試験									
850.2100	鳥類経口毒性	R	R	R	R	CR	CR	TGAI	1, 2, 3
850.2200	鳥類の食事毒性	R	R	R	R	NR	NR	TGAI	1, 4
850.2400	野生哺乳類毒性	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TGAI	5
850.2300	鳥類の繁殖	R	R	R	R	NR	NR	TGAI	1, 4
850.2500	模擬又は実際の野外 試験	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TEP	6, 7
水生生物試験									
850.1075	淡水魚毒性	R	R	R	R	CR	CR	TGAI, TEP	1, 2, 8, 9, 26
850.1010	急性毒性淡水無脊椎 動物	R	R	R	R	CR	CR	TGAI, TEP	1, 2, 9, 10, 26
850.1025 850.1035 850.1045 850.1055 850.1075	急性毒性河口及び海 洋生物	R	R	R	R	NR	NR	TGAI, TEP	1, 9, 11, 12, 26
850.1300	水生無脊椎動物の生 活環(淡水)	R	R	R	R	NR	NR	TGAI	1, 10, 12
850.1350	水生無脊椎動物の生 活環(海水)	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TGAI	12, 14, 15
850.1400	魚類の若齢期(淡水)	R	R	R	R	NR	NR	TGAI	1, 12, 13
850.1400	魚類の若齢期(海水)	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TGAI	12, 15, 16
850.1500	魚類ライフサイクル	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TGAI	17, 18
850.1710 850.1730 850.1850	水生生物のバイオア ベイラビリティ、生物 濃縮、毒性	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TGAI, PAI, 分 解物	19
850.1950	水生生物の模擬又は 野外試験	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TEP	7, 20
底質試験									
850.1735	全底質:急性淡水無脊 椎動物	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TGAI	21
850.1740	全底質:急性海洋無脊 椎動物	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TGAI	21, 23

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

ガイドライン No.	データ要件	使用パターン						試験物質	注釈
		地上	水生	森林	住宅屋外用	温室	屋内		
	全底質:慢性無脊椎動物淡水及び海洋	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TGAI	22, 23
昆虫用ポリネーター試験									
850.3020	ミツバチ急性接触毒性	R	CR	R	R	NR	NR	トガイ	1
850.3030	葉の残留物のミツバチ毒性	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TEP	24
850.3040	花粉媒介者の野外試験	CR	CR	CR	CR	NR	NR	TEP	25

- ※1: TGAI を使用したデータは、芝生を含むがこれに限定されない全ての屋外最終用途製品の使用をサポートするために必要。一般に、ガス、揮発性の高い液体、反応性の高い固体、又は腐食性の高い材料の形態の最終用途製品をサポートするためにデータは要求されない。
- ※2: 温室用及び屋内用最終用途製品については、製造用製品をこれらの最終用途製品に再配合することを支援するため、又は製造用製品が登録されていない場合に最終用途製品を支援するために、TGAI を用いたデータが必要。温室及び屋内用の液体製剤には、鳥類の急性経口データは必要ない。環境ばく露の可能性がない場合は、試験は必要ない。
- ※3: 陸上、水生、森林、及び住宅屋外用には、スズメ 1 種と水鳥 1 種又は高地の狩猟鳥 1 種のデータが必要。屋内及び温室用の水鳥又は高地の狩猟鳥の種に関するデータが好ましい。
- ※4: 水鳥と高地の狩猟鳥の種に関するデータが必要
- ※5: 試験は、急性及び亜急性試験、意図された使用パターン、潜在的なばく露を示す環境運命特性など、より低い段階の毒性試験の結果に基づいて行う必要がある。
- ※6: 精密化されたリスク評価が、実験室毒性エンドポイント及び精密化されたばく露評価に基づいて懸念を示している場合には、特定の使用パターンに対してより高いレベルの試験が必要となることがある。
- ※7: 本試験に関連するデータを作成するために使用される環境化学法には、独立した試験機関による確認方法試験の結果が含まれなければならない。独立した試験室でのバリデーションのための試験基準及び手順は、本試験要件に関するガイドラインの補足として入手できる。
- ※8: 陸上、水生、森林、及び住宅屋外用の冷水魚 1 匹及び温水魚 1 匹のデータが必要。屋内及び温室で使用する場合は、いずれかの魚種のみを用いた試験が必要
- ※9: 次のいずれかの条件を満たす製品には、EP 又は TEP テストが必要
- i.最終使用農薬は、指示通りに使用した場合、水生環境（水生除草剤及び蚊の幼虫駆除剤）に直接導入する。
- ii.水生環境における最大予想環境濃度(MEEC)又は推定環境濃度(EEC)は、EP を指示通りに使用した場合、TGAI の LC₅₀ 又は EC₅₀ の 1/2 以上である。
- iii.最終用途製剤中の有効成分以外の成分は、有効成分の毒性を増強したり、水生生物に毒性を引き起こしたりすることが予想される。
- ※10: 淡水の水生無脊椎動物 1 種のデータが必要
- ※11: 1 つの河口/海洋軟体動物、1 つの河口/海洋無脊椎動物、1 つの河口/海洋魚種に関するデータが必要
- ※12: 一般に、提案された用途からの残留農薬が水路に入る可能性があることをデータが示していない限り、芝生以外の屋外住宅用にはデータは必要ない。
- ※13: 1 つの淡水魚種についてデータが必要。試験種が淡水魚急性毒性試験に用いた 2 種と異なる場合は、その種に関する 96 時間の LC₅₀ も提出しなければならない。
- ※14: 1 つの河口/海洋無脊椎動物種に関するデータが必要
- ※15: 次のいずれかの条件を満たす場合には、河口/海洋種に関するデータが必要
- i.河口又は海洋環境への直接適用を目的としている
- ii.予想される使用又は移動パターンのために、かなりの濃度でこの環境に入ると予想される
- iii.急性 LC₅₀ 又は EC₅₀ が 1 mg/L 未満
- iv.水中の推定環境濃度(EEC)が急性 EC₅₀ 又は LC₅₀ の 0.01 以上であるか、又は次のいずれかに該当する場合
- A.他の生物の研究は、魚類及び/又は無脊椎動物の生殖生理学が影響を受ける可能性を示している。
- B.物理化学的性質は農薬の生物蓄積を示す
- C.水中に残留する（例、水中半減期>4 日）
- ※16: 1 つの河口/海洋魚種に関するデータが必要

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

-
- ※17：製品が河口又は海洋環境への直接適用を意図している場合、又は製品が予想される使用又は移動パターンのためにかなりの濃度でこの環境に入ることが予想される場合は、河口/海洋種に関するデータが必要
- ※18：最終使用製品が水に直接適用されることが意図されている場合、又は意図された使用場所から水に輸送されることが予想される場合で、以下の条件のいずれかに該当する場合には、淡水種に関するデータが必要
- i.推定環境濃度(EEC)が魚類の若齢期又は無脊椎動物のライフサイクル試験における無影響濃度の0.1以上である場合
- ii.他の生物の研究が魚の生殖生理学に影響を及ぼす可能性があることを示している場合
- ※19：次の場合は不要
- i.農薬及びその主要分解物のオクタノール/水分配係数は1,000未満 又は
- ii.魚やその他の非標的水生生物へのばく露の可能性はない 又は
- iii.加水分解半減期はpH 5, 7, 9で5日未満
- ※20：データは、急性及び慢性水生生物試験、意図された使用パターン、及び重大な潜在的ばく露を示す環境運命特性などの下位層試験の結果に基づいて必要とされる。
- ※21：次の場合にデータが必要
- i.好気性土壌又は水生代謝試験のいずれかにおいて、底質中の農薬の半減期が10日以下であり、かつ、次のいずれかの条件が存在する場合
- A. 土壌吸着係数(Kd)が50以上
- B. log Kowは3以上
- C. Koc \geq 1,000
- ii.登録者は、試験を計画する前に、適切な試験プロトコルについてEPAと協議しなければならない。
- ※22：次の場合にデータが必要
- i.底質中の推定環境濃度(EEC)は急性LC₅₀/EC₅₀値>0.1であり、
- ii.好気性土壌又は水生代謝試験のいずれかにおいて、以下の条件のいずれかが存在する場合、底質中の農薬の半減期は10日を超える。
- A.土壌分配係数(Kd)が50以上
- B.log Kowは3以上
- C.Koc \geq 1,000
- iii.登録者は、試験を計画する前に、適切な試験プロトコルについてEPAと協議しなければならない。
- ※23：製品が河口又は海洋環境への直接適用を意図している場合、又は製品がその予想される使用又は移動パターンのために、流出又は浸食のいずれかによって重大であるとEPAが考える濃度でこの環境に入ると予想される場合は、河口/海洋試験種による底質試験が必要である。
- ※24：データは、ミツバチ急性接触試験で測定されたミツバチ当たり11 μ g未満の急性LD₅₀を有する一つ以上の有効成分が製剤に含まれており、使用パターンでミツバチが農薬にばく露される可能性があることを示している場合にのみ必要
- ※25：次のいずれかの条件を満たす場合に必要
- i.他の情報源(実験利用許可プログラム、大学研究、登録者提出物等)からのデータは、コロニーに対する潜在的な有害影響、特に急性死亡以外の影響を示している(生殖、行動など)
- ii.残留毒性試験のデータは、延長した残留毒性を示している
- iii.ミツバチ以外の陸生節足動物を用いた研究から得られたデータは、潜在的な慢性的、生殖的又は行動的影響を示している
- ※26：TEP試験のための淡水魚試験種は、TGAIで試験された種の中で最も感度が高い。淡水無脊椎動物、急性河口及び海洋生物も、TGAIで試験したのと同じ種を用いてEP又はTEPで試験しなければならない。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-15 非標的植物毒性に関するデータ要件（サブパート G）

ガイドライン No.	データ要件	使用パターン			試験物質	注釈
		地上	水生	森林・ 住 宅 屋外		
非標的植物毒性-Tier I						
850.4100	発芽生長	R	R	R	TEP	1, 2, 7
850.4150	植物活性	R	R	R	TEP	1, 2, 3, 7
850.4400 850.5400	水生植物の生長(藻類及び水生維管束植物の毒性)	R	R	R	TEP 又 は TGAI	1, 2, 7
非標的植物毒性-Tier II						
850.4100	発芽生長	CR	CR	CR	TEP	1, 4, 5, 7
850.4150	植物活性	CR	CR	CR	TEP	1, 3, 4, 5, 7
850.4400 850.5400	水生植物の生長(藻類及び水生維管束植物の毒性)	CR	CR	CR	TEP 又 は TGAI	1, 4, 6, 7
非標的植物毒性-Tier III						
850.4300	陸域野外	CR	CR	CR	TEP	1, 7, 8, 10
850.4450	水域野外	CR	CR	CR	TEP	1, 7, 8, 10
標的植物毒性						
850.4025	標的植物毒性	CR	CR	CR	TEP	1, 7, 9, 10

※1：有害作用報告書が EPA によって受理されない限り、餌箱やフェロモントラップなどの含有農薬処理には必要ない。

※2：既知の植物毒性物質には不要

※3：通常、粒状製剤には必要ない。ケースバイケースで要求されることがある。

※4：除草剤、乾燥剤、枯葉剤などの既知の植物毒性物質に必要

※5：試験した陸生種が Tier I 試験において 25%以上の有害作用を示す場合に必要。Tier II 試験が必要な場合は、Tier I 試験で有害な影響を示した種を試験種とする。

※6：試験した水生生物種が Tier I 試験において 50%以上の有害作用を示す場合に必要。Tier II 試験が必要な場合は、Tier I 試験で有害な影響を示した種を試験種とする。

※7：水中居住用には不要。

※8：データを作成するために使用される環境化学法には、独立した試験機関による確認方法試験の結果が含まれなければならない。

※9：試験は、下位層の植物毒性試験の結果、有害影響の報告、意図された使用パターン、及びばく露の可能性を示す環境運命特性に基づいて、ケースバイケースで必要とされる。

※10：登録者は、試験を計画する前に、適切な試験プロトコルについて EPA と協議しなければならない。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-16 適用ばく露に関するデータ要件（サブパート K）

ガイドライン No.	データ要件	使用パターン		試験物質	注釈
		職業	居住		
875.1100	皮膚屋外ばく露	R	R	TEP	1, 2, 3
875.1200	皮膚屋内ばく露	R	R	TEP	1, 2, 4
875.1300	吸入屋外ばく露	R	R	TEP	1, 2, 3
875.1400	吸入室内ばく露	R	R	TEP	1, 2, 4
875.1500	生物学的モニタリング	CR	CR	TEP	1, 2
875.1600	データのレポートと計算	R	R	TEP	5
875.1700	製品使用情報	R	R	TEP	-

※1：処理開始前に処理実施計画書を提出し、承認を受けなければならない。プロトコルの開発に関する詳細は、機関から入手できる。

※2：生物学的モニタリングデータは、農薬及び/又は代謝物/アナログ化合物(身体負荷又は内部線量の指標として選択されたいずれの方法であっても)のヒト薬物動態が実際の用量までの逆算を可能にする場合には、経皮及び吸入ばく露データに加えて、又はこれに代えて提出してもよい。

※3：屋外で使用する場合はデータが必要

※4：屋内で使用する場合はデータが必要

※5：取扱者のばく露データが必要な場合にデータ報告と計算が必要

図表 2-17 適用後のばく露に関するデータ要件

ガイドライン No.	データ要件	使用パターン		試験物質	注釈
		職業	居住		
875.2100	脱離可能な葉残基及び芝生移行可能な残基	R	R	TEP	1, 2, 3, 4, 5
875.2200	土壌残留散逸	R	CR	TEP	1, 2, 6, 7
875.2300	室内表面残留散逸	R	R	TEP	1, 2, 8, 9
875.2400	皮膚ばく露	R	R	TEP	1, 2, 10, 11, 12
875.2500	吸入ばく露	R	R	TEP	1, 10, 11, 12
875.2600	生物学的モニタリング	CR	CR	TEP	1, 12, 13
875.2700	製品使用情報	R	R	TEP	-
875.2800	人間活動の記述	R	R	TEP	-
875.2900	データのレポートと計算	R	R	TEP	14
875.3000	非食事摂取ばく露	NR	R	TEP	1, 11, 15

※1：処理開始前に処理実施計画書を提出し、承認を受けなければならない。プロトコルの開発に関する詳細は、機関から入手できる。

※2：適用可能な残留散逸データを経皮ばく露データに橋渡しすることが必要

※3：芝草に農薬を散布する場合には、芝草移行可能残留物散逸データが必要。芝以外の植物の葉に農薬を散布する場合には、散布可能な葉残留散逸データが必要。

※4：(i) 芝又は他の植物の葉に使用があり、(ii) ヒトの活動データが、作業者が典型的な活動に参加している間に処理された葉と散布後に皮膚接触する可能性が高いことを示している場合、データは作業現場に必要

※5：住宅用地については、芝やその他の植物の葉に利用がある場合はデータが必要

※6：データは、(i) 土壌又は他の植栽用培地への屋外又は温室での使用がある場合、及び(ii) ヒト活動データが、作業者が典型的な活動に参加している間に処理された土壌又は植栽用培地と散布後に皮膚接触する可能性が高いことを示している場合に、作業現場で必要

※7：農薬が屋外と屋内の両方の土壌又は他の植栽媒体に又はその周囲に適用される場合、例えば、住宅用温室又は観葉植物の使用のために、住宅用地のデータが必要

※8：農薬が植物以外の表面、例えば、床又はカウンタートップに、又はその周囲に散布されている場合、及びヒト活動データが、作業者が典型的な活動に参加している間に、散布後に処理された室内表面と皮膚接触する可能性が高いことを示している場合には、データが作業現場に必要

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

- ※9：殺虫剤がフローリングやカウンターなどの植物以外の表面又はその周辺に散布されている場合は、住宅用地のデータが必要
- ※10：ヒト活動データが、作業者が典型的な活動に参加している間に適用後ばく露を受ける可能性があることを示している場合には、作業現場のデータが必要
- ※11：申請後にばく露する可能性がある場合は、住宅用地のデータが必要
- ※12：生物学的モニタリングデータは、農薬及び/又は代謝物/アナログ化合物(身体負荷又は内部線量の指標として選択されたいずれの方法であっても)のヒト薬物動態が総内部用量への逆算を可能にする場合には、経皮及び吸入ばく露データに加えて、又はこれに代えて提出してもよい。
- ※13：受動的線量測定技術が、水泳者の農薬へのばく露のような特定のばく露シナリオに適用できない場合には、データが必要
- ※14：申請後のばく露モニタリングデータが提出される場合には、データ報告と計算が必要
- ※15：サンプリング方法の選択は、関心のある非食事経路に依存する。データは、非食事経口摂取ばく露の可能性のある全ての経路を考慮するために作成されなければならない(例、土壌摂取、手から口への移動、及び表面残留物の物体から口への移動)。

図表 2-18 散布ドリフトに関するデータ要件 (サブパート L)

ガイドライン No.	データ要件	パターンを使用									試験物質		注釈
		地上		水生の		温室		森林	住宅用外	屋内	MP	EP	
		食品	非食品	食品	非食品	食品	非食品						
201-1	液滴サイズスペクトル	CR	CR	CR	CR	NR	NR	CR	NR	NR	TEP	TEP	1
202-1	液滴サイズスペクトル	CR	CR	CR	CR	NR	NR	CR	NR	NR	TEP	TEP	1

※1：この試験は、空中散布(回転翼及び固定翼)及びミストブロー又は地上応用の他の方法が提案され、存在すると予想される非標的生物の有害影響レベルを超えると推定される場合に必要である。非標的生物には、ヒト、家畜、魚類及び野生生物、及び非標的植物が含まれる。

図表 2-19 環境動態に関するデータ要件 (サブパート N)

ガイドライン No.	データ要件	パターンを使用						試験物質	注釈
		地上	水生	温室	屋内	森林	住宅用 屋外		
分解研究-実験室									
835.2120	加水分解	R	R	R	CR	R	R	TGAI 又は PAIRE	1
835.2240	水中での光分解	R	R	NR	NR	R	NR	TGAI 又は PAIRE	2
835.2410	土壌の光分解	R	NR	NR	NR	R	NR	TGAI 又は PAIRE	3
835.2370	大気中の光分解	CR	NR	CR	NR	CR	CR	TGAI 又は PAIRE	4
代謝研究-実験室									
835.4100	好気性土壌	R	CR	R	NR	R	R	TGAI 又は PAIRE	5
835.4200	嫌気性土壌	R	NR	NR	NR	NR	NR	TGAI 又は PAIRE	—
835.4300	好気性水生	R	R	NR	NR	R	NR	TGAI 又は PAIRE	—

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

ガイドライン No.	データ要件	パターンを使用						試験物質	注釈
		地上	水生	温室	屋内	森林	住宅用 屋外		
835.4400	嫌気性水生	R	R	NR	NR	R	NR	TGAI 又は PAIRE	—
移行研究									
835.1230 835.1240	浸出・吸着・脱着	R	R	R	NR	R	R	TGAI 又は PAIRE	6
835.1410	揮発性・実験室	CR	NR	CR	NR	NR	NR	TEP	4
835.8100	揮発性・野外	CR	NR	CR	NR	NR	NR	TEP	—
散逸研究・野外									
835.6100	地上	R	CR	NR	NR	CR	R	TEP	5, 7, 12
835.6200	水生(底質)	CR	R	NR	NR	NR	NR	TEP	7, 8
835.6300	林業	NR	NR	NR	NR	CR	NR	TEP	7, 9, 12
835.6400	コンビネーションと タンクミックス	CR	CR	NR	NR	NR	NR	TEP	10
地下水モニタリング									
835.7100	地下水モニタリング	CR	NR	NR	NR	CR	CR	TEP	7, 9, 11

- ※1：環境ばく露の可能性が高い屋内での使用については検討が必要。そのような場所には、農業施設、農場建物内又はその周辺、納屋、及び蜂の巣が含まれるが、これらに限定されない。
- ※2：化学物質及びその加水分解生成物(存在する場合)の pH 5、7 及び 9 で測定した電子吸収スペクトルが 290 から 800 nm の間に吸収又は尾部を示さない場合には不要。
- ※3：土壌注入のみで使用する場合は、土壌に混入する場合は不要。
- ※4：使用パターン及び化学物質のヘンリー定数を含むがこれに限定されないその他の関連因子に基づく要件。大気中の光分解の研究における方法論的困難性を考慮して、試験を実施する前に、試験実施計画書に関する EPA との事前協議が推奨される。
- ※5：断続的に乾燥している水域での水生食物及び非食用作物の使用に必要。そのような場所には、クランベリー湿原や水田が含まれるが、これらに限定されない。
- ※6：バッチ平衡法を用いた吸脱着が好ましい。しかしながら、例えば、農薬が急速に分解する場合には、親化合物及び主要な分解生成物の潜在的な移動性を完全に特性化するために、未熟成又は熟成カラムによる土壌カラム浸出の方がより適切であり得る。
- ※7：本試験に関連するデータを作成するために使用される環境化学法には、独立した試験機関による確認方法試験の結果が含まなければならない。独立した試験室でのバリデーションのための試験基準及び手順は、本試験要件に関するガイドラインの補足として入手できる。
- ※8：陸上使用の要件は、水生ばく露の可能性と、残留農薬が残留性、移動性、非標的水生毒性又は生物蓄積性の可能性を有するかどうかに基づいている。水中居住用には不要。陸上圃場散逸要件の下での圃場試験は、生産のために乾燥地期間を有するように管理されているコメやクランベリーの用途のような一部の水産物作物に対してより適切であるかもしれない。登録者は、プロトコルについて EPA と協議することが奨励される。
- ※9：処理開始前に処理実施計画書の承認が必要である。
- ※10：この試験は、ある農薬の存在が、同時に又は連続的に投与された場合に、他の農薬の散逸特性に影響を及ぼすことができるという具体的な証拠がある場合に開始される。
- ※11：化学物質の毒性、利用可能なモニタリングデータ、農薬使用地域の地下水資源の脆弱性などの他の要因を考慮して、農薬及び/又はその分解物が地下水に浸出する可能性があることを証拠の重みが示している場合に必要である。
- ※12：陸上の散逸調査で主要な散逸経路の全てを評価できない場合は、森林調査が必要となる。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-20 食品用途の残留化学物質に関するデータ要件（サブパート O）

ガイドライン No.	データ要件	パターンを使用					試験物質	注釈
		地上の食物 又は飼料	水生 食品	温室効 果食品	室内 食	住宅 用屋 外		
サポート情報								
860.1100	化学的同一	R	R	R	R	R	TGAI	—
860.1200	使用上の注 意	R	R	R	R	R	—	—
860.1550	提案された 残留基準	R	R	R	CR	NR	—	1
860.1560	申立てを支 持する合理 的な理由	R	R	R	CR	NR	—	1
860.1650	分析標準品 の提出	R	R	R	CR	NR	PAI 及び懸念残 留物	1, 2, 25
残留物の性質								
860.1300	植物中の残 留物の性質	R	R	R	CR	CR	PAIRA	3, 4, 25
860.1300	家畜中の残 留物の性質	CR	CR	CR	CR	NR	PAIRA 又は放射 性標識植物代謝 物	1, 6, 25
860.1850	限定輪作作 物	CR	CR	NR	NR	NR	PAIRA	7
分析方法								
860.1340	残留物分析 法	R	R	R	CR	CR	懸念残留物	1, 3, 8, 9, 10, 25
860.1360	一斉分析法	R	R	R	CR	NR	懸念残留物	1, 11, 25
残留物の大きさ								
860.1380	保存安定性	R	R	R	CR	CR	TEP 又は懸念残 留物	1, 3, 10, 12, 25
860.1500	作物圃場試 験	R	R	R	CR	CR	TEP	3, 10, 14, 24, 25
860.1520	加工食品又 は飼料	CR	CR	CR	CR	NR	TEP	1, 15, 25
860.1480	肉/牛乳/鶏肉 /卵	CR	CR	CR	CR	NR	TGAI 又は植物 代謝物	1, 16, 17, 18, 25
860.1400	飲料水	NR	R	NR	NR	NR	TEP	19, 25
860.1400	魚	NR	R	NR	NR	NR	TEP	5, 25
860.1400	かんがい作 物	NR	CR	NR	NR	NR	TEP	20, 25
860.1460	食品の取り 扱い	NR	NR	NR	CR	NR	TEP	1, 21, 25
860.1540	予想残留物	CR	CR	CR	CR	NR	懸念残留物	1, 13, 22, 26
860.1900	畑の輪作作 物	CR	CR	NR	NR	NR	TEP	23, 25

※1：屋内での使用により、食品又は飼料に残留農薬が生じる可能性がある場合に必要

※2：安全データシートには、OSHA が 29 CFR 1910.1200 に規定する基準を添付しなければならない。

※3：対応する農業用途が承認されていない場合、又は表示の指示に基づいて住宅用途がより高い残留濃度

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

- になると予想される場合、食用作物の住宅用屋外使用に必要
- ※4: 濃度が食品に直接適用される屋内使用では、代謝物及び/又は分解物を測定するために必要。食品との間接的な接触のみが起こる場合は不要（例、隙間・割れ目処理）
- ※5: 魚のデータは、食用のために漁獲又は収穫される可能性のある魚が生息する、又は生息するであろう水に直接適用される全ての農薬について必要
- ※6: 家畜、家畜施設、家畜飲料水又は家畜飼料用作物に直接農薬を散布する場合に必要。植物代謝試験の結果、植物中の代謝物が動物中の代謝物と異なることが示された場合には、植物代謝物の投与を含む追加の家畜代謝試験も必要
- ※7: 処理された作物の収穫又は失敗の後に、食品又は飼料作物が農薬散布の場所にその後作付けされる可能性が合理的に予見できると EPA が判断した場合に必要。通常、永続的な食用作物（例、様々な樹木作物、つる植物）又は半永久的な作物（例、アスパラガス、パイナップル）での農薬使用には必要ない。
- ※8: 残留基準(一時残留基準及び期限付き残留基準を含む)が提案される場合は常に、施行目的に適した残留濃度分析法が必要
- ※9: 実施目的のために使用される新しい分析法には、独立した試験室でのバリデーションの結果が含まなければならない。
- ※10: 非食用作物タバコ(収穫したての緑色)には、残留法、保存安定性データ、作物圃場試験が必要。緑色タバコで検出された残留物のレベルに応じて、硬化/乾燥タバコ及び熱分解製品に関する追加データが必要となる場合がある。
- ※11: FDA/USDA の一斉分析法が農薬及び代謝物を検出及び同定するかどうかを決定するには、データが必要
- ※12: 分析試料を 30 日以内に凍結保存し、かつ、有効成分が揮発性又は不安定性であることが知られていない場合を除き、残留物試験の規模にかかわらずデータが必要
- ※13: 急性毒性のある農薬及び/又はその代謝産物については、生の農産物の単一供給サンプルを用いた試験が必要となる場合がある。これらの残留物試験は、EPA が承認した統計デザインを用いて実施しなければならない。
- ※14: 生農産物（例、殺菌ワックス又は貯蔵穀物燻蒸剤）の収穫後直接処理である屋内使用に必要。
- ※15: 加工食品/飼料中の残留物の性質とレベルに関するデータは、残留物が加工に集中する可能性があるため、生の農産物よりも高い別の許容量を設定する必要がある場合に必要。
- ※16: 農薬の使用が家畜に直接適用される場合に必要
- ※17: 残留農薬が家畜飼料中又は飼料中に存在する場合、又は意図的に飲料水に添加されている場合は、データが必要。しかし、家畜の代謝試験で、動物の予想される最大ばく露レベルで、組織、乳、卵への懸念される残留農薬の移行が無視できることが示されている場合には、これらの試験は必要ないかもしれない。
- ※18: 植物代謝試験の結果、植物中の代謝物が動物中の代謝物と異なることが示された場合には、植物代謝物の投与を含む追加の家畜飼養試験も必要となる。
- ※19: 農薬が水に直接適用される可能性がある場合は、処理された水が人や家畜の消費に利用できないことが証明されない限り、データが必要
- ※20: 灌漑に使用できる水や用水路などの灌漑施設に農薬を直接散布する場合は、データが必要
- ※21: 食品や飼料を取り扱う施設で農薬が使用される可能性がある場合は、必ずデータが必要
- ※22: 残留基準レベルの残留物が懸念されるリスクをもたらす場合に必要。これらのデータには、より正確な残留物測定のための市場バスケット調査と同様に、洗浄、調理、加工又は分解の研究が含まれる。
- ※23: 典型的には、0.01 ppm を超える懸念される残留農薬が、限定輪作試験において適切な植物背間隔（製品ラベルの植物背制限を考慮して）で作物中に検出された場合に必要。限定試験において懸念される残留濃度が 0.01 ppm を超え、かつ、野外試験試料に用いる分析法の定量限界以下である場合、EPA は、ケースバイケースで限定野外試験を要求しないことを検討する。親化合物又は代謝物に特に毒性学的な懸念がある場合、限定試験において 0.01 ppm 未満の濃度で残留物が確認された場合には、限定的な野外試験が必要。
- ※24: 圃場での輪作試験で懸念される定量可能な残留物が観察された場合には、輪作に対する耐性を確立するために作物圃場試験が必要
- ※25: 毒性が低いために食事中的ばく露量の推定が必要でない場合、又は食事中的リスクを評価するためにばく露量の理論的推定が十分である場合には、残留基準から免除する必要はない。
- ※26: 残留基準の免除には必要ありません。

2.2.5 「2.2.3」にしたがって政府が評価、承認した補助成分リストと承認内容

政府が評価、承認した不活性成分リストは InertFinder¹⁹で検索することができる。当該データベースでは、以下の3種の区分について化学名と CAS Reg.No で確認することができる。

- **食品及び非食品使用**：食品に適用される製品への使用が承認されている不活性成分は、40 CFR 180 の残留基準又は残留基準の免除いずれかを有するもの、又は食品中に残留物が認められないものである。全ての食品用不活性成分は、非食品用としても使用が許可される。Inert Finder では、これらの不活性成分を「食品及び非食品用途」に分類して、「非食品用途のみ」の不活性成分と区別し、重複して表示しないようにしている。
- **非食品用途のみ**：観葉植物、高速道路、ネズミ駆除など、非食品用途の場所に適用される製品への使用のみが許可されている。食品用への適用は許可されない。
- **香料成分表 (FIL)**：FIL に記載されている成分は非食品用途のみであるが、農薬香料通知パイロットプログラムに関する EPA のガイダンスに記載されているように、追加の制限と要件の対象となる。
- **最小リスク農薬使用**：最小リスク農薬製品への使用が承認されている不活性成分である。
- **商品名不活性成分**：処方者は、商品名の製品が不活性成分としての使用が許可されているかどうかを判断することが困難な場合がある。不活性成分/混合物の承認された用途を明確にするために、商標名不活性成分の製造業者は、それらが承認された用途及び製造業者名とともに、一般に利用可能な商標名不活性成分のリストの作成に自発的に参加している。当該データベースは Trase Name Database²⁰として公表されており不活性成分の混合物に関する EPA の承認状況に関連する情報へのアクセス性を高めている。

InertFiner 及び Trase Name Database から取得した不活性成分及び混合物（商品）のリスト及び承認内容については Microsoft Excel を用いて整理した。

¹⁹ InerFinder. <https://ordspub.epa.gov/ords/pesticides/f?p=INERTFINDER:1:0::NO:1::>

²⁰ Trade Name Database. <https://ordspub.epa.gov/ords/pesticides/f?p=inertfinder:mixtures.>

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

食品用途で使用することができる不活性成分は 2023 年 11 月時点で約 2,700 登録されている。申請内容に基づき製剤中の含有濃度に関する制限(limitations)が設定されている不活性成分は多数存在するが、食品中の残留基準値が設定されている不活性成分は 8 物質のみであった。図表 2-21～図表 2-31 に食品中の残留基準値が設定されている不活性成分の食品中の残留基準値を整理した。なお、物質によっては親物質のみ、親物質と代謝物の合計値それぞれで食品中の残留基準値を設定している場合がある。

図表 2-21 ベノキサコール (CAS No.:98730-04-2) 及びその代謝物・分解物※
の合計値の残留基準値 (§ 180.460)

対象	ppm
トウモロコシ (畑、飼料)	0.01
トウモロコシ (畑、穀物)	0.01
トウモロコシ (畑、ストーバー)	0.01
トウモロコシ (種子、穀物)	0.01
トウモロコシ (種子、茎葉)	0.01
スイートコーン (飼料)	0.01
スイートコーン (殻を除いた穀粒及び穂軸)	0.01
スイートコーン (ストーバー)	0.01

※：具体的な物質の記載はなかった。

図表 2-22 ベノキサコール (CAS No.99607-70-2) の残留基準値 (§ 180.460)

対象	ppm
大麦 (穀物)	0.1
大麦 (干し草)	0.1
麦 (わら)	0.1
テフ (飼料)	0.2
テフ (穀物)	0.1
テフ (干し草)	0.5
テフ (わら)	0.1
小麦 (飼料)	0.2
小麦 (穀物)	0.1
小麦 (干し草)	0.5
小麦 (わら)	0.1

図表 2-23 4-(Dichloroacetyl)-1-oxa-4-azaspiro[4.5]decane (CAS No.:71526-07-3)
の残留基準値 (§ 180.465)

対象	ppm
トウモロコシ (畑、飼料)	0.005
トウモロコシ (畑、穀物)	0.005
トウモロコシ (畑、ストーバー)	0.005
トウモロコシ (種子、穀物)	0.005
トウモロコシ (種子、茎葉)	0.005

図表 2-24 ジクロルミド (CAS No.:37764-25-3) の残留基準値 (§ 180.469)

対象	ppm
トウモロコシ (畑、飼料)	0.05
トウモロコシ (畑、穀物)	0.05
トウモロコシ (畑、ストーバー)	0.05
トウモロコシ (種子、穀物)	0.05
トウモロコシ (種子、茎葉)	0.05
スイートコーン (飼料)	0.05
スイートコーン (殻を除いた穀粒及び穂軸)	0.05
スイートコーン (ストーバー)	0.05

図表 2-25 フリラゾール (CAS No.:121776-33-8) の残留基準値 (§ 180.471)

対象	ppm
トウモロコシ (畑、飼料)	0.01
トウモロコシ (畑、穀物)	0.01
トウモロコシ (畑、ストーバー)	0.01
トウモロコシ (種子、穀物)	0.01
トウモロコシ (種子、ストーバー)	0.01
スイートコーン (飼料)	0.01
スイートコーン (殻を除いた穀粒及び穂軸)	0.01
スイートコーン (ストーバー)	0.01
ソルガム (飼料)	0.01
ソルガム (穀物)	0.01
ソルガム (ストーバー)	0.01

図表 2-26 メフェンピルジエチル(CAS No: 135590-91-9)及び
その代謝物 (2,4-dichlorophenyl-pyrazoline) の合計値の残留基準値 (§ 180.509) ※

対象	ppm
大麦 (穀物)	0.05
大麦 (干し草)	0.2
麦 (わら)	0.5
牛 (肉副産物)	0.1
ヤギ (肉副産物)	0.1
牧草 (飼料)	1.6
草 (干し草)	0.2
豚 (肉副産物)	0.1
馬 (肉副産物)	0.1
羊 (肉副産物)	0.1
ソルガム (穀物、飼料)	0.4
ソルガム (穀物)	0.04
ソルガム (穀物、ストーバー)	0.2
小麦 (飼料)	0.2
小麦 (穀物)	0.05
小麦 (干し草)	0.2
小麦 (わら)	0.5

※：生育期に 0.053 lb/acre を超えない量を適用した場合

図表 2-27 メフェンピルジエチル(CAS No: 135590-91-9)の残留基準値 (§ 180.509) ※
(間接的又は偶然による残留)

対象	ppm
大麦 (穀物)	0.05
大豆 (飼料)	0.1
大豆 (干し草)	0.1
大豆 (種)	0.02

※：生育期に 0.053 lb/acre を超えない量を適用した場合

図表 2-28 イソキサジフェンエチル (CAS No.:163520-33-0) 及びその代謝物 (4,5-dihydro-5,5-diphenyl-3-isoxazolecarboxylic acid) の合計値の残留基準値 (§ 180.570)

対象	ppm
トウモロコシ (畑、飼料)	0.2
トウモロコシ (畑、穀物)	0.08
トウモロコシ (畑、ストーバー)	0.4
トウモロコシ (油)	0.5
トウモロコシ (種子、穀物)	0.04
トウモロコシ (種子、茎葉)	0.25
スイートコーン (飼料)	0.3
スイートコーン (殻を除いた穀粒及び穂軸)	0.04
スイートコーン (ストーバー)	0.45

図表 2-29 イソキサジフェンエチル (CAS No.:163520-33-0) 及びその代謝物 (4,5-dihydro-5,5-diphenyl-3-isoxazolecarboxylic acid 及び β -hydroxy- β -benzenepropanenitrile) の合計値の残留基準値 (§ 180.570)

対象	ppm
米 (穀物)	0.1
米 (粃穀)	0.5

図表 2-30 シプロスルファミド (CAS No.:221667-31-8) の残留基準値 (§ 180.644)

対象	ppm
トウモロコシ (畑、飼料)	0.2
トウモロコシ (畑、穀物)	0.01
トウモロコシ (畑、ストーバー)	0.2
トウモロコシ (種子、穀物)	0.01
トウモロコシ (種子、茎葉)	0.2
スイートコーン (飼料)	0.4
スイートコーン (殻を除いた穀粒及び穂軸)	0.01
スイートコーン (ストーバー)	0.35

図表 2-31 シプロスルファミド (CAS No.:221667-31-8) 及びその代謝物 (4-aminosulfonyl-N-cyclopropylbenzamide) の合計値の残留基準値 (§ 180.644)

対象	ppm
牛 (肉副産物)	0.02
ヤギ (肉副産物)	0.02
馬 (肉副産物)	0.02
羊 (肉副産物)	0.02

2.2.6 「2.2.5」の根拠となる評価書の詳細

1996年にFIFRAが改正され、FQPAが組み込まれた。本法は1996年初めに実施された全ての農薬残留基準を2006年8月までに再評価し、現在の安全基準を満たし最新の科学的データによって裏付けられていることを確認することを要求した。EPAでは不活性成分に関する評価結果を公開している²¹。

本業務では再評価書が公表されており、かつカナダにおいて毒性に基づく分類が実施(2.3.7)されている物質を対象に評価書の概要を整理した(図表 2-32～図表 2-50)。なお、調査対象とした評価書は各種毒性分類及び用途等から満遍なく選定した。

²¹ EPA. Inert Ingredients - Reassessment Decision Documents: A. <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/inert-ingredients-reassessment-decision-documents>.

図表 2-32 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要（シクロヘキサン等）

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	シクロヘキサノン (2)、シクロヘキサン (2)
CAS 番号	110-82-7 (シクロヘキサン)、 108-94-1 (シクロヘキサノン)
(参考) カナダ 現行分類	シクロヘキサノン (4B)、シクロヘキサン (-)
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<ul style="list-style-type: none"> 180.920 : 制限なし (溶媒/共溶媒) (シクロヘキサン) 180.920 及び 180.930 : 制限なし (溶媒/共溶媒) (シクロヘキサノン)
III. 物理化学 的特性	<p>【シクロヘキサン】</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子量 : 84.16 物理状態 : 液体 蒸気圧 : 77 mmHg(20°C) 引火点 : -20°C 水溶解度 : 55 mg/L(25°C) ヘンリー定数 : 0.195 atm・m³/mol(25°C) Log KOW : 3.44 <p>【シクロヘキサノン】</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子量 : 98.14 物理状態 : 液体 蒸気圧 : 5 mmHg(20°C) 引火点 : 43.9°C 水溶解度 : 8.7 mg/L(25°C) ヘンリー定数 : 9.00E-06 atm・m³/mol(25°C) Log KOW : 0.81
IV. 有害性評 価	<p>【代謝及び薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> シクロヘキサンは脂肪組織を優先して全ての組織に容易に分布する。シクロヘキサンは肝臓で急速に代謝され、種々の量のシクロヘキサノール、シクロヘキサノン、1,2-及び1,4-シクロヘキサンジオールを生成する。人では主な代謝経路により、大部分の1,2-及び1,4-シクロヘキサンジオールが生成され、1,4-シクロヘキサンジオールについては未変化のまま、1,2-シクロヘキサンジオールについてはグルクロニドの形で排泄される。肺を介した排泄は、未変化のシクロヘキサン又はCO₂としての排泄が主要経路である。代謝物の尿中排泄は非常に遅く、ヒトの生物学的半減期は吸入により5時間と推定される。シクロヘキサノンの代謝に関する情報は上記要約以外では得られていない。 <p><シクロヘキサン></p> <ul style="list-style-type: none"> ヒトへの急性毒性は低く眼刺激性を生じると報告。用量レベルは示されていないが未希釈のシクロヘキサンは皮膚に刺激性がある。 動物では、神経学的症状及び臓器への影響が致死レベルでみられる。 ラット経口LD₅₀は、動物の年齢に応じて8.0~39 mL/kgの範囲。 マウス経口LD₅₀は1.3 g/kgである。 ラット吸入毒性試験(2,500 ppm、1日9~10時間、週5日、30週間)では有害影響はみられなかった。 JRC報告書は入手可能なLD₅₀及びLC₅₀は全ての投与経路で弱い毒性であることを示唆。 ラット及びヒトで実施された神経行動毒性試験では麻薬性を有することを示し、ラットでは400 ppm、ヒトでは250 ppmのNOAELを示し、さらに、経口及び吸入経路でほぼ完全に吸収されると報告。肺からの排泄が主要な排泄経路である。純液体の経皮吸収率は5%と予想さればく露経路としては少ない。液体の長期及び反復ばく露により、皮膚が脱脂することがある。 JRC(2004)のリスク評価における毒性学的研究のいくつかを以下に要約する。 マウス及びラット反復吸入毒性試験では、亜急性及び亜慢性ばく露後に軽度の肝作

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	シクロヘキサノン (2)、シクロヘキサン (2)
	<p>用が誘発された (肝影響 NOAEL=2,000 ppm と推定。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 神経行動毒性試験では、シクロヘキサンには麻薬性があり、NOAEL はラットで 400 ppm、ヒトで 250 ppm)であった。 ・ ラット及びウサギを用いた 2 件の発生試験では影響はみられなかった。最高用量 (7,000 ppm)が胎児に対する NOAEL であり、母動物に対する NOAEL は 500 ppm であると考えられた。 ・ IRIS(2003)ではラットの 2 世代繁殖吸入毒性試験における F1 及び F2 児動物の体重減少により NOAEL=6,866 mg/m³、不確実係数 300 として RfC=6 mg/m³とした。 ・ ラット生殖毒性試験では 7,000 ppm でわずかな母体毒性を伴う児動物体重のわずかな減少がみられた児動物 NOAEL は 6,880 mg/m³(2,000 ppm)、母体毒性 NOAEL は 1,720 mg/m³(500 ppm)が導出(JRC(2004))。 ・ ラット吸入発生毒性試験では、24.101 mg/m³で成体母体体重が有意に減少した。発生毒性は検出されなかったが、標準的な出生前発生試験は授乳期までは行われず、二世帯生殖毒性試験では児動物の体重減少影響がみられた。ウサギを用いた同様の発生毒性試験では、母体及び胎児への影響はみられなかった(IRIS(2003))。 ・ IRIS(2003)は、ヒトの発がん性の可能性を評価するための研究は不十分であると結論した。遺伝毒性試験は一般に陰性である。JRC(2004)は、「シクロヘキサンは弱いプロモーターである可能性があることが疑わしい研究で示された。従来の 2 年間の発がん性試験がないにもかかわらず、シクロヘキサンに発がん性がある可能性は低いと考えられている」。入手可能な変異原性試験は、シクロヘキサンが遺伝毒性を有することを示していない。 <p><シクロヘキサノン></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ OECD SIAP(1996)は、シクロヘキサノンは経口及び吸入経路で低～軽度の急性毒性を示すと結論付けた。眼及び皮膚刺激性であるが、これまで皮膚感作を誘発しなかった。試験結果は提供されていない。ニュージャージー州(2001)及び IPCS(2004)のファクトシートタイプの要約出版物は、咳、鼻及び喉の刺激を追加し、高濃度へのばく露がめまい及びふらつきを引き起こす可能性があることを追加して、同様の急性毒性要約情報を提供。急性ばく露レベルは確認されなかった。 ・ ラット飲料水反復投与試験では 25 週間後の NOAEL は 4,700 ppm、2 年後の LOAEL は 3,300 ppm であった。高濃度の影響は主に体重減少であった。反復吸入試験の NOAEL は 100～190 ppm であった。これらの値は高濃度での肺の灰色の斑点又は眼刺激及び肝臓及び腎臓の変性変化のいずれかに基づいていた。しかし、これらの試験における NOAEL は、生殖及び発生への影響に関するより決定的な試験及び GLP 吸入試験では確認されていない(NOAEL 650～1,000 ppm)。 ・ IRIS(1987)の経口参照用量 (Rfd)は米国国立がん研究所が実施したラット及びマウス慢性毒性試験 (ラット:3300 又は 6500 ppm、雄マウス:6500 又は 13,000 ppm、雌マウス:6500、13,000 又は 25,000 ppm) に基づいて体重増加の減少を引き起こす高用量 (6500 ppm)はラットにおける LOAEL、3300 ppm は NOAEL と考えられた。 ・ OECD SIAP 評価の報告によると、ラット吸入毒性試験では、生殖に対する NOAEL は 500 ppm、発生に対する NOAEL は 650 ～1000 ppm であった。発生毒性試験では胎児毒性は母体毒性を示す濃度のみであり、奇形は検出されなかった。 ・ IPCS の発がん性研究(1989)の報告によるとマウス及びラットそれぞれ 1 系統で実施された経口投与発がん性試験において、マウスでは、その系統でよく発生する腫瘍の発生率がわずかに増加したが、これは低用量を投与された動物でのみであった。ラットでは、低用量の雄で副腎皮質腺腫の発生率がわずかに増加した。ヒト培養細胞とラットで染色体異常と倍数性変化を誘発したが、細菌では変異を誘発しなかった。報告書は、実験動物における発がん性に関する証拠は不十分であると結論づけている。この報告書には用量レベルは示されていない。 ・ シクロヘキサンとシクロヘキサノンの両方の有害性を評価するのに十分なデータがある。いずれも経口及び吸入経路で十分に吸収され、吸入が主なばく露経路であり、いずれの化学物質も体内で代謝される。軽度から中等度の眼刺激性を有する。皮膚、

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	シクロヘキサノン (2)、シクロヘキサン (2)
	<p>呼吸器系への刺激性物質だが感作を誘発しない。生殖発生毒性は、農薬使用量よりも高い用量で発生する。中枢神経系への影響も高用量で報告されており、ばく露が除去されれば可逆的である。その他の試験では、神経毒性は報告されていない。発がん性はないと考えられている。</p> <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> 動物における経口、吸入、経皮ばく露による低毒性に基づくシクロヘキサノンとシクロヘキサンの両方ともヒトのばく露に対して毒性学的懸念は認められない。シクロヘキサンはIRIS(2003)に要約されたいくつかの試験で発生影響はみられなかった。生殖影響に関するNOAELは6,886 mg/m³であり、吸入RfCは6mg/m³が導出された。シクロヘキサノンは、OECD SIAPの評価によると、吸入試験で生殖影響のNOAELは500 ppm、発生影響のNOAELは650～1000 ppmであった。発生毒性試験から、胎児毒性は母体毒性を示す濃度のみであり、奇形は検出されなかった。この入手可能な情報に基づく、安全率分析は使用されておらず、農薬製品の不活性成分としてのシクロヘキサノン及びシクロヘキサンの使用に起因するリスクを評価しており、乳幼児及び小児の保護のための追加の10倍の安全率は不要である。
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> シクロヘキサン及びシクロヘキサノンは大気中で急速に揮発すると予想され、光化学的に生成したヒドロキシラジカルとの反応により、1～2日以内に大気中で分解される。 シクロヘキサンは表層水から大気に容易に分配されるが、シクロヘキサノンははるかに低い割合で分配される。モデル河川とモデル湖の推定揮発半減期は、シクロヘキサンでそれぞれ約1時間と3.6日である。水域で排出された場合、シクロヘキサノンは揮発によってゆっくりと消失する。モデル河川とモデル湖での推定半減期はそれぞれ3日と33日である。(EPI SuiteTM ver.3.12) シクロヘキサンとシクロヘキサノンは土壌表層から容易に揮発すると予想される。両物質は土壌中で高い移動性を示し、浸出が予想される。どちらの化学物質も土壌中で容易に生分解する。表面土壌からの揮発と生分解の可能性を考慮すると、シクロヘキサンもシクロヘキサノンも、農薬不活性成分として使用された結果、相当な濃度で飲料水源に存在する可能性は低い。それらの生分解性及び標準処理プロセス中に揮発する可能性に基づいて、両化合物は測定可能な濃度で飲料水中に存在する可能性は低い。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> 一般の人々にとって、シクロヘキサン及びシクロヘキサノンへのばく露は、様々な消費者製品（接着剤、塗料、ニス、樹脂、ナイロン、光沢剤を含む）の使用、化学物質の製造又は排出、エンジン排気、及びタバコの煙から排出された後、環境（水、大気）から起こる。また、化学物質は環境中に自然に存在する。シクロヘキサンは原油中に自然に存在し、火山からも大気中に排出される。一般公衆のシクロヘキサン及びシクロヘキサノンへの天然資源及び多種多様な消費者製品からのばく露は、農薬製品への使用からのばく露よりもはるかに大きいと予想される。 シクロヘキサンとシクロヘキサノンは、屋外の庭、庭、芝生、農作物など、さまざまな農薬製品に使用されている。シクロヘキサノンは、ハエなどの害虫を駆除するために動物に使用される製品にも含まれている。いずれの化学物質も排出されると容易に揮発する（特にシクロヘキサン）。化学物質の揮発性は、食物作物に残留する量を制限し、体内に入った残留物は全て代謝される。土壌表面からの揮発に加えて、両化学物質は土壌中で容易に生分解することから、農薬使用による表層水への流出は予想されない。したがって、食品（魚を含む作物や食事）及び飲料水からの懸念される食事ばく露は、農薬製品中のこれらの化学物質の使用から生じる可能性は低い。 これらの化学物質を含む農薬製品の多くは屋外で使われるため、吸入ばく露が制限される。また、化学物質の揮発性のため、皮膚へのばく露も懸念されない。したがって、居住用からの吸入及び経皮ばく露は少ないと予想される。さらに、消費者及び農薬製品に使用されるこれらの化学物質の量は、その高い引火性のために制限されている。通常、製品ラベルには火災の危険性を警告し、十分な換気を行うか屋外で作業するようにユーザーに指示しており、そうすることで吸入ばく露の可能性を抑えるという追加の利点がある。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	シクロヘキサノン (2)、シクロヘキサン (2)
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> シクロヘキサノンとシクロヘキサンについてのこの評価を作成するには、これらの化学物質から予想される低レベルのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露の全ての経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> シクロヘキサン、シクロヘキサノンは他の物質から生成される毒性代謝物を生成しない。シクロヘキサン、シクロヘキサノンは他の物質と共通の作用機作を有することを想定しない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> シクロヘキサン及びシクロヘキサノンに関する十分な毒性データ及び情報は、さまざまな情報源から入手可能である。シクロヘキサノンとシクロヘキサンについては、これらの化学物質の不活性成分農薬の使用から予想される低レベルのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露の全ての経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価が適切である。 シクロヘキサン及びシクロヘキサノンは、入手可能な情報に基づくと、急性及び慢性毒性が低い。軽度から中等度の眼、皮膚、及び呼吸器刺激物質であるが、感作を誘発しない。発がん性はないと考えられており、いずれの化学物質も体内で代謝される。生殖及び発達への影響は、農薬の使用に関連する用量よりも高い用量で生じる。中枢神経系への影響も高用量で報告されており、ばく露が除去されれば可逆的である。CNS 抑制以外の試験では神経毒性は報告されなかった。それらの生分解性及び揮発性の性質と屋外での使用パターンを組み合わせると、これらの化学物質は、EPA が懸念する濃度は食事や飲料水には存在しないと予想される。 シクロヘキサン及びシクロヘキサノンに関する全ての入手可能な情報を考慮すると、信頼できる情報がある場合には、食事からのばく露及び他の全ての非職業ばく露を考慮すると、どの集団のサブグループにも総ばく露による影響が生じないことは確かである。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<p>【シクロヘキサン】</p> <ul style="list-style-type: none"> 水生生物に対する急性毒性試験では実質的に無毒から中程度の毒性であり、陸生生物に対する毒性は低いと予想される(EPA's OPPT 及び OPP)。EU JRC が報告したデータとして、魚類 96 時間 LC50=4.53 mg/L、ミジンコ 48 時間 EC50=0.9 mg/L、藻類 72 時間 EC50=3.4 mg/L であった。慢性毒性試験の結果は得られていない。 <p>【シクロヘキサノン】</p> <ul style="list-style-type: none"> Ecotox データベースに基づいて実質的に無毒から軽度の毒性とされている。藻類 LOEC=52 mg/L、ミジンコ EC50>500 mg/L、ニジマス 24 時間 LC50=5 mg/L であった。慢性毒性試験の結果は得られていない。Kow=0.805 と水生生物中で生物濃縮は起きにくいことが示されている。 これらの化学物質については、特に産業上の流出状況において毒性影響が生じる可能性があるが、農薬製品への使用が懸念されるリスクをもたらすとは予想されない。環境への適用は、上記の最も感受性の高い種に基づいて 1 エーカー当たり 5 ポンドを超える必要があり、これは最終用途製品の不活性成分としてのそれらの使用のための予想される適用率をはるかに上回る。いずれの化学物質も排出されると、特にシクロヘキサンは容易に揮発する。揮発性に加えて、どちらの化学物質も土壤中で容易に生分解するため、農薬使用による地表水への流出は低いと考えられる。したがって、農薬不活性成分としてのシクロヘキサン及びシクロヘキサノンの使用による生態学的リスクの懸念は起こりにくい。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-33 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要（ジエタノールアミン）

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ジエタノールアミン (2)
CAS 番号	111-42-2
(参考) カナダ 現行分類	2
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<ul style="list-style-type: none"> 40 CFR 180.920: 制限なし (作物が土壌から出てくる前に使用される製剤の安定剤・阻害剤)
III. 物理化学 的特性	<ul style="list-style-type: none"> 分子量: 105.14 物理状態: 通常、アンモニア臭のある粘性液体 融点: 28°C 沸点: 268.8°C 相対液体密度: 1.0881 (30°C) (水=1) 相対気体密度: 3.63 (空気=1) 水溶性: - (無限) Log P: -2.18(pH:7.15) (実測) ヘンリー定数: $3.87 \times 10^{-11} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ 蒸気圧: 0.000278 mmHg(25°C(M))
IV. 有害性評 価	<p>【代謝及び薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> 内因性アルカノールアミンと共通の生合成経路によって代謝され、リン脂質に取り込まれる。主に未変化のまま尿中に排泄され、半減期は約一週間である。亜硝酸塩の供給源があれば (例、亜硝酸塩保存食品)、in vivo で DEA と結合してニトロソアミンを形成することができる。しかし、胃の中の適切な酸性度など、適切な条件が存在しなければならない。 C-14 標識 DEA をラットに経口、静脈内及び経皮ばく露経路で投与し取込・排泄について調査。マウスも経皮経路でばく露。経口投与 (7 mg/kg、1 回) では投与後の代謝プロファイル調べ、その後 8 週間まで毎日強制経口投与して DEA の生物蓄積の可能性を調査。経口投与はよく吸収されたが、排泄は非常に遅い。DEA は特定の組織、特に肝臓と腎臓で高濃度に蓄積した。生物蓄積の定常状態に近づくのは数週間の反復経口投与後であり、消失半減期は約 1 週間であった。ラット皮膚試験 (2~28 mg/kg) 後、DEA はゆっくりと吸収 (ばく露 48 時間後に 3~16%)。 マウスでは DEA はより容易に吸収。マウス皮膚試験 (8~80 mg/kg) 後、48 時間後に 25~60% が吸収され、投与量に応じて吸収される割合が増加。DEA の単回投与 (経口又は静注) は、主に親化合物として尿中に徐々に排泄。呼気中の CO₂ 又は揮発性代謝物への変換は最小限であった。尿中の代謝物のプロファイルは数週間の反復経口投与後に変化し、有意な量の N-methyl DEA とより多くのカチオン性代謝物が未変化の DEA と共に現れた。 <p>【急性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット、ウサギ経口毒性試験では LD₅₀>1 g/kg、ウサギで中程度の皮膚刺激性及び重度の眼刺激性が報告。 吸入及び感作試験のデータは入手できない。 <p>【亜慢性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット経口毒性試験 (0、630、1,250、5,000、10,000 ppm、2 週間) において、雌雄では 5,000 ppm 以上で死亡率、2,500ppm 以上で腎臓病理組織学的影響、1,250 ppm 以上で体重減少、血清の化学反応の変化、多くの用量で貧血、尿化学異常、雄では、1,250 ppm 以上で腎臓重量増加、雌では全用量で腎臓重量増加が観察。 マウス経口毒性試験 (0、630、1,250、5,000、10,000 ppm、2 週間) において、雌雄では 10,000 ppm で重度の脱水、2500 ppm 以上で肝重量増加、胸腺重量減少、リンパ組織枯渇、雄で 2500 ppm 以上で肝臓病理組織学的影響が観察。630 ppm では有意な影響はみられなかった。 ラット経口毒性試験 (4,000ppm、7 週間以下) では、死亡、肝及び腎障害、骨髄枯渇を伴わない正球形貧血などがみられた。 ラット経口毒性試験 (0、5、20、90、170、350、680 mg/kg/day、13 週間以下) で

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ジエタノールアミン (2)
	<p>は、170 mg/kg/day 以上で死亡、腎臓、肝臓、小腸、肺の病理組織学的影響、90 mg/kg/day 以上で肝臓、腎臓の重量増加が報告。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット経口試験 (0、160 (雌のみ)、320、630、1,250、2,500、5,000 (雄のみ) ppm、13 週) において、雄では 5,000 ppm で死亡、2,500 ppm 以上で腎臓及び CNS (生殖腺、低精子症) 組織病理学的影響、630 ppm 以上で貧血、全用量で体重減少、雌では 2,500 ppm で重度の脱水、1,250 ppm 以上で CNS (副腎皮質) 組織病理学影響、320 ppm 以上で貧血、全用量で体重減少、腎臓及び肝臓重量の増加、腎臓の病理学的影響が報告。 ・ マウス経口毒性試験 (0、630、1,250、2,500、5,000、10,000 ppm、13 週) において、雌雄で 2,500 ppm 以上で死亡率、重度の脱水、心臓及び唾液腺の病理組織学的影響、全用量で肝臓重量増加、肝組織学的影響、雄で 2,500 ppm 以上で体重減少、1,250 ppm 以上で腎臓重量増加、腎臓病理組織学的影響、雌で 2,500 ppm 以上で心臓重量増加、心臓病理組織学的影響、1,250 ppm 以上で体重減少が報告。 ・ ラット及びマウスの亜慢性皮膚毒性試験では一般に皮膚刺激に加えて皮膚投与で引き起こされた全身作用は経口試験で引き起こされたものと同様。 <p>【変異原性・遺伝毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NTP は <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> の遺伝毒性試験を実施し、いずれも陰性。IARC(2000) は遺伝毒性を示さないとした。 <p>【発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット経皮試験 (雄: 0、16、32、64 mg/kg/day、雌: 0、8、16、32 mg/kg/day、2 年間) で唯一の臨床所見は、塗布部位の皮膚刺激であった。表皮の適用部位に微小から軽度の非腫瘍性病変が生じた。 ・ マウス経皮試験 (40、80、160 mg/kg/day、2 年間) において、雄は、全ての投与群で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫又は肝細胞癌 (複合) の発生率が、80 及び 160 mg/kg の雄では肝細胞癌及び肝芽腫の発生率が有意に増加。肝細胞腫瘍の発生率は雌マウスの投与群で有意に高かった。雌雄の全投与群における肝細胞腫瘍の発生率は対照範囲を超えた。 ・ NTP は 2 年間の経皮試験の条件下では、雌雄ラットにおける DEA の発がん活性の証拠はないことを示唆。しかし、雌雄の肝臓腫瘍の発生率の増加及び雄の腎尿管腫瘍の発生率の増加に基づいて雌雄マウスにおける DEA の発がん活性の明確な証拠があった。 ・ IARC(2000) はグループ 3 に分類した。 <p>【生殖発生】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット経口発生毒性試験 (50、125、200、250、300 mg/kg/day、胎生期及び胎児期、妊娠日 6~19 日後、出生後 21 日に動物を屠殺) では、母体影響には、体重増加又は減少 (200 mg/kg/day 以上)、腎臓の絶対重量増加 (125 mg/kg/day 以上)、摂取量変化) 200 mg/kg/day 以上) 及び水分摂取量変化 (125 mg/kg/day 以上) が報告。出生後死亡は 200 mg/kg/day 以上で上昇し、出生後早期死亡率 (PND 0~4 日) は 125 mg/kg/day 以上で上昇。児動物の体重は 200 mg/kg/day 以上で減少 (母体及び発生毒性 NOAEL=50 mg/kg/day、LOAEL=125 mg/kg/day)。 ・ 妊娠ラット及びウサギの皮膚試験 (主要器官形成期に投与、ラット: GD 6~15 日、ウサギ: GD 6~18 日) ではラットで発生毒性のみが観察され、血液学的影響を含む有意な母体毒性を引き起こす用量でのみ観察された (ラットの発生毒性 NOEL=380 mg/kg/day、ウサギの胎仔/胎児 NOEL=350 mg/kg/day)。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DEA の急性毒性は低い。経口及び経皮 LD50 値は毒性カテゴリー II である。経口投与による発生毒性試験では、懸念される発生影響は母体毒性の存在下でのみ観察。ラット及びウサギを経皮投与した発生毒性試験では、発生毒性はラットのみに認められ、重大な母体毒性を引き起こす用量でのみみられた。DEA に対する <i>in vivo</i> ばく露は低いと予想。摂取された DEA はいずれも容易に代謝され、尿中に排泄されると予想。 ・ この情報に基づくと、現時点では、作物が土壌から出てくる前に適用される農薬製剤の不活性成分として使用された場合、DEA に対する幼児及び小児の感受性が増加

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ジエタノールアミン (2)
	<p>する懸念はない。同様の理由から、リスクを評価するために安全係数分析が使用されておらず、したがって、乳児及び小児の保護のために追加の 10 倍の安全係数は不要である。</p>
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> ・ 土壌及び水中では、DEA は順化後かなり急速に生分解すると予想される（半減期は数日から数週間程度）。土壌中では DEA は浸出するはずである。大気中では DEA はほぼ完全に気相中に存在すると予想される。光化学的に発生したヒドロキシルラジカルとの反応が支配的な除去機構（半減期 4 時間）であると予想される。また、降水によって大気から除去される。DEA のヘンリー定数は $3.87 \times 10^{11} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ であり、実質的に水から不揮発性であることを示唆している。大気中で光化学的に発生したヒドロキシルラジカルと反応半減期は、25°C での推定反応速度定数 $8.9 \times 10^{11} \text{ cm}^3/\text{mol} \cdot \text{sec}$ 及び平均周囲水酸基濃度 $5 \times 10^5 \text{ mol}/\text{cm}^3$ に基づいて、4 時間と推定される。 ・ DEA は亜硝酸塩の存在下で N-ニトロソジエタノールアミン (NDELA) を生成する。大気中の NDELA は $2.78 \times 10^{-4} \text{ mmHg}$ の蒸気圧に基づいて気体としてのみ存在すると予想される。気相 NDELA は光化学的に生成したヒドロキシルラジカルとの反応により大気中で分解され、推定半減期は 13 時間である。NDELA は直接光分解に対して安定である。土壌中では推定 Koc が 4.8 であることから非常に高い移動性を有すると予想される。土壌中でゆっくりと生分解すると予想される。 ・ 要約すると、DEA は比較的半減期が短く飲料水を汚染するリスクは高くないようである。潜在的生成物である NDELA は生物的及び非生物のプロセスに残留し、移動性である。生成量は不明である（半減期が数日から数週間程度であることが示されているのみ）。ニトロソアミンの水質基準(WQC)は $0.0008 \text{ } \mu\text{g}/\text{L}$ (Clean Water Act) である。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ DEA は、土壌から出てくる前の農作物に適用される農薬製剤の安定剤又は阻害剤として使用される。人は、経口、経皮、及び吸入経路を通じて DEA にばく露される可能性がある。DEA の使用制限（作物が土壌から出てくる前に散布）は、効果的に散布のタイミングと回数（典型的には 1 回）を制限する。土壌中では、DEA はかなり急速に生分解すると予想される（半減期は数日から数週間程度）したがって、飲料水中の懸念される濃度は予想されない。したがって、懸念される食事（食物及び飲料水）ばく露は予想されない。 ・ 農薬製品の家庭での使用による経皮及び吸入経路を通じて、さらなるばく露が起こる可能性がある（例、家庭菜園）。DEA の使用制限は、農薬の使用数を効果的に制限する。したがって、作物が土壌から出てくる前に散布される農薬製剤の不活性成分としての DEA の使用からは、懸念される住宅ばく露は予想されない。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・ DEA については、農薬製剤の不活性成分としての DEA へのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露の全ての経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・ DEA は他の物質から生成される毒性代謝物を生成しない。DEA は他の物質と共通の作用機作を有することを想定しない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ DEA に関する全ての入手可能な情報を考慮して、EPA は、食物(食料と飲料水)へのばく露及び信頼できる情報がある他の全ての非職業ばく露源を考慮した場合、作物が土壌から出てくる前に散布される農薬製品の不活性成分として使用される DEA への総ばく露により、いかなる集団サブグループにも影響が生じないという合理的な確実性があると判断した。 ・ 動物試験では、DEA は経口及び経皮経路による急性毒性は低く、中等度の皮膚刺激性及び重度の眼刺激性を有する。ラット及びマウスを用いた経口投与による亜慢性毒性試験において、観察された主な影響は臓器重量の増加及び腎臓及び／又は肝臓の病理組織学的検査であり、その他の組織への影響の大部分は比較的高用量でのみ認められた。経皮経路で実施された亜慢性試験では、経口試験で観察されたものと同様の全身作用とともに皮膚刺激が認められた。DEA はラットにおいて変異原性も発がん性も示されていない。但し、マウスについては発がん性の証拠がある。IARC(2000)はグループ 3 に分類している。経口投与による発生毒性試験では、懸念

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ジエタノールアミン (2)
	<p>される影響は母体毒性の存在下でのみ観察された。2 種の哺乳類を用いて経皮経路で実施された発生毒性試験では、発生毒性は 1 種のみで、有意な母体毒性を引き起こす用量でのみ観察された。代謝としては、DEA はほとんど変化なく尿中に排泄される。</p> <ul style="list-style-type: none"> DEA の使用制限（作物が土壌から出てくる前に散布）は、効果的に散布のタイミングと回数を制限するため、食品への残留の可能性、居住者へのばく露(経皮及び吸入)の可能性、及び飲料水への寄与を著しく低下させる。また、DEA の物理的/化学的特性、生分解及び使用制限に基づいて、DEA は飲料水に高いリスクをもたらすとは予想されていない。したがって、作物が土壌から出てくる前に使用される農薬製品の不活性成分としての DEA の使用による全体的なばく露は、有害な影響をもたらすいかなる用量レベルよりも低いヒトのばく露をもたらすと予想される。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> 【淡水無脊椎動物急性毒性】ECOTOX データベースでは EC50 は 2,150～306,000 $\mu\text{g/L}$ の範囲であり淡水無脊椎動物に対して「中等度の毒性」から「実質的に無毒」の範囲に分類された。 【河口／海洋無脊椎動物急性毒性】同データベースでは河口／海洋無脊椎動物に対して「実質的に無害」に分類された。エビ及び軟体動物の EC50 は>100,000～2,800,000 $\mu\text{g/L}$ の範囲であった。 【淡水植物急性】同データベースのデータでは EC50 は 103,000～522,800 $\mu\text{g/L}$ の範囲であり「実質的に無毒」に分類された。

図表 2-34 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要
(エチレングリコール等)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	エチレングリコール(EG) (3)、ジエチレングリコール(DG) (3)、ジエチレングリコールモノメチルエーテル(DGME) (2)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGEE) (2)、ジエチレングリコールモノブチルエーテル(DGBE) (2)
CAS 番号	107-21-1(EG)、111-46-6(DG)、111-77-3(DGME)、111-90-0(DGEE)、112-34-5(DGBE)
(参考) カナダ 現行分類	EG (2)、DG (3)、DGME (4B)、DGEE (2)、DGBE (2)
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<ul style="list-style-type: none"> 40 CFR 180.920 : 制限なし (除草剤の凍結防止剤) (EG) 40 CFR 180.920 : 制限なし (安定化剤) (DG) 40 CFR 180.920 : 制限なし (安定剤) (DGME、DGEE、DGBE)
III. 物理化学 的特性	<p>EG、DG、DGME、DGEE 及び DGBE の順に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子量 : 62.7、106.12、120.17、134.17、162.23 物理状態 : 無色粘性液体、無色シロップ状液体、無色液体、無色液体、無色液体 沸点 : 198、244-245、193、196、230.4℃ 融点 : -13、-6.5、-85、-76、-68℃ 比重 : 1.11、1.18、1.035、0.985、0.935 蒸気圧 : 0.092、0.006、0.256、0.13、0.002 mmHg (25℃) 水溶解度 : 6.0×10^{-8} atm\cdotm³/mole (EG)、水・アルコール・エーテル・アセトンと混和 (EG 以外) Log Kow : 1、N/A、N/A、-0.54、0.56
IV. 有害性評 価	<p>(サマリーより)</p> <ul style="list-style-type: none"> EG、DG、DGME、DGEE 及び DGBE の急性毒性は低く、経口 LD50 値はいずれの化学物質についても 5,000 mg/kg を超える。長期経口ばく露による全身毒性も低く、腎臓毒性は一般に 1,000~6,000 mg/kg/day の範囲で生じるが、DG を用いた高齢ラット試験では軽度の腎臓毒性が 300 mg/kg/day で報告。EG では顕微鏡的肝病変、DGME では胸腺毒性、DGME と DGEE では精巣毒性が報告されており、これも高用量の経口投与であった。いくつかの研究で軽微な血液学的影響が報告。 DGME 及び DGEE の吸入試験では全身毒性は認められなかった。DGBE の生殖毒性試験及び神経毒性試験では、経皮ばく露後の毒性は報告されていない。モルモットに 200 mg/kg/day の DGME を経皮投与したところ、軽度の肝臓の変化が報告。 EG を用いたマウスがん原性試験では、投与関連の影響認められなかった。1,500 mg/kg/day 及び 3,000 mg/kg/day 投与群の雄ラットに膀胱腫瘍 (大部分は良性) が発生した。これらの腫瘍は、これらの用量で発生した膀胱結石による刺激と関連。これらの化学物質を用いた遺伝毒性試験は、DG を用いた骨髄試験で生じた染色体損傷を除いて陰性であった。 EG は、NTP によるヒトの発生及び生殖毒性の可能性に関する包括的見直しを受け、「125 mg/kg 以下のばく露では EG による有害な発生毒性の懸念は無視できる」と結論付けられた。実験動物における EG による生殖毒性の証拠はなかった。DG は 10,000 mg/kg/day でマウスに発生毒性を引き起こし、生殖マウス試験では 6,125 mg/kg/day で胎児/児動物死亡を引き起こした。DGME は、ラット経口発生試験で 600 mg/kg/day (NOAEL=200 mg/kg/day)、ウサギ皮膚発生試験で 250 mg/kg/day (NOAEL=50 mg/kg/day) で骨化を減少。全体として、発生毒性は不活性成分としての使用から予想される用量よりもはるかに高い用量でのみ発生したため、これらの化学物質に対する乳児及び小児の潜在的な感受性の懸念はない。
V. 環境中運命 ／飲料水の考 慮	<ul style="list-style-type: none"> 共通の環境中運命特性がある。例えば、水への高い溶解性と低い有機炭素分配係数のために水柱内で輸送される可能性があることを示唆。比較的低いヘンリー一定数を持ち、湿った土壌や水域のような湿った表面にとどまる傾向があることを示している (ヘンリー一定数 $< 5.3 \times 10^6$ atm\cdotm³/mole)。乾燥した表面から揮発することがある (蒸気圧 > 0.002 mmHg)。計算された土壌及び底質の有機炭素分配係数は、グリコールエーテルが土壌中で高度に移動し、水柱への溶解を介して土壌を通過するか、又は地下水へ容易に移動することを示した (Koc < 50)。土壌との結合は最小限であると予想される。化学物質が水域に到達した場合、底質粒子、有機物、生物 (生物濃

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	エチレングリコール(EG) (3)、ジエチレングリコール(DG) (3)、ジエチレングリコールモノメチルエーテル(DGME) (2)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGEE) (2)、ジエチレングリコールモノブチルエーテル(DGBE) (2)
	<p>縮)に結合するのとは対照的に、水柱に残留する。しかし、これらの化合物は土壌及び水中で比較的早く生分解するようである。これらの化学物質の生分解と使用の制限を考慮すると、飲料水への寄与は非常に低いと予想される。</p> <ul style="list-style-type: none"> これらの分子は、環境関連スペクトル(>290 nm)において加水分解又は直接光分解を受けにくい。これらの化合物は気相としてのみ存在する。それらは大気中でヒドロキシルラジカルの形成を介して間接的な光分解を受け、半減期 (10~50 時間) が異なる。水生生物の生物濃縮度は非常に低いと予想される (BCF<10、Kow≤30)。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> ヒトのばく露は、食事 (食物及び飲料水) 及び/又は居住中のばく露経路を介して起こる可能性がある。これらの化学物質の残留物の食事ばく露は、経口経路、これらの化学物質を含む農薬製品が適用された生の農産物の消費及び/又は飲料水の消費によるものだろう。 EG、DG、DGME、DGEE、及び DGBE の残留基準は作物が土壌から出てくる前のみ適用を許可することによって、ばく露の可能性を大幅に制限する。これは通常、1 回の適用に相当する。EG の残留基準では、除草剤を除き、作物が土壌から出てくる前の使用も制限されている。EG、DG、DGME、DGEE 及び DGBE はいずれも土壌及び水中で急速に生分解し、水生生物中の生物濃縮度は低いと予想される。これらの化学物質の生分解の速さと使用の制限を考慮すると、懸念される食事や住宅へのばく露は予想されない。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> EG、DG、DEME、DGEE 及び DGBE については、農薬製剤中の不活性成分としてのこれらの化学物質へのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露の全ての経路 (食料、飲料水、住宅) に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> EG、DG、DGME、DGEE、DGBE 及び他の物質に関して共通の毒性メカニズムを発見しておらず、この物質は他の物質によって生成される毒性代謝物を生成しないようである。これらの化学物質が他の物質と共通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> 化学物質を並べて比較した研究はほとんどなく、直接的な比較はできないが、DG エーテルについては、分子量の増加が経口又は経皮経路による毒性の低下と経皮吸収の低下をもたらしたことは一般化できる。 EG、DG、DGME、DGEE 及び DGBE の急性毒性は低く、経口 LD50 値はいずれの化学物質についても 5,000 mg/kg を超える。長期の経口ばく露による毒性は一般に低い。EG は 3,000 mg/kg/day の慢性マウス試験で腎臓及び肝臓毒性を引き起こした。DG は亜慢性経口ばく露後に 300~1500 mg/kg/day でラットに腎毒性を引き起こした。DGME は 500 mg/kg/day でラットの精巣及び胸腺毒性を引き起こした。DGEE は 1,250 mg/kg/day でラットに軽度の貧血と腎毒性を引き起こし、4,000 mg/kg/day で死亡と精巣重量の増加を引き起こした。DGBE は 1,000 mg/kg/day で軽度の貧血と腎重量増加を引き起こした。 DGEE 及び DGBE の吸入試験の最大用量、2,000 mg/kg/day の DGBE の経皮試験では、全身毒性は生じなかった。 Ames 試験及び他の多くの遺伝毒性試験で陰性であったが、DG は骨髄細胞に染色体損傷を引き起こした。EG を投与したラット及びマウスでは発がん性の証拠はなかった。DG 投与により膀胱腫瘍が生じ、膀胱結石による刺激が原因と考えられた。遺伝毒性試験の結果は陰性であるため、これらの化学物質に発がん性の懸念はない。 EG は、NTP によるヒトの発生及び生殖毒性の可能性に関する包括的見直しを受け、「125 mg/kg 以下のばく露では EG による有害な発生毒性の懸念は無視できる」と結論付けられた。実験動物における EG による生殖毒性の証拠はなかった。DG は 10,000 mg/kg/day でマウスに発生毒性を引き起こし、生殖マウス試験では 6,125 mg/kg/day で胎児/児動物死亡を引き起こした。DGME はラット経口発生試験において 600 mg/kg/day で骨化を減少させた (NOAEL=200 mg/kg/day)。全般的に、発生毒性は不活性成分としての使用から予想されるよりもはるかに高い用量でのみ発生したため、これらの化学物質に対する乳児及び小児の潜在的な感受性の懸念はない。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	エチレングリコール(EG) (3)、ジエチレングリコール(DG) (3)、ジエチレングリコールモノメチルエーテル(DGME) (2)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(DGEE) (2)、ジエチレングリコールモノブチルエーテル(DGBE) (2)
	<ul style="list-style-type: none"> ・ DGME、DGEE 及び DGBE の残留基準は、作物が土壌から出てくる前のみ適用を許可することで、ばく露の可能性を大幅に制限している。これは通常、1 回の適用に相当する。EG の残留基準では、除草剤を除き、作物が土壌から出てくる前の使用も制限されている。EG、DG、DGME、DGEE 及び DGBE はいずれも土壌及び水中で急速に生分解し、水生生物中の生物濃縮度は低いと予想される。これらの化学物質の生分解の準備と使用の制限を考慮すると、懸念される食事や住宅へのばく露は予想されない。 ・ 全ての入手可能な情報を考慮して、信頼できる情報がある食品及び他の全ての非職業ばく露源を考慮すると、これらの化学物質への総ばく露からどの集団サブグループにも影響が生じないという合理的な確実性があると判断された。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ecotox には DG、DGME、DGEE 及び DGBE の無脊椎動物の試験が含まれていた。ガイドラインに適した陸生又は水生植物の研究は入手できなかった。EG に対する魚の慢性試験は 1 件のみ。 ・ 生態毒性研究は EG、DG、DGME、DGEE 及び DGBE が急性毒性は魚に対して実質的に無毒であることを示している。EG と DGEE の無脊椎動物に対する急性毒性は実質的に無毒であることを示している。全ての化学物質に対する魚類の LC50 は >2700~81950 mg/L の範囲であった。EG 及び DGEE に対する無脊椎動物の LC50 は 3340 ~55000 mg/L の範囲であった。無脊椎動物の試験は、DG、DGME 及び DGBE に対する Ecotox では入手できなかった。魚の EG に対する慢性毒性試験が 1 件あり、7 日間のファットヘッドミノーに対して 15380 mg/L (成長) であった。 ・ 哺乳類のデータは、他の陸生期動物の代用として使用される。EG、DG、DGME、DGEE 及び DGBE の急性毒性は低く、これらの化学物質の経口 LD50 値は>5,000 mg/kg である。したがって、EG、DG、DGME、DGEE 及び DGBE は、急哺乳類に対しての急性毒性は実質的に無毒であると分類される。 ・ 哺乳類における慢性影響については、実験動物における EG による生殖毒性の証拠はなかった。DG は 10,000 mg/kg/day でマウスに発生毒性を引き起こし、マウス生殖毒性試験では 6,125 mg/kg/day で胎児/児動物死亡を引き起こした。DGME はラット経口発生試験において 600 mg/kg/day で骨化を減少させた(NOAE=200 mg/kg/day)。これらの影響は、生態学的に重要な場合もあれば、そうでない場合もある。

図表 2-35 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要
(エチレングリコールモノブチルエーテル等)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	エチレングリコールモノブチルエーテル(EBGB) (2)
CAS 番号	111-76-2
(参考) カナダ 現行分類	2
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	・ 40 CFR 180.920 : 制限なし (農薬不活性成分)
III. 物理化学 的特性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量 : 118.2 ・ 物理状態 : 無色液体 ・ 融点 : -74.8℃ ・ 沸点 : 168.4℃ ・ 相対密度 : 0.9 (水=1) ・ 蒸気圧 : 0.88 ・ Log Kow : 0.83 ・ ヘンリー定数 : 1.6×10^{-6}
IV. 有害性評 価	<p>【代謝及び薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EGBE はばく露経路にかかわらず、主に尿中の BAA (2-ブトキシ酢酸) として排泄。この代謝物は溶血作用の原因であることがわかっている。 <p>【急性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット、マウス及びモルモット経口試験で毒性は一般に低い (カテゴリーIII)、ウサギは感受性が高い (カテゴリーII) が、試験の詳細は入手できなかった。 ・ ウサギの経皮試験ではカテゴリーII であり吸入試験ではカテゴリーIV である。 ・ 結膜浮腫及び充血を引き起こす重度の眼刺激性物質と報告されている。 ・ モルモット皮膚感作試験では陰性であった。 <p>【亜慢性及び慢性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EGBE の主な標的は赤血球であり代謝物 (BAA) によって損傷される。BAA 代謝産物は赤血球膜を損傷し、溶血又は赤血球の破裂を引き起こす。このタイプの貧血は「応答性」貧血と呼ばれ、これは体が骨髓、実験動物の場合は脾臓でより多くの赤血球を産生することで反応する。同様の溶血作用が経口、経皮及び吸入ばく露により生じる。 ・ EGBE ばく露による他の組織における毒性は、一般に赤血球溶血に続発する。溶血した赤血球から鉄が増加すると、肝臓及び腎臓に毒性が生じる。肝毒性は、肝臓のクッパー細胞における鉄の増加に起因する肝重量の増加及び顕微鏡的な肝変化 (肝細胞変性) によって示される。増加した鉄 (ヘモシデリン) は肝臓に酸化的損傷を引き起こすが、他の未知の機構による肝臓損傷の可能性もある。 ・ 腎重量の増加及び顕微鏡的腎変化 (尿細管変性) も生じる。これらの変化は細胞内のヘモグロビンの蓄積を伴う。肝臓と腎臓の変化は通常、2~3 週間の回復期間の後に正常に戻る。 ・ 赤血球溶血に起因しない毒性の 1 つのタイプはマウスの前胃の潰瘍化であった。潰瘍は前胃に食物が長期間貯蔵されることによって生じると考えられるが、ヒトには前胃がないため、ヒトにはあまり関係がない。 ・ 雌ラットは弧雄ラットよりも溶血作用に対して一貫して感受性が高く、高齢ラットは若齢ラットよりも感受性が高い。これらの違いは、雌と高齢ラットの尿中の BAA 代謝物の効率的な排泄が低いためと考えられている。EGBE に対する耐性は、ラットの加齢とともに時間とともに低下する。 ・ ヒトは、毒性代謝物である BAA の溶血毒性に対する感受性がラットよりもはるかに低い。in vitro 血液サンプルを用いた試験では、ラット血液中の溶血は、ヒト血液サンプルで同等の影響を引き起こす濃度よりも約 15 倍低い濃度で起こることが示されている。さらに、感受性が高い可能性のあるヒト (鎌状赤血球貧血又は遺伝性球状赤血球症の高齢者及びヒト患者) の血液サンプルを検査したところ、赤血球は BAA に対する感受性がラットより低かった。この血液サンプルの比較試験は、採血後に

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	エチレングリコールモノブチルエーテル(EBGB) (2)
	<p>血液サンプルを処理することによって実施された。</p> <p>【遺伝毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ in vitro 及び in vivo で細胞遺伝学的損傷を誘発する可能性について一連の遺伝毒性試験で評価された。EGBE の変異原性又は染色体異常誘発性を支持しなかったが、ある研究室は毒性用量で弱い遺伝毒性応答を報告したが、データには疑問があった。 <p>【発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EPA/ORD/NCEA(2005)に基づいており、EGBE 投与により、雄マウスでは肝臓の血管肉腫、雌マウスでは前胃扁平上皮乳頭腫又はがんがわずかに増加した。以前 EPA は EGBE を”possible human carcinogen”に分類。NCEA はその後、これらの腫瘍に関与する作用機序を評価し、非線形作用機序がこれらの腫瘍の原因である可能性が高く、がんリスクの定量化は必要ないと結論付けた。 ・ 血管肉腫は、酸化ストレスを引き起こす溶血赤血球からの過剰な鉄によるものと考えられた。ヒトは EGBE の溶血作用に対する感受性ははるかに低いため、この腫瘍には非線形作用が関連していると結論した。 ・ 雌マウスにおける前胃腫瘍は、マウス前胃における長期貯蔵による持続的細胞毒性と細胞再生に起因すると考えられた。この効果は比較的高用量で生じ、ヒトには前胃がないことから、この腫瘍には非線形作用が適切であると結論した。 <p>【発生毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラットの発生毒性（吸収の増加、生存胎児数の減少）は母体毒性（臨床徴候及び死亡）より高い濃度で生じた。 ・ 別のラット及びウサギの試験では母体毒性（臨床的徴候、血液学的影響）と同用量で骨格骨化遅延がみられた。 <p>【生殖毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 母体毒性（母体死亡率）より低い用量で児動物の体重がわずかに減少し、より高い用量では母体死亡率と同用量で同腹時数が減少した。 ・ 構造的に関連するエーテル類（エチレングリコールメチルエーテル及びエチレングリコールエチルエーテル）は精巣及び精子に毒性を示したが、EGBE を用いたマウスの生殖試験及びラットを用いた発生試験では同様の影響はみられなかった。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ EGBE は致死量未満の用量では一般に毒性は低い。毒性は発生及び生殖に関する試験で指摘された影響の他に、赤血球の損傷によるもの、又は赤血球の影響による二次的な影響によるものである。若年者は高齢者よりも感受性が低いため血液学的影響に対する子孫の潜在的な感受性の懸念はない。 ・ 発生毒性は重度の母体毒性と同量又はそれ以上の用量でのみ生じた。生殖毒性（児動物のわずかな体重減少）は母体毒性よりも低い用量で生じたが、この用量は他の多くの試験で血液学的変化を引き起こす用量よりも大きかった。ばく露はラットで感受性差が生じたときよりもはるかに低いと予想されるため、乳児及び小児の潜在的感受性に対する懸念はない。このため、リスクを評価するために安全係数分析は使用されておらず、乳幼児及び小児の保護のための 10 倍の安全係数は必要ではない。
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> ・ EGBE が土壌に入ると生物学的プロセスによって更に分解されるが、土壌に沈着量の 35%は最終的に水に移行すると推定される。EGBE はその物理化学的性状により、生分解するまで溶解したままになる傾向がある（半減期=1～4 週間）。生物濃縮係数は低いため、環境中や食品中への蓄積は想定されていない。水中での比較的急速な生分解はヒトが飲料水中の EGBE に相当量ばく露する可能性は低いことを示している。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ EGBE 残留物への人のばく露は食事（食品及び飲料水）及び/又は居住経路を介して起こる可能性がある。食事ばく露は、EGBE を含む農薬製品が適用された生の農産物の消費及び/又は飲料水の消費によるもの。環境中運命中運命に基づいて、EGBE は容易に生分解すると予想され、環境中に生物蓄積しない。飲料水中でのばく露は低いと考えられる。 ・ EGBE を含む家庭用農薬製品を使用することにより、家庭内のばく露経路（経皮及

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	エチレングリコールモノブチルエーテル(EBGB) (2)
	び吸入ばく露経路)を介してばく露が起こることもある。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> EGBE は、農薬製剤の不活性成分としての EGBE へのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露の全ての経路(食料、飲料水、居住)に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> EGBE は他の物質から生成される毒性代謝物を生成しない。EGBE は他の物質と共通の作用機作を有することを想定しない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> EGBE の毒性は赤血球膜の損傷による貧血であり、赤血球からの鉄の蓄積による肝臓や腎臓への毒性がある。雄マウスの肝腫瘍及び雌マウスの前胃腫瘍は遺伝毒性機序によるものではなかった。 発生毒性は重度の母体毒性と同量又はそれ以上の用量でのみ生じた。生殖毒性(児動物の僅かな体重)は、母体毒性よりも低い用量で生じたが、この用量は他の試験の血液学的変化を引き起こす用量よりも大きかった。ばく露はラットで感受性差が生じたときよりもはるかに低いと予想されるため、乳児及び小児の潜在的感受性に対する懸念はない。 EGBE へのばく露は、食事(食品及び/又は飲料水)又は住居(経皮及び吸入)の経路を通じて起こり得る。間接的な食品添加物として FDA に承認された使用の結果としてばく露が生じることもある。FDA は接着剤又は溶剤として食品に添加することを許可している。 EGBE の毒性は低く、生物蓄積の可能性が低いことから、ヒトの健康に対するリスクの可能性は限られている。したがって、EGBE の残留物の摂取によるヒトの健康へのリスクは低いと考えられる。EGBE に関する入手可能な全ての情報を考慮すると、食事からのばく露及び信頼できる情報がある他の全ての鉄関連職業ばく露を考慮すると、どの集団サブグループにも EGBE への総ばく露による影響は生じないと判断された。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> コイの死亡率を調査した試験ではおおよそその LC50=1395~1575 mg/L と報告。24 時間(止水式)の金魚の死亡率は、LC50=1700 g/L と報告。止水方式で 96 時間ばく露されたブルーギルの LC50=1490 g/L であった。同条件で 96 時間ばく露されたトウゴロイワシの LC50=1250 g/L であった。 オオミジンコの 24 時間 EC50=1815 mg/L と報告。止水式での死亡率を調査した 24 時間試験では、LC50=1700 g/L であると報告された。同条件で 96 時間以上の sand shrimp の試験では、LC50=775 g/L と報告。ブラインシュリンプの試験では LC50=1 g/L と報告。止水方式で 8 日間ばく露養生後、藍藻は 35 g/L で個体群への影響を示した。別の種類の藍藻類の試験では、個体群への影響が 900 g/L で観察された。 鞭毛虫と繊毛虫(水生環境の重要な餌)を調べたいくつかの試験では集団への影響は 91~463 g/L で観察された。 Ecotox では慢性毒性データは得られなかった。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-36 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要（1-ヘキサノール等）

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-ヘキサノール、2-エチル-(2-EH) (3)
CAS 番号	104-76-7
(参考) カナダ 現行分類	3
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<ul style="list-style-type: none"> 40 CFR 180.910: 製剤の 2.5%以下 (溶剤、界面活性剤の補助成分) 40 CFR 180.920: 制限なし (共溶媒、消泡剤) 40 CFR 180.930: 製剤の 2.5%以下 (溶剤、界面活性剤の補助成分)
III. 物理化学 的特性	<ul style="list-style-type: none"> 分子量: 130.23 物理状態: 特徴的な臭気のある無色液体 融点: -76°C未満 沸点: 184~185°C 水溶性: 難水溶性 相対密度: 0.83 (水=1) 相対蒸気密度: 4.5 (空気=1) 蒸気圧: 0.36 mmHg (20°C、47 Pa) log Kow: 2.73 (推定) ヘンリー定数: 2.3×10^{-5}
IV. 有害性評 価	<p>【急性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット及びマウス経口毒性試験で LD50 は 2,000~6,400 mg/kg と報告、ウサギ経皮毒性試験では LD50 は 2,000~>2,600 mg/kg と報告、マウス及びウサギ吸入毒性試験 (6 時間) では LD50 は >227 ppm と報告。ウサギ眼刺激性は、ウサギ皮膚刺激性はそれぞれ重度、中程度と報告。 <p>【亜慢性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> JECFA はマウスの試験 (1,500 mg/kg、4 日) で肝ペルオキシソームの増加、ラットの試験 (1,350 mg/kg、7 日) で肝ペルオキシソーム、肝重量増加、マウス及びラットの試験 (702 mg/kg、14 日) で肝臓ペルオキシソーム数、肝臓重量の増加がみられた。また、ラットの試験 (130 mg/kg/day、14 日) では有意な影響は認められず、ラットの試験 (1,000 mg/kg、14 日) でペルオキシソームに有意な影響はみられなかった。ラットの試験 (1,000 mg/kg、21 日) で肝臓ペルオキシソーム及び肝臓重量の増加、血清脂質の減少など、ラットの試験 (320 mg/kg、28 日) で肝臓ペルオキシソーム、肝重量の増加が報告。 <p>【神経毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 神経毒性データは確認されなかった。 <p>【変異原性/遺伝毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> WHO 及び JECFA について in vitro 及び in vivo の 10 試験が報告。8-アザグアニン抵抗性試験 (S チフス菌 TA100) を除き全て陰性であった。 <p>【発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 1980 年後半に TSCA に基づき発がん性データの提出が要求された。1992 年に二つの試験結果が提出。マウス経口毒性試験 (0、50、200、750 mg/kg/day、18 ヶ月) では、50、200 mg/kg/day では、物質関連の変化は認められなかった。750 mg/kg/day 群では、摂餌量の減少及び死亡率の増加に関連した体重増加の減少が認められた。前胃上皮の限局性過形成においても、投与に関連した血液学的変化及び統計学的に有意ではないがわずかな増加が認められた。腫瘍発生率に統計学的に有意な増加は認められなかった。 ラット経口毒性試験 (0、50、150、500 mg/kg/day、24 ヶ月、週 5 日) では、150 mg/kg/day 以上で用量依存性の体重増加抑制が認められた。臨床所見は全身状態不良、呼吸困難、立毛であった。500 mg/kg/day 群の雌で死亡が認められた。マウス又はラットにおいて発がん性を示さなかった。 <p>【生殖発生毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 妊娠マウス経口毒性試験 (1,525 mg/kg/day、妊娠 6~13 日) では、重篤な母体毒性が、致死率 34%及び体重増加率の低下 (3.9%) が観察された。新生児死亡もこの用

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-ヘキサノール、2-エチル-(2-EH) (3)
	<p>量で認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 別の妊娠ラット経口毒性試験（妊娠 12 日に≤ 800 及び 1,600 mg/kg、20 日目にと殺）では、帝王切開後、着床部位を決定し、その場で、死亡又は吸収された胎児の数を決定した。生きた胎児を取り出し、検査した。内外の軟部組織及び骨格奇形を記録した。高用量群では、統計学的に有意な影響が生存胎児に認められた（水腎症（8%）、尾部欠損（5%）、四肢欠損（10%）など）。本試験の研究者は母体への影響については論じなかった。 NTP が実施したマウス経口試験（妊娠 0~17 日、17 日目にと殺、0%、0.009%、0.03%、0.09%）では、卵巣黄体及び吸収を含む子宮着床部位及び死亡又は生存胎児の数が記録された。生きている胎児の性別を調べ、外奇形、内臓奇形、骨格奇形及び変異を調べた。死亡、早期出産、試験から除外された母動物はいなかった。妊娠率は高く（93~96%）、全群で同等であった。0%の対照同腹児 1 匹は完全に吸収された。他のすべての妊娠動物は、予定された剖検時に生きた同腹児であった。評価した生存同腹児数は、0.009%と 0.03%では 27、0.09%では 26 であった。本試験では、投与に関連した母体毒性は認められなかった。母体の体重、体重増加（絶対又は補正後の妊娠時子宮重量）、妊娠時子宮重量及び肝臓重量（絶対又は相対体重）は影響を受けなかった。摂餌量（g/kg/day 及び g/day）は妊娠 0~3 日で 0.09%と有意に増加し、評価した他のすべての時点で影響を受けなかった。いずれの妊娠パラメータにも、食事ばく露の影響はなかった。黄体数、子宮着床部位（生きている、死んでいる、吸収されている）、着床前後の消失、性別比、及び 1 腹当たりの生存胎児体重（全胎児又は男女別）はすべての群で同等であった。また、個々の奇形、外的奇形、内臓奇形、骨格奇形、総奇形又は変異の発生率に投与関連の変化は認められなかった。結論として、135 mg/kg/day までの濃度での妊娠中の食餌ばく露の母体毒性又は発生毒性はなかった。 TSCA に基づき雌雄 B6C3F1 マウスを用いた 11 日間経皮毒性試験及び雌雄 Fischer F344 ラットを用いた 11 日間経皮毒性試験の 2 試験を提出。妊娠ラット経皮毒性試験（妊娠 6~15 日、1 日 6 時間、0.3、1.0、3.0 mL/kg/day）で母体毒性は 3.0 mL/kg/day で認められた。1.0 mL/kg/day で塗布部位の剥離が認められた。胚毒性、胎児毒性、催奇形性の証拠はいずれの用量でも認められなかった。母体毒性の NOAEL は 0.3 mL/kg/day であり、発生毒性については少なくとも 3.0 mL/kg/day であった。別の妊娠ラット経皮毒性試験（妊娠 6~15 日、1 日 6 時間、用量 0、0.3、1.0、3.0 mL/kg/day）では母体への影響には、高用量群での体重増加の減少、全用量群での塗布部位での剥脱及び痂皮形成が含まれた。投与関連の発達影響の証拠はなかった。皮膚刺激性に基づく母体毒性の NOAEL は 252 mg/kg/day と報告。発生 NOAEL は 2,520 mg/kg/day 以上であり、催奇形性は認められなかった。 ラット吸入ばく露発生毒性（脂肪族アルコール）を調査した一連の研究から得られた知見の要約を報告した。妊娠ラットは妊娠 1~19 日の間、最大到達可能な蒸気濃度である 850 mg/m³、1 日 7 時間ばく露された。発生毒性評価のために、母動物を妊娠 20 日で屠殺した。胎児を摘出し、体重を量り、性別を決定し、外奇形を調べた。発生毒性は認められなかった。唯一認められた母体毒性は摂餌量の 10~15%の減少であった。 <p>【皮膚吸収】</p> <ul style="list-style-type: none"> in vitro 皮膚フラックスは、全層ラット皮膚で 0.22 mg/cm²/hr と計算された。 <p>【代謝及び薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> 経口、経皮及び吸入ばく露経路により吸収される。経皮吸収の速度及び程度は低いようである。代謝運命はラットとウサギで研究されている。それは容易に 2-エチルヘキサン酸に変換され、次いでヒドロキシ酸及び二酸に酸化される。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> 経口及び経皮経路による急性毒性は低い。NTP が実施した経口発生毒性試験では、135 mg/kg/day までの濃度で母体毒性及び発生毒性は認められなかった。EPA は、不活性成分としての使用による経口、経皮又は吸入ばく露は低いと予想している。例えば、ある研究者は果物中で 1~4 ppb で検出し、ワーストケースとして吸入ばく露は 0.11 mg/kg/day と推定されている。したがって、入手可能な情報に基づいて、

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-ヘキサノール、2-エチル-(2-EH) (3)
	<p>本物質の使用から生じるリスクを評価するために安全係数分析が使用されていない。したがって、乳児や小児を保護するための追加の 10 倍の安全係数は不要である。</p>
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> OPP 環境中運命影響部 (EFED)は、利用可能なデータをレビューし、SAR を考慮することにより、脂肪族アルコールの運命と環境影響をレビューした(US EPA 2002)。グループとして、2-EH を含む C6-C8 アルコールは水溶性であり、陸上及び水中環境で移動し、主に水相とともに地表及び地下水受容体に移動する。土壌 (蒸気圧 0.36 mmHg)、水 (ヘンリー定数 $2.3 \times 10^{-5} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mole}$) からの揮発性と微生物を介した分解は、適用又は排出から土地への地表水及び地下水への輸送を制限し、生分解が環境散逸の主要経路であると予想される。フガシティモデルでは、排出の約 50～55%が水相に、40%が土壌に関連すると予測される。予想される散逸半減期は、河川では 1.0～1.5 日、湖では 15～20 日である。これらのデータは、2-EH が環境中であまり残留しないことを示唆する。 2-EH は浅い帯水層の地下水を汚染する可能性がある。しかし、好氣的条件と嫌氣的条件の両方で生物学的に媒介される分解が負荷を制限し、濃度を制限する。多くの飲料水施設で使用されているほとんどの脂肪族アルコールの高い揮発性と曝気シーケンスに基づいて、これらの化合物のほとんどが環境中と同等の濃度で処理水中に見出される可能性は低い。利用可能な環境水モニタリングデータは、多くの短鎖脂肪族アルコールが低～中 ppb の範囲の地表水に存在することを示している。いずれの脂肪族アルコールにも、環境水質基準や飲料水の最大汚染物質又は健康勧告レベルはない。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> 人は経口、経皮及び吸入経路を通じて 2-EH にばく露される可能性がある。農薬不活性成分に関して、EPA は、2-EH へのばく露は、主に経口経路を通じて、この不活性成分が溶媒、共溶媒又は消泡剤として適用された農作物の消費及び飲料水を介したばく露であると予想している。2-EH を含む製品を観葉植物や芝生に家庭内で使用したり、家の中やその周辺、繊維製品に使用したりすると、さらなる経皮及び吸入ばく露が起こる可能性がある。予想される食品、飲料水、及び住宅へのばく露については以下で考察する。 <p><食品・飲料水></p> <ul style="list-style-type: none"> 成長中の作物、収穫後又は動物に適用される製品の不活性成分としての使用に関連する潜在的なヒトへのばく露は、経口経路、食物の摂取を介して 2-EH を含む製品が適用された、又は飲料水を介するものである。環境中運命特性のため、2-EH は土壌及び水中で容易に生分解するため、飲料水へのばく露は低いと予想している。 2-EH は食品中に存在すると予想されるが、必ずしも有意なレベルではない。キャッサバ、アブリコット、プラム、リンゴ、ネクタリンを含む多くの果物で同定されている。例えば、2-EH が 1～4 ppb のアブリコット及びプラム中に検出されることを指摘した。また、香料(JECFA)や FDA 間接食品添加物としても使用されている。 <p><居住></p> <ul style="list-style-type: none"> 居住者へのばく露は吸入又は経皮経路で起こる可能性がある。ワーストケース住宅の室内での吸入ばく露を推定するために、EPA は 2-EH を 95%含有するエアゾール塗料製品を密閉された部屋 (室内エアゾール塗料) で 20 分間噴霧するシナリオをモデル化した。ワーストケースの皮膚ばく露を推定するために、EPA はラテックス塗料の屋内使用が 95% 2-EH を含むシナリオをモデル化した。E-FAST の使用及び標準モデルを活用し、2-EH の平均 1 日吸入ばく露濃度は 1.7 mg/m^3 (0.31 ppm)、経皮ばく露の平均 1 日用量は 0.11 mg/kg/day である。EPA は、屋外用製品については、蒸気圧と屋外でのより迅速な散逸のため、ばく露は屋内用よりも大きくないと考えていることに留意する。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> 農薬製剤の不活性成分としての 2-EH へのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露のすべての経路 (食料、飲料水、住宅) に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> 2-EH 及び他の物質に関して共通の毒性メカニズムを発見しておらず、2-EH は他の物質によって生産される毒性代謝物を生産しないようである。2-EH が他の物質と共

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-ヘキサノール、2-エチル-(2-EH) (3)
	<p>通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。</p>
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> 全体として、2-EH は経口及び経皮経路による急性毒性は低い。ただし、皮膚には中程度の刺激性があり、眼には重度の刺激性がある。亜慢性反復投与試験では、ラット及びマウスにおいて、320 mg/kg の用量で 28 日間のばく露期間で肝重量の増加及びペルオキシソーム増加などの肝影響が認められた。ペルオキシソーム増加を引き起こす 2-EH の能力が「がん」を誘発する可能性があるという懸念のため、EPA は TSCA に基づいて発がん性試験を要求した。同規則に基づいて提出された試験を検討した結果、EPA は 2-EH はマウス又はラットにおいて発がん性がないと結論した。 神経毒性の証拠は確認されなかった。入手可能なデータは 2-EH が変異原性でないことを示している。発生毒性試験のいくつかは影響を示した。しかし、EPA は、これらの試験には限界があるため、懸念すべきものではないと考えている。例えば、試験では出生児に対する催奇形性作用を報告しているが、これらは高用量（1,525 mg/kg/day）及び重度の母体毒性の存在下で発生した。試験では単回投与のみが用いられた。他の試験でも高用量（1,600 mg/kg）での出生児への発生影響を報告しているが、母体への影響の有無は報告していないため、データの重要性を判断することは困難である。NTP がマウスを用いて実施した主要な経口発生毒性試験では、2-EH は 135 mg/kg/day という高用量で母体毒性又は発生毒性を引き起こさないと結論付けられた。マウス及びラットを用いた経皮毒性試験では、3.0 mL/mg/day で発生毒性は認められなかった。ラットを用いた吸入試験では、850 mg/m³ (190 ppm) で発生毒性は認められなかった。要約すると、証拠の全体的な重みから、2-EH は発生毒性がないことを示している。 農薬製剤の不活性成分として使用される 2-EH へのばく露は、動物実験で何らかの影響が認められたレベルよりもはるかに低いレベルで発生すると考えている。人は自然に 2-EH にばく露されており、多くの果物で揮発性のフレーバーとして発見されている。WHO は香料としての使用を承認しており、FDA は間接的な食品添加物として認めており、これは 2-EH が紙製品への使用を通じて食品に接触する可能性があることを意味する。したがって、2-EH は生分解性であるため、農薬製剤の不活性成分としての 2-EH の使用に起因する食品上の残留物は低いと予想され、そのレベルは消費される食品中に自然に存在するものよりも高くないと予想される。 家庭用では、EPA はばく露レベルが有意ではないと予想している。生成物が 95% 2-EH であると仮定したワーストケースでは慢性皮膚ばく露は 0.11 mg/kg/日と推定される。経皮発生毒性試験では、試験した最高用量である 2,520 mg/kg/day で体重増加の減少及び剥離などの母体への影響が認められた。ワーストケースの慢性吸入ばく露は、やはり生成物が 95% の 2-EH であると仮定した場合、0.31 ppm 又は 1.7 mg/m³ と推定される。吸入経路により実施された発生学的試験では、試験された最高用量である 850 mg/m³ (190 ppm) では、わずかな母体への影響（摂餌量の減少）しか認められなかった。したがって、2-EH の不活性成分としての使用に起因する住宅ばく露は懸念されないと考えられる。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> 生態毒性の推定に基づき、2-EH は急性ベースでは実質的に無毒であることを見出している。急性毒性の推定値は、淡水魚及び海水魚/河口魚では 6.5~19.5 mg/L、ミジンコオオミジンコでは 22.4 mg/L、アミエビでは 3.4 mg/L、藻類では 14.6 mg/L と推定されている。急性ベースでは、2-EH は陸生動物毒性に対して実質的に無毒である。これは入手可能なラット毒性データに基づいている。

図表 2-37 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要

(1-テトラデカナミン,N,N-ジメチル-,N-オキシド)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-テトラデカナミン,N,N-ジメチル-,N-オキシド (3)
CAS 番号	3332-27-2
(参考) カナダ 現行分類	4B
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	・ 40 CFR 180.920 : 制限なし (水溶性フィルム成分)
III. 物理化学 的特性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量 : 257.46 ・ 物理状態 : 透明な液体 ・ 融点 : 183.3°C ・ 沸点 : 449.82°C ・ 密度 : N/A ・ 水溶性 : 0.32 mg/L(25°C) ・ Log P : 5.6552 ・ ヘンリー定数 : 1.18×10^{-8} atm·m³/mole ・ 蒸気圧 : 1.1×10^{-8} mmHg
IV. 有害性評 価	<p>【代謝及び薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DDAO は、経口及び経皮投与されると哺乳類動物によって吸収され、速やかに排泄。ミリスタミン酸化物と DDAO との構造的類似性に基づき、ミリスタミン酸化物は DDAO と同様の吸収パターンと代謝を有すると予想。 ・ 吸収試験では、ラットに[1-dodecyl-¹⁴C] DDAO を 1 mg/kg 又は 100 mg/kg 経口投与し、ウサギに同物質を 1 mg/kg 又は 37~57 mg/kg 投与。24 時間後、放射能の 80%超が排泄され、主に尿中に排泄されたが、糞中にも排泄され、呼気 CO 中にも排泄。 ・ ラット、マウス及びウサギに[methyl-¹⁴C] -DDAO をそれぞれ 10、1 及び 10 mg の用量で 72 時間皮膚ばく露した。72 時間後、排泄物及び体組織 (投与部位を除く) に投与放射能の 35% (ラット)、36% (マウス) 及び 61% (ウサギ) が認められた。 ・ 生体内変換試験において、ラット及びウサギに DDAO を強制経口投与。尿中に代謝されていない DDAO の証拠はなく、M,N-ジメチル-4-アミノ酪酸及びその N-オキシド (ω, β-酸化生成物) は、ウサギでは用量の 28%、ラットでは 23%を占めた。 ・ DDAO の代謝経路には、ω, β-酸化、アミノオキシド還元及び中鎖炭素のヒドロキシル化によるドデシル鎖の短縮が含まれることを示唆。また、いくつかの N-モノメチルアミノ化合物 (脱アルキル生成物) を観察したが、これらは分析法から生じる非生物学的分解によるものとされた。 <p>【急性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット経口毒性試験 (0、2.0、2.8、3.9、5.4、又は 7.6 g/kg 単回投与) で 14 日間観察し、運動活性の低下、下痢、流涎、白化、及び鼻出血の用量依存性増加が認められ、LD50 は 4.8 g/kg とされた。構造的に DDAO と類似しているミリスタミン酸化物は、ラットにおいて同様の致死量と用量依存性の毒性増加を有すると予想。 ・ ウサギに 2 mL/kg (1,880 mg/kg) の DDAO を切り取った皮膚に塗布し、ガーゼで覆った。24 時間後にガーゼを除去し、投与した皮膚領域の残留物質を除去するために優しく拭き取り、ウサギを 14 日間観察。重度の紅斑、落屑、亀裂及び痂皮が認められたが、死亡例はなかったため、皮膚 LD 50 は 2 mL/kg (1,880 mg/kg) を超えると判定。ミリスタミン酸化物は DDAO と構造的に類似していることから、ウサギにおいても重度の皮膚影響があると予想される。 <p>【反復投与毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット 90 日間混餌試験 (0、0.1、0.2、又は 0.4% (雄:0、63、112 又は 236 mg/kg/day、雌:0、80、150 又は 301 mg/kg/day)、13 週間) では投与関連の死亡はなく、高用量(0.4%)では、摂餌量の減少、体重増加の減少 (雄:23%、雌:26%)、白内障が雄:60%、雌:40%に認められた。0.2%投与群では、摂餌量の減少、体重増加の減少 (雄:8%、雌:18%)、レンズ状混濁 (白内障) が雄の 16%に認められた。NOAEL は、雄

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-テトラデカナミン,N,N-ジメチル-,N'-オキシド (3)
	<p>の白内障と両性の体重増加の減少に基づいて、餌中 0.1% (63 mg/kg/day) であり、LOAEL は 0.2% (112 mg/kg/day)。ミリスタミン酸化物は、DDAO との類似性に基づいて、同様の NOAEL 及び LOAEL を有すると予想。</p> <p>【遺伝毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> Ames 試験において、Salmonella typhimurium の TA1535、TA1538、TA98 及び TA100 株で代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。ミリスタミン酸化物は DDAO と類似しており非変異原性が予想。 <p>【発生毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット発生毒性試験 (0、25、100 又は 200 mg/kg/day のジメチル (C12-C16 アルキル)アミン N'-オキシド(ADAO)、27%アミノキシドを妊娠 6~19 日目に強制経口投与) では、親動物に 100 又は 200 mg/kg/day を投与すると、体重増加及び摂餌量の減少に加えて、唾液分泌及び努力呼吸が増加。100 mg/kg/day 群では胎児骨化の遅延が認められた。200 mg/kg/day の用量レベルでは、一匹の児動物の死亡があり、胎児の体重及び生存同腹児の大きさが減少したが、この群では早期吸収が増加。200 mg/kg/day では、骨格骨化の遅延及び胎児体重の減少が認められ、これは母体毒性と関連していた。いずれの用量でも胎児奇形は認められなかった。体重減少に基づく母体 NOAEL は 25 mg/kg/day、母体 LOAEL は 100 mg/kg/day であった。骨格変異の発生率増加に基づく発生 NOAEL は 25 mg/kg/day、発生 LOAEL は 100 mg/kg/day であった。ミリスタミン酸化物は ADAO と構造的に類似しているため、ミリスタミン酸化物は同様の母体及び発生毒性エンドポイントを有すると予想される。 <p>【発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット混餌試験 (0、0.01、0.1 又は 0.2% w/v、100% C12-C16 ジメチルアミンオキシド、2 年間 (雄: 0、4.24、42.3、87.4 mg/kg、雌: 0、5.23、52.6、107 mg/kg 相当) で生存率、化合物関連の平均飼料消費量、臨床化学的及び眼科的所見に有意差はなかった。投与された雄の体重は、試験期間中のいくつかの時点で対照と比較して平均 0.2% 有意に低かった。高用量群の雌では腎臓、心臓、卵巣、脳重量が増加し、雄では平均体重の減少により脳重量が増加した。平均絶対肝重量は雄で統計学的に 0.1% 減少したが、正常な生物学的変動の範囲内であったため、被験物質投与との関連は考えられなかった。C12-C16 ジメチルアミンオキシドの長期投与後、化合物関連の組織病理学的影響はなく、発がん性の証拠もなかった。全身影響の NOAEL は雄で 42.3 mg/kg、雌で 52.6 mg/kg であった。体重減少と臓器重量増加に基づく LOAEL は雄で 87.4 mg/kg、雌で 107 mg/kg であった。ミリスタミン酸化物は、C12-C16 ジメチルアミン酸化物と類似しており、したがって、非発がん性と予想される。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> ADAO に対する発生毒性は母体毒性用量でのみ観察。体重減少に基づく母動物 NOAEL は 25 mg/kg/day、LOAEL は 100 mg/kg/day であった。骨格変異の増加及び体重減少に基づく発生毒性 NOAEL は 25 mg/kg/day、LOAEL は 100 mg/kg/day であった。ADAO との構造的類似性に基づき、ミリスタミン酸化物は同様の発生毒性エンドポイントを有すると予想される。水溶性フィルムの成分としてのミリスタミン酸化物の使用による経口ばく露は、これらのレベルをはるかに下回ると予想される。したがって、現時点では不活性成分として使用された場合に、乳児及び小児に対するミリスタミン酸化物に対する感受性が増加する懸念はない。同様の理由から、リスクを評価するために安全係数分析が使用されておらず、乳幼児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数も不要である。
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> ミリスタミン酸化物は環境中で容易に生分解性であり、農薬製剤中の水溶性フィルムの不活性成分としての使用から懸念されるレベルで飲料水に到達する可能性は低い。 ミリスタミン酸化物は比較的溶解度が低く、製剤中の濃度は約 0.32 mg/L に制限される (特定の製剤には、製剤中の他の化合物の溶解度を増加させる物質が含まれていることに留意)。環境中では 0.32 mg/L の閾値を超えない。蒸気圧は 1.1×10^{-8} と

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-テトラデカナミン,N,N-ジメチル-,N'-オキシド (3)
	<p>低いため、大気中では揮発しないと考えられる。湿った土壌と水からの揮発は、ヘンリー定数が低い ($1.18 \times 10^{-8} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mole}$) ため可能性は低い。</p> <ul style="list-style-type: none"> coco-ジメチレン酸化物の生分解性試験では、汚泥によって 97%が 5 日以内に分解し、活性汚泥 (pH 範囲 7 から 8) によって 99%が 5 日以内に分解し、20 ppm のココ・ジメチレン酸化物混合物の 100%が通気合成下水で 23 時間以内に分解したと報告されている。coco-ジメチレン酸化物と構造的に類似しているミリスタミン酸化物は、土壌においても比較的迅速に生分解されると予想されている。 オクタノール/水分配係数 4.5×10^5 に基づくと、ミリスタミン酸化物は魚や他の水生生物に生物蓄積する可能性がある。しかし、この分子は魚によって代謝される可能性がある。現時点では不確実である。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> 水溶性フィルムは、市販の農薬製品の用途で最も一般的に使用される。ミリスタミン酸化物へのばく露は、食事（飲料水及び食物）を介して起こる可能性があるが、その使用パターン、水への溶解度の低さ、及び環境中での容易な生分解性によって制限される。家庭菜園用殺虫剤製品には水溶性フィルムは一般的に使用されないため、家庭内ばく露（吸入及び経皮）は予想されない。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ミリスタミン酸化物については、農薬製剤中の不活性成分としてのこの化学物質へのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露の全ての経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ミリスタミン酸化物及び他の物質に関して共通の毒性メカニズムを発見しておらず、この物質は他の物質によって生成される毒性代謝物を生成しないようである。ミリスタミン酸化物が他の物質と共通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ミリスタミン酸化物は経口及び経皮経路で吸収され、哺乳類によって速やかに排泄されると予想される。経口及び経皮ばく露による急性毒性も低いと予想される。DDAO を用いた亜慢性経口試験では、NOAEL は 0.1% (63 mg/kg/day)、LOAEL は 0.2% (112 mg/kg/day) であることが、雄の白内障及び雌雄の体重増加の減少に基づいて確認された。実験室試験では、発がん性、変異原性、又はアミノオキシドに対する感受性増加の証拠は認められなかった。DDAO、ADAO、及び C 12-C 16 ジメチルアミノオキシドに対するミリスタミン酸化物の構造的類似性に基づき、ミリスタミン酸化物は同様の亜慢性毒性を有し、非発がん性及び非変異原性であると予想される。ADAO については、100 mg/kg/day で発生毒性が認められ、感受性の増加は認められなかった。酸化ミリスタミンの ADAO との構造的類似性に基づき、酸化ミリスタミンの発生毒性は ADAO と類似すると予想される。ミリスタミン酸化物は栽培作物にのみ適用される農薬製剤中の水溶性フィルムの成分に使用を制限する。水溶性フィルムは、あらかじめ包装された農薬製品の測定単位用量を供給するために使用される。水溶性フィルムは、市販の農薬製品の用途で最も一般的に使用される。ミリスタミン酸化物へのばく露は、食事（飲料水及び食物）を介して起こる可能性があるが、その使用パターン、水への溶解度の低さ、及び環境中での容易な生分解性によって制限される。家庭菜園用殺虫剤製品には水溶性フィルムは一般的に使用されないため、家庭内ばく露（吸入及び経皮）は予想されない。 食事からのばく露及び信頼できる情報がある他の全ての非職業的な情報源を考慮すると、どの集団サブグループにも総ばく露による影響は生じないという合理的な確実性がある。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> アミノオキシドは水生無脊椎動物に対して中程度の毒性を示す。オオミジンコに対する ADAO の急性毒性 96 時間 LC50 は 1.0 mg/L であり、慢性毒性試験では、NOEC は 0.70 mg/L であった。 Proctor&Gamble は TSCA ITC(1983)に以下の未公表データを提出。淡水魚に対する ADAO の急性毒性 96 時間 LC50 は $2.4 \sim 6.4 \text{ mg/L}$ の範囲である。また、海洋無脊椎動物のピンクシュリンプに対する ADAO の急性毒性は 8.2 mg/L である。藻類に対する 5 日間毒性は $1.0 \sim 5.0 \text{ mg/L}$ の範囲である。ファットヘッドミノーの慢性毒性試験では、NOEC は 0.42 mg/L ある。 ミリスタミン酸化物の溶解度はわずか 0.32 mg/L であり、天然水中の化合物濃度は

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-テトラデカナミン,N,N-ジメチル-,N-オキシド (3)
	その閾値を超えることができないという事実、使用パターンからの著しい制限及び環境中での比較的急速な生分解に基づいて、不活性成分としてのミリスタミン酸化物の使用による生態学的リスクの懸念は起こることは予想されない。

図表 2-38 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要（アセトン）

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	アセトン (3)
CAS 番号	67-64-1
(参考) カナダ 現行分類	3
I. 導入	・ (以下で詳細整理)
II. 用途情報	・ 40 CFR 180.910: 制限なし (溶媒/共溶媒)
III. 物理化学 的特性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量: 58.08 ・ 物理状態: 液体 ・ 蒸気圧: 182 mmHg (20℃) ・ 引火点: -9℃ (開放式)、-17℃ (密閉式) ・ 水溶解度: 100% (20℃) ・ ヘンリー定数: 1.87×10^{-5} atm·cm³/mol (25℃) ・ Log Know: 0.24
IV. 有害性評 価	<p>【代謝】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 人体内の臓器や組織にはアセトンが含まれており揮発性が高く水に溶けやすいため、測定可能な量のアセトンがヒトの呼気や尿中に継続的に排泄されている。体内にあるアセトンは脂肪と脂質をエネルギー源として利用する肝臓内で生成される。 ・ 人間がアセトンを自然に生成して処理する能力は、適度な量の蒸気又は液体に外部からばく露した後の比較的低い毒性を大いに説明することができる。アセトンは効率的かつ効果的に代謝され、グルコース、アミノ酸、及び他のより複雑な生化学物質の合成の構成単位として使用される様々な生成物になる。 <p>【毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アセトンの急性毒性は低く、皮膚刺激性や感作性はないが皮膚に対する脱脂剤である。また、眼刺激性物質である。動物におけるアセトン気体への単回ばく露の急性影響は、一般にヒト中毒の場合に見られる CNS 抑制の徴候と類似している。動物における急性アセトン中毒の徴候を誘発するためには、一般に 24,000 mg/m³ を超える濃度が必要である。 ・ アセトンの動物に対する亜慢性毒性で最も注目すべき所見は、肝臓、腎臓重量の増加及び脾臓重量の減少であった。飲水経口試験における NOEL は、1% (雄ラット:900 mg/kg/day、雄マウス:2258 mg/kg/day)、2% (雌マウス:5945 mg/kg/day)、5% (雌ラット:3100 mg/kg/day) であった。 ・ 吸入試験における発生への影響については、胎児体重の統計的に有意な減少及び胎児吸収率の統計的に有意なわずかな増加が非常に高い用量でみられた (マウス:15,665 mg/m³、ラット:26,100 mg/m³)。発生毒性の NOEL は、ラットとマウスの両方で 5220 mg/m³ と決定された。26,110 及び 15,665 mg/m³ で試験したラット及びマウスでは催奇形性は認められなかった。 ・ IRIS (2003) は、長期発がん性試験は限られているため、アセトンに関するがんデータは不十分であると結論付けている。それにもかかわらず、IRIS はさらに、「アセトンは溶媒として工業的に使用されてきた長い歴史がある。現在のところ、アセトンへのばく露とがんリスクの増大との関連を示す疫学研究はない」と述べている。IRIS と SIAR はともに、溶媒ではなくアセトンを試験材料として用いた遺伝毒性試験は一律に陰性であったと報告。SIAR は、アセトンは経皮ばく露による発がん性はないと結論付けた。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 利用可能な情報に基づくと、発生及び生殖への影響を含むヒトの健康影響が懸念されるエンドポイントに対して毒性は低い。発生影響は非常に高い用量でのみみられた。胎児体重の統計的に有意な減少及び胎児吸収率の統計的に有意なわずかな増加が非常に高い用量でみられた。この入手可能な情報に基づくと、アセトンの使用に起因するリスク評価に安全係数分析は使用されていないため、乳児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数は不要である。
V. 環境中運命 ／飲料水の考	・ アセトンは非常に揮発性が高く、蒸気圧は 20℃ で 182 mmHg である。かなりの量のアセトンは水にも存在し、これは高い水溶性と一致し、雨水、海水及び湖水サンプル

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	アセトン (3)
慮	ル中に少量ではあるが検出可能である。アセトンは土壌、生物相又は懸濁物質中にはほとんど存在しないと予想される。アセトンは、28 日間の試験期間内に生物学的酸素要求量が理論的酸素要求量の少なくとも 70%であることを要求する OECD の易生分解性の定義に適合する。アセトンは水中で急速に生分解され、これが環境中の主要な除去過程である。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ アセトンは、屋外の庭、芝生、農作物など、さまざまな農薬製品に使用される。アセトンの高い蒸気圧は、一般集団への主なばく露経路が吸入であることを示す。SIAR では、SCIES と題された EPA モデリングプログラムを使用して、製品の屋内消費者使用の可能性を推定し (21%アセトンを含むスプレー接触接着剤を 45 分間散布)、900 mg/m³の短期ばく露値を予測した。 ・ アセトンの高い揮発性は、食品に残る量を制限し体内に入った残留物は全て代謝される。土壌表面からの揮発に加えて、アセトンは土壌中で容易に生分解することから、農薬使用による地表水への流出は予想されないことが示される。したがって、食品 (作物、肉、魚を含む) 及び飲料水からの懸念される食事ばく露は、農薬製品の不活性成分としてのアセトンの使用による可能性は低い。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・ アセトンのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考慮すると、ヒトばく露の全ての経路 (食料、飲料水、住宅) に関する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・ アセトンは他の物質から生成される毒性代謝物を生成しない。アセトンは他の物質と共通の作用機作を有することを想定しない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ アセトンは全てのばく露経路を通じて毒性が低い。眼刺激性であるが皮膚刺激性ではなく、感作性はない。中枢神経系及び最小限の発生及び催奇形性の影響が生じる可能性はあるが、農薬使用から生じると予想されるよりもはるかに高い用量である。アセトンは遺伝毒性も発がん性もないと考えられている。アセトンは非常に揮発性が高く農薬使用による高い皮膚ばく露は考えにくい。吸入ばく露は懸念される毒性レベル以下であると予想される。アセトンはエネルギー生産過程の一部として人体で自然に生成される。人がアセトンを自然に生成して処理する能力は、適度な量の気体又は液体に外部からばく露した後の比較的低い毒性を大いに説明することができる。アセトンの高い揮発性とその容易な生分解は、食品 (作物、肉、魚を含む) 及び飲料水中の残留の可能性が低いことを示している。 ・ 入手可能な情報を考慮すると、信頼できる情報がある食事ばく露 (作物、肉、魚を含む) 及びその他の全ての非職業ばく露を考慮すると、どの集団のサブグループにも総ばく露による影響は生じないという合理的な確実性がある。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ 魚に対する急性毒性はカワマス LC50=6,070 mg/L からファットヘッドミノーの 15,000 mg/L までの範囲である。 ・ 水生無脊椎動物の最小 LC50=2,100 mg/L であり、最大で 16,700 mg/L である。 ・ 水生植物に対する NOEC=5,400~7,500mg/L の範囲であり、ミジンコに対する慢性 NOEC=1,660 mg/L である。 ・ キジとウズラを用いた試験では、40,000 mg/kg で有害影響はみられなかった。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-39 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要（FD&C Blue No.1 等）

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	FD&C Blue No.1 (3)、FD&C Red No.40 (4B)、FD&C Yellow No.5 (3)
CAS 番号	3844-45-9 (FD&C Blue No.1)、25956-17-6 (FD&C Red No.40)、1934-21-0 (FD&C Yellow No.5)
(参考) カナダ 現行分類	FD&C Blue No.1 (4B)、FD&C Red No.40 (4B)、FD&C Yellow No.5 (4B)
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<p><FD&C Blue No.1></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 40 CFR 180.910 : 農薬製剤の 0.2%以下 (染料) ・ 40 CFR 180.930 : 制限なし (染料、着色剤) <p><FD&C Red No.40></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 40 CFR 180.910 : 農薬製剤の 0.002%を超えない (染料、着色剤) ・ 40 CFR 180.920 : 農薬製剤の 2%を超えない (染料、種子処理専用着色剤) <p><FD&C Yellow No.5></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 40 CFR 180.910 : 制限なし (染料) ・ 40 CFR 180.930 : 制限なし (染料、着色剤) ・ 40 CFR 180.940(b) : 制限なし (乳製品加工設備、食品加工設備及び調理器具に適用される殺菌剤中成分) ・ 40 CFR 180.940(c) : 制限なし (食品加工設備及び調理器具に適用される殺菌剤中成分)
III. 物理化学 的特性	<p><FD&C Blue No.1></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量 : 792.859 ・ 水溶解度 : 1374 mg/L (25℃、推定) ・ 融点 : >250℃ ・ 蒸気圧 : 2.97×10^{-42} mmHg (25℃、推定) ・ ヘンリー定数 : 7.6×10^{-34} atm·m³/mole (25℃、推定) ・ オクタノール/水分配係数 : -0.320 (推定) <p><FD&C Red No.40></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量 : 496.427 ・ 水溶解度 : 2.25×10^5 mg/L (25℃) ・ 融点 : 350℃ ・ 蒸気圧 : 1.25×10^{-23} mmHg (25℃、推定) ・ ヘンリー定数 : 1×10^{-15} atm·m³/mole (25℃) ・ オクタノール/水分配係数 : -0.550 (推定) <p><FD&C Yellow No.5></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量 : 534.368 ・ 水溶解度 : 6-7 (10g/L) (20℃) ・ 融点 : >300℃ ・ 蒸気圧 : 7.43×10^{-22} mmHg (25℃、推定) ・ ヘンリー定数 : 1×10^{-15} atm·m³/mole (25℃、推定) ・ オクタノール/水分配係数 : -10.17 (推定)
IV. 有害性評 価	<ul style="list-style-type: none"> ・ FDA は FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40、FD&C Yellow No.5 は FDA に着色剤としてリストアップし安全であると結論付けて ADI を決定した。JECFA も同様に ADI の推定を行った。 <p>【FDA ADI】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FD&C Blue No.1 : 12.0 mg/kg/day (ラット慢性/発がん性経口毒性試験の NOAEL=1200、UF=100) ・ FD&C Yellow No.5 : 5.0 mg/kg/day (イヌ慢性経口毒性試験の NOAEL=500、UF=100) <p>【JECFA ADI】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FD&C Blue No.1 : 0-12.5 mg/kg/day (ラット慢性/発がん性経口毒性試験の NOAEL=2500、UF=200)

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	FD&C Blue No.1 (3)、FD&C Red No.40 (4B)、FD&C Yellow No.5 (3)
	<ul style="list-style-type: none"> FD&C Red No.40 : 0-7 mg/kg/day (ラット慢性/発がん性経口毒性試験の NOAEL=695、UF=100) FD&C Yellow No.5 : 5.0 mg/kg/day (イヌ慢性経口毒性試験の NOAEL=500、UF=100) <p>【その他の情報】</p> <ul style="list-style-type: none"> いずれの物質も急性経口毒性は低く、皮膚刺激物質又は感作物質ではないと判断された。FD&C Yellow No.5 を用いた 2 件のラット発生毒性試験において、限度用量で投与に関連した母体又は胎児への影響は認められなかったと報告されている。FD&C Red No.40 を用いた 2 件のラット発生試験において、経口試験の限度濃度では投与に関連した母体又は胎児への影響は認められず、経口試験の最高用量 939 mg/kg/day では投与に関連した母体又は胎児への影響は認められなかったと報告されている。 FD&C Blue No.1 の飼料用量が約 1 g/kg/day までのラット 3 世代生殖試験では有害影響は認められなかった。ラットに FD&C Red No.40 を食餌中に投与した場合の生殖への影響に関する報告された NOAEL は 13,900 ppm (695 mg/kg/day) である (次動物の成長抑制に基づく LOAEL は 2595 mg/kg/day)。FDA は「750 mg/kg/day の FD&C Yellow No.5 を三世代にわたってラットに投与した多世代試験では (中略) 生殖への悪影響は認められなかった」と結論付けた (FDA)。 FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 を用いたマウス及びラットの発がん性試験において、発がん性の証拠は認められなかった。これらの物質は、代謝活性化の有無にかかわらず、標準的な Ames 試験では変異原性を示さない。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラットの発生毒性試験では、FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 へのばく露による乳児及び小児への潜在的な感受性の懸念はない。子宮内 FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40、及び FD&C Yellow No.5 へのばく露に対するラット胎児の感受性増加の定量的又は定性的証拠は報告されていない。ラット 2 世代生殖毒性において出生前/出生後のばく露後に感受性が増加したという定量的又は定性的な証拠は報告されていない。リスクの評価に安全係数分析は用いられていない。これらの理由から、追加の 10 倍の安全係数は不要である。 <p>【内分泌かく乱】</p> <ul style="list-style-type: none"> 内分泌かく乱物質スクリーニング検査諮問委員会 (EDSTAC) の勧告に従い、EPA は、プログラムの一部として、エストロゲンホルモン系に加えて、アンドロゲン及び甲状腺ホルモン系を含めるための科学的根拠があると判断した。EPA はまた、プログラムに野生生物への潜在的影響の評価を含めるという EDSTAC の勧告を採択した。農薬については、EPA は FIFRA を使用し、野生生物への影響がヒトに影響を及ぼす可能性があるかどうかを決定するのに役立つ可能性がある限り、FFDCA は野生生物の評価を要求する権限を有する。科学が発展し、資源が許す限り、内分泌かく乱物質スクリーニングプログラム (EDSP) に追加のホルモン系のスクリーニングが追加されるかもしれない。 <p>FDA の EDSP の下で検討されている適切なスクリーニング及び/又は検査プロトコルが開発された場合、FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 は、内分泌かく乱に関連する影響をよりよく特性化するために追加のスクリーニング及び/又は検査を受けることができる。</p>
V. 環境中運命 ／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> (記載なし)
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 へのばく露は、食品、医薬品及び化粧品の着色剤添加物としての既存の使用による可能性が最も高い。不活性成分機能用途区分重量比データは、着色剤が通常 0.1% よりはるかに低い濃度で農薬製品に含まれていることを示している。着色剤の重量分率データと組み合わせた農薬使用率情報を利用すると、FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	FD&C Blue No.1 (3)、FD&C Red No.40 (4B)、FD&C Yellow No.5 (3)
	<p>Yellow No.5 の農薬不活性成分の使用に起因する食事ばく露（食品のみ）の推定値は、食品中のこれらの着色剤の FDA 承認使用に起因するばく露及びこれらの着色剤に対する確立された ADI の両方よりも数桁低い。</p> <ul style="list-style-type: none"> FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 は水溶性であり、移動性であり、容易に生分解しない。土壌や水からの揮発は、環境中の輸送過程ではない可能性が高い。FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 の環境又は処理された飲料水中での発生に関する入手可能なデータはなかった。環境水質基準、飲料水の最大汚染レベル、健康勧告レベルは、EPA はこれらの化合物について確立されていない。これらの物質の不活性成分の使用に起因する飲料水への輸送可能性は存在するが、FQPA 指標 FIRST による不活性成分としてのこれらの物質の使用からの非常に保守的な推定最大飲料水濃度は約 1 ppb であり、これは確立された ADI を数桁下回る飲料水ばく露に換算される。実際の飲料水へのばく露があったとしても、それは有意に低いであろう。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 については、FDA が承認した着色剤及び農薬不活性成分の使用に関連する毒性が低く、ヒトの健康被害に対する懸念が低いことから、すべてのヒトばく露経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 が他の物質と共通の毒性メカニズムを有するかどうかを決定するための利用可能なデータを有していない。EPA が共通の毒性メカニズムに基づく累積リスクアプローチに従っている他の農薬とは異なり、EPA は FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40、FD&C Yellow No.5 及びその他の物質について共通の毒性メカニズムを見出しておらず、FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40、FD&C Yellow No.5 は他の物質によって生成される毒性代謝物を生成しないようである。EPA は、FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 が他の物質と共通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> 食品、医薬品及び化粧品に使用される着色料として、FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 については、特定されたリスク懸念はない。FDA が承認した FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40、FD&C Yellow No.5 の使用によるばく露による有害影響は認められていない。 FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 について、有害影響が認められていない広範な毒性データベース、低毒性、着色剤としての使用に関するリスク懸念がないこと、及び農薬不活性成分としての使用から生じる可能性の高い低ばく露を含むすべての入手可能な情報を考慮して、信頼できる情報がある食事ばく露及びその他のすべての非職業ばく露源を考慮すると、FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 への総ばく露からどの集団サブグループにも影響が生じないという合理的な確実性があると判断された。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> 入手可能な毒性情報、環境中運命及び使用情報を用いて、農薬製剤中の不活性成分としての FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 の使用に関連する潜在的な生態学的リスクを特性化した。FD&C Blue No.1 及び FD&C Yellow No.5 に関する入手可能な水生毒性データから魚及び水生無脊椎動物(ECOTOX)に対する低い急性毒性を示した。他の毒性試験は利用できないが、モデル化の結果は、農薬製剤中の不活性成分としての FD&C Blue No.1、FD&C Red No.40 及び FD&C Yellow No.5 の使用に起因する水生生物及び土壌及び底質生息生物に対する予想される潜在的リスクは低いことを示している(ECOSAR)。

図表 2-40 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要
(ヘキサメチレンテトラミン)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ヘキサメチレンテトラミン (3)
CAS 番号	100-97-0
(参考) カナダ 現行分類	3
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<ul style="list-style-type: none"> 40 CFR 180.910: 柑橘類洗浄溶液の防腐剤として 1%以下 40 CFR 180.920: 制限なし (収穫前に使用する固形農薬製剤の安定剤)
III. 物理化学 的特性	<ul style="list-style-type: none"> 分子量: 140.19 物理状態: 吸湿性、白色結晶性固体 融点: >250°C(M) 密度: 1.331 g/mL(-5°C) 水溶性: 4.49×10^5 mg/L(12°C(M)) Log P: 4.150(E) ヘンリー定数: 1.64×10^{-9} atm·m³/mole(25°C(E)) 蒸気圧: 0.004 mmHg(25°C(M)) 大気中 OH 反応速度定数: 5.09×10^{-10} cm³/molecule·sec(25°C(E)) <p>※: E、M:</p>
IV. 有害性評 価	<p>【代謝及び薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> 酸性条件下で徐々にアンモニア及びホルムアルデヒドに加水分解される HMTA の大部分は 3 時間以内に未変化のまま排泄されたと報告 <p>【急性】</p> <ul style="list-style-type: none"> マウス経口毒性試験で LD50=569 mg/kg の結果。 マウス経口毒性試験 (512 mg/kg) で死亡例がみられ、中程度の毒性が示唆。 ラット経口毒性試験 (10 又は 20 mg/kg) で死亡例なし。 ウサギ刺激性試験 (0.5 ml、0.20%HMTA、24 時間閉塞パッチ) で僅かな刺激性がみられた。 モルモット刺激性試験 (5%水溶液、40%HMTA 混合物) で中程度の刺激性がみられた。 ウサギ眼刺激性試験 (0.1%HMTA) で中程度の眼刺激性がみられた。 モルモットマキシマイゼーション試験 (0.20%HMTA) では皮膚感作性を示さない。 25%HMTA (銀粉 10%、酸化ビスマス 60%、二酸化チタン 5%) を有する化合物 AH26 は強力又は感作性物質と評価。 評価に用いることができる急性皮膚試験又は吸入動物試験はなかった。 <p>【亜慢性】</p> <ul style="list-style-type: none"> マウス混餌毒性試験 (5.0 g/kg/day、10 日間) で影響はみられなかった。 ラット毒性試験 (400 mg/kg/day、90 又は 333 日間) で影響はみられなかった。 ウサギ混餌毒性試験 (525 mg/kg/day、15 週間) で体重増加又は体重減少がみられた。 ウサギ皮膚刺激性試験 (2 mL、0.20%HMTA 水溶液、5 日/週、6 週) で刺激性はみられなかった。 ラット吸入毒性試験 (350 mg/m³、2 時間、3 週間) で体重減少又は体重増加がみられた。 <p>【慢性試験】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット混餌毒性試験 (0.16%HMTA、一生涯) で随意筋活動、体重、寿命、死亡原因及び主要臓器の相対重量に対照区との差は観察されなかった。 マウス経口毒性試験 (1,250 及び 2,500 mg/kg/day、60 週間又は 12,500 mg/kg/day、30 週間) において 12,500 mg/kg/day では、統計学的に有意ではないわずかな増殖率及び生存率の低下を示したが、組織病理学的影響又は腫瘍発生率の増加はみられなかった (NOAEL=12,500 mg/kg/day)。 ラット経口毒性試験 (雄: 1,500~2,000mg/kg/day、雌: 2,000~2,500mg/kg/day、104

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ヘキサメチレンテトラミン (3)
	<p>週 (3 年間観察) 又は 7,250 mg/kg/day、2 週 (2 年間観察)) において 7,250 mg/kg/day では 2 週間後に 50% の死亡がみられたが、他の病態はみられなかった (雄:NOAEL=1,500~2,000mg/kg/day、雌:NOAEL=2,000~2,500mg/kg/day)。</p> <p>【遺伝毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 限られた数の遺伝毒性試験のみが得られ結果は矛盾した。Ames 試験では、<i>Salmonella typhimurium</i> 株 TA100 の過剰濃度で矛盾する結果が認められた。HMTA は雄マウスにおいて優性致死変異を誘発せず、マウスリンパ腫細胞に対しては細胞毒性を示した。しかし、HeLa 細胞における染色体異常に関する情報は限られていた。(詳細略) <p>【生殖発生毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット混餌毒性試験 (400、800、1,600 mg/kg/day、2 年間) で成長、生存、生殖又は児動物の生存には影響はなく、どの用量でも病理学的変化はなかった (NOAEL=1600 mg/kg/day)。フォローアップ試験では交配の 2 週間前に 1% HMTA を飲水投与したラットの受胎能に妊娠期から授乳期まで影響はなく出生児に奇形はなかった。また、出生から 20 週齢まで 1%HMTA を飲水投与した。投与期間中、対照群と比較して投与児動物の体重は有意に低かったが、20 週時の体重差はみられなかった。体重減少は、児動物が飲料水の嗜好性の低下に適応したためと考えられる。一時的な体重減少に基づいて EPA は成体ラットの雄:NOAEL=約 1,500~2,000 mg/kg/day、雌:2,000~2,500mg/kg/day と評価。これらの値は児動物における LOAEL であった。 ラット生殖発生毒性試験では、1,500 mg/kg/day ままで影響はみられなかった。 ラットよりもイヌの方が HMTA に対する感受性が高いことが示唆 (以下詳細)。 ラット児動物混餌毒性試験 (1,250 mg/kg/day、22 ヶ月) では、摂餌量、成長、重量、同腹児数、毎月の血液化学検査、細胞総数及び細胞分画数、又は定期的な尿検査で影響はみられなかった。しかし、イヌ混餌毒性試験 (1,250~1,875 mg/kg/day) では同腹児動物の 67% が死産児動物と共食いし、5 匹の児動物が奇形で生まれる結果が得られた。 JECFA 報告書の情報からは、イヌにストレスを与えた可能性のある実験室の状況や発達への影響 (死産、共食い、奇形) についての考察は得られなかった。 イヌ混餌毒性試験 (交配後 4~56 日目まで、交配雌に 15 又は 31 mg/kg/day) では着床、妊娠の維持及び期間、又は同腹児数に影響はみられなかった。31 mg/kg/day では死産数がわずかに増加、また出生後から離乳までの生存率が低下。両用量で、出生時体重及び出生後成長はわずかに減少した。出生時又は離乳時のいずれの児動物にも肉眼的異常は観察されずイヌの死産児動物には骨格又は組織の奇形はみられなかった。 2 つの犬の試験は結果が一致しておらず、異なる犬種で試験用量は 2 桁異なる。 いずれの試験においても、矛盾を理解するための試験の詳細は示されなかった。しかし、2 つのラット試験の結果は一致しているため。評価にはラット試験のみが考慮する。 <p>【発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> マウス経口試験 (0.5、1、5%HMTA、30~60 週間) では腫瘍の発生率及び重症度の増加を示さなかった。 ラット経口試験 (0.1% HMTA 又は飲料水中の 0.2% 亜硝酸ナトリウムと共に 0.1% HMTA を週 5 日、50 週間) では生存に有意差はなく、HMTA 単独又は亜硝酸ナトリウムとの併用により腫瘍は誘発されなかった。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラットの経口生殖発生毒性試験では児動物の体重が一時的に減少したことを除き、その他の母体毒性や発生毒性はみられず、児動物の一時的な体重減少は HMTA 処理飲料水の嗜好性の低下による調整期間に起因する。 2 つの犬の試験結果は一致せず、試験では 2 種類の犬が使用され試験での投与量は 2 桁の差があったが影響は用量レベル間で一致しなかった。 いずれの試験においても、矛盾を理解するための試験の詳細は示されなかった。しかし、2 つのラット試験の結果は一致しているため、この評価にはラット試験のみが

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ヘキサメチレンテトラミン (3)
	<p>考慮されている。</p> <p>現時点では、農薬製剤の不活性成分として使用された場合、HMTA に対する乳児及び小児の感受性が増加する懸念はない。同様の理由から、リスクを評価するために安全係数分析が使用されておらず、したがって、乳幼児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数も不要である。</p>
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> 「メテナミン(Methenamine's)の製造及びアンモニア又はホルムアルデヒド供与体としての使用は、様々な廃棄物の流れを通じて環境に排出される可能性がある。大気中に排出された場合、蒸気圧 $4.0 \times 10^3 \text{ mmHg}$ (25°C) のメテナミンは気体としてのみ存在するが、その高い水溶性のため、残留物は降雨時に容易に除去される。気相メテナミンは光化学的に生成したヒドロキシルラジカルとの大気反応で分解される。大気中での反応半減期は 15 分と推定される。土壌に排出された場合、メテナミンは高い移動性 (Koc=55) を有することが予想される。 ヘンリー定数 $1.6 \times 10^9 \text{ atm} \cdot \text{m}^3 / \text{mol}$ より、湿った土壌表面及び水からの揮発は重要ではないと予想される。土壌によっては加水分解が重要な場合がある。メテナミンは pH=3 又は 7 の水中で加水分解するが、いずれの場合も半減期は 1 日強である。水中に排出された場合、メテナミンは推定 Koc に基づいて水中の懸濁物質及び底質に吸着しないと予想される。推定 BCF=0.40 は、水生生物における生物濃縮の可能性が低いことを示唆している。半連続活性汚泥系では、メテナミンの除去率は 5 日後の 1.1%から 50 日後の 52.5%までの範囲であった。メテナミンのホルムアルデヒドとアンモニアへの酸加水分解とそれに続くこれら二つの化合物の生分解によると考えられた。活性汚泥接種物を用いて 28 日後に 70 から 87%の除去が観察された。下水種子を用いた 5 日間の BOD 試験では、メテナミンは理論的 BOD の 2.02%に達した。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> HMTA は、化粧品 (HMTA 1%未満)、医薬品、薪、キャンプファイヤーやグリルで使用される練炭などの消費者製品に使用されている。また、HMTA は食品包装用の接着剤や板紙の間接食品添加物として安全に使用されてきた歴史がある。 HMTA の揮発性を含む物理化学的性状を考慮すると、HMTA の不活性成分の使用からは、懸念される食事及び飲料水へのばく露は予想されない。家庭菜園での使用を含め、家庭用農薬製品での HMTA の使用により、皮膚及び吸入ばく露の可能性はある。しかし、化学物質へのばく露は、製品の屋外使用と HMTA の揮発性の性質によって制限される。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> HMTA に関しては、ヒトばく露 (食品、飲料水、住宅) の全経路に関する定性的評価が、HMTA へのばく露に関連するヒトの健康上の懸念に適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> HMTA は他の物質から生成される毒性代謝物を生成しない。HTMA は他の物質と共通の作用機作を有することを想定しない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> HMTA には中等度の急性経口毒性があり、皮膚にはわずかに刺激性があり、眼には軽度の刺激性がある。HMTA は高濃度で強力な感作性を示す可能性がある。亜慢性経口及び吸入毒性試験では、中等度用量で体重減少又は体重増加の減少が認められた。慢性経口毒性試験では、高用量で成長速度の低下が認められた。生殖発生毒性試験では、高用量での影響は認められなかった。HMTA は試験では非発がん性であったが、遺伝毒性試験とは相反する結果であった。 HMTA の揮発性を含む物理化学的性状を考慮すると、HMTA の不活性成分の使用からは懸念される食事及び飲料水へのばく露は予想されない。家庭菜園での使用を含めて、居住及び使用農薬製品での HTMA の使用により皮膚及び吸入ばく露の可能性はある。しかし、化学物質へのばく露は製品の屋外使用と HTMA の揮発性の性質によって制限される。 HTMA に関する入手可能な全ての情報を考慮すると、食事によるばく露 (作物、肉、魚を含む) 及び信頼できる情報がある全てのその他非職業性ばく露を考慮する場合、どの集団のサブグループにも総ばく露量による影響は生じないという合理的な確実性がある。
X. 生態毒性及び生態リスク	<ul style="list-style-type: none"> HMTA については、EPA の EcotoxotDatabase では魚類の 96 時間 LC50 は 10,000 ~66,900 mg/L であった。ミジンコの 24 時間 EC50 は約 44,000 mg/L であり、48

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ヘキサメチレンテトラミン (3)
特性化	<p>時間 EC50 は約 36,000mg/L であった。Nitocra spiniepes(甲殻類綱かいあし類亜綱 Harpacticoidea 目)の 96 時間 EC50 は 92,500 mg/L であった。</p> <p>・ これらの急性毒性値に基づくと、HMTA は水生種に対して実質的に無毒であり、ラット及びマウス（陸生動物の代表）の実験室毒性試験に基づくと、陸生種に対して中程度の毒性である。HMTA は土壌から地下水に迅速に浸出し、非生物的に分解し、環境中で生分解すると予想されるため、適用率が 1 エーカー当たり 10 ポンドを超えない限り、懸念レベルを超える濃度で陸生種が利用するとは予想されない。水生生物に対するリスクは、適用が 1 エーカー当たり 100 ポンドを超えない限り、低いと考えられる。また、動物への生物蓄積も予想されていない。これらの理由から、非標的陸生種及び水生種に対する生態学的懸念は、HMTA を不活性成分として使用する製剤からは考えられない。</p>

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-41 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要（1-オクタノール等）

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-オクタノール (3)、1-デカノール (4B)
CAS 番号	111-87-5 (1-オクタノール)、112-30-1 (1-デカノール)
(参考) カナダ 現行分類	1-オクタノール (3)、1-デカノール (4B)
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	・ 40 CFR 180.920: 両物質制限なし (溶媒/共溶媒 (1-オクタノール)、染料 (1-デカノール))
III. 物理化学 的特性	<p>【1-オクタノール】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量: 130.23 ・ 物理状態: 液体 ・ 融点: -17~16°C ・ 沸点: -42.1°C ・ 水溶性: 不溶性 ・ 相対密度: 0.827 (水=1) ・ 相対気体密度: 4.5 (空気=1) ・ 蒸気圧: 0.0794 mmHg(25°C) ・ オクタノール/水分配係数: 3.0 ・ ヘンリー定数: 2.45×10^{-5} atm m³/mole <p>【1-デカノール】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量: 158.29 ・ 物理状態: 適度な粘性 ・ 融点: 6.4°C ・ 沸点: 232.9°C ・ 水溶性: 不溶性 ・ 相対密度: 0.8297 (水=1) ・ 相対気体密度: 5.5 (空気=1) ・ 蒸気圧: 0.0851 mmHg(25°C) ・ オクタノール/水分配係数: 4.57 ・ ヘンリー定数: 3.2×10^{-5} atm m³/mole
IV. 有害性評 価	<p>【急性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ n-オクタノール、n-デカノールについて、ラット経口試験で LD50=4,135、9,800 mg/kg と報告。 ・ ウサギ経皮試験ではそれぞれ>5,000、3,560 mg/kg と報告。 ・ n-オクタノール、n-デカノールウサギの皮膚刺激性はそれぞれ僅か、刺激性ありとなり、ウサギの眼刺激性はいずれも刺激性ありと報告。 <p>【亜慢性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ マウス経口投与試験 (1ヶ月、180 mg/kg/day) では影響はみられなかった。 ・ ラット亜慢性経皮試験 (43%の n-オクタノール、57%の n-デカノールを含む脂肪性アルコール混合物、0、100、300 又は 1,000 mg/kg、週 5 日、13 週間) において皮膚に塗布した結果、主な有害臨床徴候は、適用部位における重度の刺激であった。体重は中用量群と高用量群で減少した。肉眼的剖検所見は主に皮膚の重度の刺激に関連していた。副腎重量は中用量及び高用量群で統計学的に増加したが、臓器重量の増加を伴う病理組織学的所見は認められなかった。対照群と比較して、投与群では赤血球数及びヘマトクリットの減少、白血球数及び血小板数の増加、リンパ球数の減少が認められた。アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の増加及びグルコースの減少が投与動物で認められた。皮膚刺激に対する NOEL はない。皮膚刺激性の LOEL は重度の刺激性に基づいて 100 mg/kg、全身毒性の NOEL は 100 mg/kg である。血液学的、臨床化学的及び臓器重量変化に基づく全身毒性の LOEL は 300 mg/kg である。 <p>【神経毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ n-オクタノール、n-デカノールいずれも神経毒性データは確認されなかった。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-オクタノール (3)、1-デカノール (4B)
	<p>【変異原性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 41%のn-オクチルアルコールと55%のn-デシルアルコールを含む脂肪アルコール混合物を用いて行った試験では、変異原性の証拠は示されなかった。<i>in vivo</i>哺乳類細胞遺伝学的小核試験では、500、1,000、2,000 mg/kg/day を1日3回強制経口投与した。24時間後又は48時間後に採取した雌雄マウスの骨髓細胞における小核誘導は陰性であった。変異原性試験では、<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、TA98及びTA100についてS9活性化の有無にかかわらず、1.5～500 µg/plateの範囲の6用量において変異原性は陰性であった。2つのマウスリンフォーマ試験で脂肪アルコール混合物を活性化の有無で試験を行った結果変異原性は確認されなかった。 <p>【発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> n-オクタノール、n-デカノールいずれも適切な発がん性データは確認されなかった。 <p>【生殖毒性及び発生毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット経口毒性試験（脂肪性アルコール（41% n-オクタノール及び55% n-デカノール）混合物、0、125、375、1,000 mg/kg/day、妊娠6～16日）において母体毒性は1,000 mg/kg/dayで観察され母動物における流産の発生率が増加したいずれの用量群でも、体重及び体重増加に対する化合物関連の影響は認められなかった。また、化合物関連の剖検所見は認められなかった。母動物NOELは375 mg/kg/day、LOELは1,000 mg/kg/day、発生毒性は認められなかったため発生毒性NOELは1,000 mg/kg/dayとさせた。 ラット吸入ばく露試験（最大蒸気濃度：n-オクタノール65 ppm又は350 mg/m³又はn-デカノール15 ppm又は100 mg/m³、妊娠1～19日、1日7時間ばく露、母動物を妊娠20日目に屠殺）において、胎児を摘出し、体重を測り、性別を決定し、外奇形を調べた。炭素鎖が4より長いアルコールでは、母体毒性を生じる濃度で蒸気を発生させることができないことを観察した。発生毒性も認められなかった。 <p>【代謝及び薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> 直鎖脂肪族非肝臓アルコールは消化管を通じて吸収される。n-オクタノール、n-デカノールはそれぞれに対応するアルデヒドに酸化される、その後速やかに酸に酸化される。この代謝は脂肪酸及びトリカルボン酸経路を介して行われる。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> n-オクタノール及びn-デカノールを含む直鎖脂肪族アルコールは低い急性毒性を示す。不活性成分としてのn-オクタノール及びn-デカノールの使用で予想されるばく露レベルでは発生及び生殖毒性は予想されず小児が成体よりも感受性が高いことはないと思われ。経口投与による発生毒性試験では、母体毒性は試験された最高用量の1,000 mg/kg/dayでのみ認められた。発生毒性はどの用量レベルでも観察されなかった。 この情報に基づくと、現時点では、不活性成分として使用された場合、n-オクタノール及びn-デカノールに対する乳児及び小児の感受性が増加する懸念はない。同様の理由から、n-オクタノール及びn-デカノールの使用に起因するリスクを評価するための安全係数分析は使用されていない。したがって、乳児や小児を保護するための追加の10倍の安全係数は不要である。
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> グループとしては、n-オクタノールを含むC6-C8アルコールは水溶性であり、陸上及び水中環境で移動し、主に水相とともに地表及び地下水に移動する。土壌（蒸気圧0.0794 mmHg（25℃））及び水（ヘンリー定数2.45×10^{-5} atm・m³/mole）からの揮発性及び微生物分解は、適用又は放出後の地表水及び地下水への移動を制限し、生分解が環境散逸の主要経路であると予想される。予想される散逸半減期は、河川では1.0～1.5日、湖では15～20日である。これらのデータは、n-オクタノールが環境中に残留しないことを示唆。 n-デカノールを含むC10-C12化合物は、わずかに水溶性で、陸上及び水生環境で移動し、主に底質/土壌相とともに表面水に移動する。土壌（蒸気圧0.00851 mmHg（25℃））及び水（ヘンリー定数3.2×10^{-5} atm・m³/mole）から揮発性及び微生物分解により、地表への輸送を制限すると予想される。生物分解が環境散逸の主な経路

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-オクタノール (3)、1-デカノール (4B)
	であり、使用又は排出後に地表又は地下水への移動を制限する。予想される散逸半減期は、河川では 1.0～1.5 日、湖では 15～20 日である。これらのデータは、n-デカノールが環境中に残留しないことを示唆。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> n-オクタノールと n-デカノールの両方の使用パターンからのばく露は、これらのアルコールが適用された作物の消費を介した経口経路と飲料水を介したばく露に限定される可能性が高い。また、これら 2 つのアルコールの使用パターンから、住宅ばく露は予想されない。 <p><食品></p> <ul style="list-style-type: none"> 不活性成分としての n-オクタノールと n-デカノールの適用による食品中の残留は低いと予想される。両アルコールは栽培作物にのみ使用され、残留物は収穫前に散逸又は分解すると予想。 n-オクタノールと n-デカノールは食品中に自然に存在するが、必ずしも有意なレベルではない。 n-オクタノールは、緑茶、グレープフルーツ、カリフォルニアオレンジ、スマイレの葉、ディル、ビターオレンジの精油で報告されている。食品中としては、フライドベーコン、ローストフィルバート、ネクタリン、リンゴジュース、ビューフォートチーズ、キャッサバ製品に確認されている。また、ノンアルコール飲料 (2.9 ppm)、アイスクリーム (0.91 ppm)、キャンディ (2.8 ppm)、焼き菓子 (3.0 ppm)、ゼラチン・プリン (1.5 ppm)、とチューインガム (16～57 ppm) で定量。 n-デカノールは、アンブレット種子、アーモンドの花、柑橘類の油及び発酵飲料の精油で報告。食品として紅玉りんごの果汁中に確認されている。更に非アルコール飲料 (2.1 ppm)、アイスクリーム (4.6 ppm)、キャンディ (5.2 ppm)、焼き菓子 (5.2 ppm)、とチューインガム (3.0 ppm) で定量 <p><飲料水></p> <ul style="list-style-type: none"> n-オクタノールと n-デカノールは土壌及び水中で容易に生分解され、環境中に残留しないため、飲料水へのばく露は低いと予想。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> n-オクタノールと n-デカノールについては、不活性成分としての n-オクタノールと n-デカノールへのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露の全ての経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> n-オクタノールと n-デカノール及びその他の物質に関して共通の毒性メカニズムを発見しておらず、n-オクタノールと n-デカノールは他の物質によって生成される毒性代謝物を生成しないようである。n-オクタノールと n-デカノールが他の物質と共通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> n-オクタノールと n-デカノールに関する全ての入手可能な情報を考慮して、信頼できる情報がある食事（食料及び飲料水）ばく露及び他の全ての非職業ばく露源を考慮した場合、不活性成分として使用される場合、n-オクタノールと n-デカノールへの総ばく露がいかなる集団サブグループにも影響をもたらさないという合理的な確実性があると判断した。n-オクタノールと n-デカノールの不活性使用による全体的なばく露は、有害作用を生じるいかなる用量レベル以下のヒトばく露をもたらすと予想される。これは、利用可能な動物毒性試験及び n-オクタノールと n-デカノールの使用パターンに基づいている。 n-オクタノールと n-デカノールの全体的な毒性は低い。n-オクタノールの経口及び経皮急性毒性は毒性カテゴリー III であり、n-デカノールの経口毒性はカテゴリー IV、経皮毒性はカテゴリー III である。n-オクタノールの経口亜慢性毒性試験では影響は認められなかった。n-オクタノールと n-デカノールの混合物を用いて実施された経口発生試験では、1,000 mg/kg/day の高用量で母体への影響が示された。発生への影響は認められなかった。最後に混合物を用いた変異原性試験では、全て陰性であった。 n-オクタノールと n-デカノールへのばく露は、動物実験で何らかの影響が認められた濃度よりもはるかに低い濃度で起こると予想される。人は n-オクタノールと n-デカノールに自然にばく露されており、これらは多くの食品中で検出されている。WHO は、n-オクタノールと n-デカノールの香料としての使用を承認している。FDA

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1-オクタノール (3)、1-デカノール (4B)
	は直接の食品添加物として承認している。最後に、n-オクタノールと n-デカノールの環境中運命特性のために、飲料水に懸念される濃度が生じるとは考えていない。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> EFED は、生態毒性の推定値に基づいて、n-オクタノールと n-デカノールの急性毒性は中等度からわずかに毒性があることを示した。淡水魚の場合、n-オクタノールの予測 LC50 は 17 mg/L である。Ecotox データベースの測定データは、同程度の LC50 を示した (ニジマス 17 mg/L、メダカ 16~24 mg/L、キリフィッシュ 12~23 mg/L、コイ 16~20 mg/L)。海水魚 LC50 は約 5.7 mg/L と推定。淡水無脊椎動物の推定 LC50 は 19 mg/L であるが、24 時間試験で測定された毒性は 47 mg/L であった。オオミジンコを用いた生殖試験では、7 日間 NOEC は 1 mg/L であった。と予測された。塩水無脊椎動物の推定 LC50 は 2.7 mg/L であり、ブラインシュリンプを用いた測定データの LC50 は 58 mg/L であった。藻類の推定 LC50 は 12.4 mg/L であった。哺乳類のデータのみに基づく、n-オクタノールは実質的に毒性がないと考えられる。 n-デカノールの淡水魚の推定 LC50 は 2.4 mg/L であり、Ecotox データベースにある測定データの LC50 は同程度 (ニジマス 5.6~6.5 mg/L、ファットヘッドミノ 2.4 mg/L、ブルーギル 5~10 mg/L、コイ 0.6 mg/L)。海水魚の推定 LC50 は 1.3 mg/L である。淡水無脊椎動物の推定 LC50 は 2.9 mg/L であり、測定された影響濃度は 16 mg/L であった (オオミジンコの単一の試験。オオミジンコの行動変化に関する EC 50 は 11 mg/L、塩水無脊椎動物の推定 LC50 は 1.3 mg/L、藻類の推定 LC50 は 2.0 mg/L)。 マガモ及びボブホワイトウズラを 8 日間にわたり n-デカノールにばく露した。マガモの 8 日 LD50 は >4,640 mg/kg であり、LC50 は >10,999 ppm であった。ボブホワイトウズラ LC50 も同様に >10,000 ppm であった。n-デカノールは鳥類に対して実質的に無毒であると分類され、入手可能な哺乳類のデータに基づく、同様に実質的に無毒である。 入手可能な運命及び生態毒性情報を考慮し、簡略化された Tier I ばく露評価を用いると、n-オクタノールの適用率は、最も感受性の高い種 (海水魚) の絶滅危惧種 LOC (懸念レベル) を超えるためには 6 lbs/A を超える必要がある。使用量が 12 lbs/A を超えた場合、最も感受性の高い淡水種の絶滅危惧種の LOC を超えるであろう。n-デカノールは、利用可能な運命情報と簡易な Tier I ばく露評価に基づいて、使用量が 1 lb/A (コイ) を超えた場合、最も感受性の高い種の絶滅危惧種の LOC を超えるであろう。しかし、ばく露モデルは水系の劣化、揮発を考慮しておらず、野外での半減期は 7 日間と仮定していることに注意することが必要。どちらのアルコールも、モデルで使用されている 7 日の値 (半減期がわずか 1~2 日であることを示すデータもある) よりもはるかに速く分解することが知られている。

図表 2-42 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要
(ブチル化ヒドロキシアニソール等)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA) (3)、フェノール、2、6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-メチル-(BHT) (3)
CAS 番号	25013-16-5 (ブチル化ヒドロキシアニソール)、128-37-0 (フェノール、2、6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-メチル-)
(参考) カナダ 現行分類	BHA (4B)、BHT (3)
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<ul style="list-style-type: none"> 40 CFR 180.910 及び 930 : 制限なし (酸化防止剤) (BHA) 40 CFR 180.910 及び 930 : 制限なし (酸化防止剤) (BHT)
III. 物理化学 的特性	<p>【BHA】</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子量 : 180.25 物理状態 : 白色又は僅かに黄色の蠟様固形物 融点 : 51℃ 水溶性 : 213 mg/L (25℃) 蒸気圧 : 2.48×10^{-3} mmHg(25℃) ヘンリー定数 : 1.17×10^{-6} atm m³/mole (25℃、推定) オクタノール/水分配係数 : 3.5 (推定) <p>【BHT】</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子量 : 220.354 物理状態 : 室温で無色個体 融点 : 71℃ 水溶性 : 0.6 mg/L (25℃) 蒸気圧 : 0.00516 mmHg(25℃) ヘンリー定数 : 4.12×10^{-6} atm m³/mole (25℃、推定) オクタノール/水分配係数 : 5.1 (推定)
IV. 有害性評 価	<p>【代謝及び薬物動態】</p> <p><BHA></p> <ul style="list-style-type: none"> 動物実験では、BHA は消化管から吸収され、BHA グルクロニド及びエーテル硫酸に代謝され、尿及び糞便中に排泄されることが確認されている。 ラット単回経口投与 (BHA 0.4 g/kg) では投与後 5 日間の BHA グルクロニド及びエーテル硫酸塩では尿中排泄量は、それぞれ用量の 61~82 及び 11~16%であった。投与量の 5%はそのまま排泄された。 雄ラット試験 (BHA87~96%) では投与後 48 時間以内に尿、糞又は呼吸によって排泄された。3-BHA 標識メトキシをラットに強制経口投与した別の試験では、48 時間後に 41%が尿中に、53%が糞中に認められた。 <p><BHT (OECD SIDS)></p> <ul style="list-style-type: none"> BHT は消化管から容易に吸収され、無傷の皮膚からわずかに吸収される。次いで代謝され、主に尿中に排泄され、程度は低いが糞中に排泄される。BHT を含む飼料の長期給餌試験では、化合物は特に脂肪組織に蓄積し、肝臓では低レベルであった。投与中止時の消失半減期は両臓器とも 7~10 日であった。ラットでは、特に代謝物である BHT 酸とそのグルクロニドに対して、腸肝循環が起こる。ラット単回経口投与量の 80~90%が 4 日以内に尿中に検出され、ほとんどが 24 時間以内に検出された。ウサギは 4 日以内に約 54%を排泄した。 <p>【急性毒性】</p> <p><BHA></p> <ul style="list-style-type: none"> 経口 LD50 値は、ラットで 2.0~>5.0 g/kg、マウスで 1.1~2.0 g/kg であった。 <p><BHT></p> <ul style="list-style-type: none"> ラット急性毒性試験では、アラビカム 10% w/v 中の水性分散液として 2390 mg/kg まで投与したが影響は認められなかった。 <p>【亜慢性/慢性】</p> <p><BHA></p>

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA) (3)、フェノール、2、6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-メチル-(BHT) (3)
	<ul style="list-style-type: none"> ラット混餌試験 (0、0.125、0.25、0.5、1.0、2.0%、104 週間) では、0.5%以上で体重増加が抑制された。しかし、前胃上皮以外の部位には有意な病変は認められず、>0.5%群において有意な損傷のみが認められた。反復投与毒性試験におけるラット及びマウスの前胃における影響については、ADI を確立するにあたり、JECFA は動物を用いた数多くの反復投与試験を評価し、ラットにおいて毒性学的影響を引き起こさないレベルを混餌中で 0.1%と決定 (50.0 mg/kg/day) した。 <p><BHT></p> <ul style="list-style-type: none"> SIDS では「BHT への長期ばく露は、肺、肝臓、腎臓、及び甲状腺の機能的及び組織学的変化をもたらすことがある。より高い亜急性及び亜慢性用量の BHT は、重度の肺損傷又は大量出血のいずれかにより、マウス又はラットの死亡を引き起こす可能性がある。慢性経口ばく露の場合、肝臓と甲状腺が主な標的である。25 mg BHT/kg/day を超える用量では、甲状腺機能亢進症、肝臓の肥大、及びいくつかの肝臓酵素の誘導が生じた。」と結論付けた。 ラット経口毒性試験 (0、25、250、500 mg/kg/day、7 及び 28 日間) では NOAEL は 25 mg/kg/day と考えられたが、7 及び 28 日の両方で 250 mg/kg/day のグリコーゲン蓄積が認められたことから、細胞損傷の証拠はわずかであった。 雄ラット混餌毒性試験 (100、300、1000、3000、6000 ppm) では NOAEL は、最高用量群で体重増加が減少し、6000 ppm 投与群で肝臓重量が増加したため、1000 ppm と決定された。 <p>【皮膚刺激性/眼刺激性】</p> <p><BHA></p> <ul style="list-style-type: none"> アイメイク製剤のウサギにおける急性経皮試験では、LD50>2 g/kg となった。 0.1~0.2%BHA を含む化粧品品のウサギに対する皮膚刺激性試験では、軽度から中等度の皮膚刺激性が示された。きれいな形の BHA を用いた皮膚試験の利用可能な報告はなかった。0.1% BHA を含有する入浴剤を用いて実施した 2 回のモルモット浸漬試験の結果は、軽度及び中等度の皮膚刺激性を示し、全身毒性は示さなかった。 ウサギ眼刺激性試験 (0.2% BHA 含有化粧品) では最小限又は軽度であった。3 番目の試験では、0.1% BHA を含有するアイメイク製品をウサギの眼に単回塗布した。全投与眼は結膜発赤、浮腫、角膜炎、虹彩炎は陰性であった。 <p><BHT></p> <ul style="list-style-type: none"> アラビカム 10% w/v 中の水性分散液として BHT を単回経皮投与したラットの試験で、LD50>2000 mg/kg が報告。BHT は 24 時間半閉塞適用後のウサギの無傷及び擦過皮膚にわずかに刺激性であった。OECD の SIDS 文書は、利用可能な関連実験データはないと述べているが、限られたモルモット研究では感作性の可能性は示されていないと述べている。 ウサギのドレイズ試験では、BHT は眼に対してわずかに刺激性であり、症状は 72 時間後に完全に回復した。 <p>【変異原性】</p> <p><BHA></p> <ul style="list-style-type: none"> IARC は、BHA はネズミチフス菌、ショウジョウバエ又は <i>in vitro</i> のチャイニーズハムスター細胞に対して変異原性を示さず、D.メラノガスター又は培養チャイニーズハムスター細胞において染色体影響を引き起こさないことを決定した。<i>in vivo</i> 試験において、BHA は S チフス菌を用いて陰性であった。 <p><BHT></p> <ul style="list-style-type: none"> 細菌及び哺乳類試験系の両方で、BHT は突然変異を引き起こす可能性を示さなかった。明らかな染色体異常誘発活性も示さなかった <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験で染色体異常誘発活性も示さなかった。 <p>【発がん性】</p> <p><BHA></p> <ul style="list-style-type: none"> 雌雄マウスのグループに、0、0.1、10.0 mg の BHA を 0.2 mL のアセトン中で週 1 回、剃毛した皮膚に生涯局所塗布した。組織学的に検査し皮膚腫瘍は観察されなかった。 CIR は「ラット (最大 0.12% (21~22 カ月) 又は最大 0.1% (2 年間)) 及びイヌ (最

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA) (3)、フェノール、2、6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-メチル-(BHT) (3)
	<p>大 250 mg/kg/day を 15 ヶ月間、又は最大 0.3% を 1 年間) に BHA を混餌投与しても発がん性は認められなかった。」とした。BHA は、多くの混餌試験において、げっ歯類の前胃の過形成、乳頭腫及び癌を生じることが示されている。これらの影響をさらに評価するために、前胃のない動物を対象としたものを含め、多くの研究が実施されている。IARC は、「BHA は 3 種のげっ歯類において前胃の扁平上皮腫瘍のみを誘導した。高濃度では、BHA が前胃腫瘍を産生する作用機序は、前胃における長い通過時間の間のフリーラジカルの純産生を含み、細胞毒性とその後の過形成をもたらす可能性がある。BHA を長期投与すると、この過形成が持続し、前胃に特異的な腫瘍促進作用をもたらす」と結論付けた。</p> <p><BHT></p> <ul style="list-style-type: none"> 「いくつかのレビュー (例:IARC 1986、WHO 1996) では、実験動物に対する BHT の発がん性に関する限られた証拠が見出され、これはマウス及びラットを用いたいくつかの経口試験に基づいている。ばく露動物と対照動物の間で腫瘍発生率に差が見られなかったか、又は一貫性がなかった、すなわち低用量での発生率の増加が認められたが、高用量では認められなかった。最近の研究のうち、2 件の報告は、マウス(稲井他 1988)及びラット(Olsen ら 1986)における肝細胞腫瘍の発生率の増加を示している。これらの結果を受けて、ラットを用いた他の 3 件の試験(価格 1994;Williams ら 1990a によるもの)が実施されたが、これらの結果を検証することはできなかった。」。 SIDS では「BHT は遺伝毒性発がん物質ではない。ラットを用いた 1 件の長期試験で観察された発がん作用は、おそらく肝臓酵素の持続的な誘導及び/又はコリンの欠乏をもたらす特異的な試験条件によって引き起こされた。しかし、BHT の高用量及び慢性影響用量によって引き起こされる肝毒性作用は、非遺伝毒性発がん物質の可能性のある機序として知られている持続的な細胞増殖をもたらす可能性を完全には否定できない。加えて、BHT は、適用系に応じて、比較的高用量で抗発がん活性又は腫瘍促進活性のいずれかを発揮する可能性がある。BHT の発がん性及び腫瘍プロモーター作用の可能性については、Olsen らによるとシナリオとして子宮内で開始した慢性 BHT ばく露に関する試験の 100 mg/kg/day 群では肝癌の増加は認められなかったが、肝腺腫のわずかな増加が認められた。本試験の NOEL : 25 mg/kg/day により、閾値レベル 100 mg/kg/day を仮定することができる。ラット及びマウスを用いた発がん性試験からは、全体的な NOAEL を直接導くことはできない。」と結論付けた。 <p>【生殖発生毒性】</p> <p><BHA></p> <ul style="list-style-type: none"> 妊娠ウサギ経口毒性試験 (50、200、400 mg/kg/day、妊娠 7~18 日目) ではいかなる催奇形性も誘発しなかった。28 日目に胎児を摘出し、検査した。黄体数、着床数、胎児の生死、肉眼的奇形、骨格及び内部奇形、胎児の体重には投与による影響は認められなかった。また、投与期間中に副作用の徴候を示した母動物はいなかった。母体及び発生毒性の NOAEL は 400 mg/kg/day であった。 ラット混餌試験 (交配の少なくとも 14 日前及び繁殖中の 1~14 日前、0.125、0.25、0.50% (110、220、420 mg/kg/day 繁殖前、妊娠中及び授乳中の妊婦には食餌を維持し、また、各用量群の児動物は、実験の残りの期間 (ほとんどの動物では最長 90 日間)、同じ試験飼料で飼育) では、母体毒性の NOAEL は 0.5% (420 mg/kg/day) であった。児動物毒性については、授乳期間中の子の体重減少及び離乳前後の死亡率増加 (13.5%) に基づいて、母動物及び児動物の飼料中の NOAEL は 0.25% (220 mg/kg/day)、母動物及び児動物の飼料中の LOAEL は 0.5% (420 mg/kg/day) である。 <p><BHT></p> <ul style="list-style-type: none"> マウス 3 世代混餌試験 (交配前、交配中、妊娠中及び授乳中に 0、23、68、203、608 mg/kg/day) では、F1 及び F2 児動物のいずれの用量群においても、同腹児数、児動物、同腹児サイズ、同腹児体重及び性比、又は F1 及び F2 世代における神経行動パラメータに対する影響は認められなかった。最低用量で児動物の体重増加が認められた。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA) (3)、フェノール、2、6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-メチル-(BHT) (3)
	<ul style="list-style-type: none"> ラットとマウスの試験では催奇形性の証拠はなかった。妊娠中、BHT は 240 mg/kg/day の用量以上でマウスに母体に影響を及ぼし、発生 NOEL は 800 mg/kg/day と報告された。 【乳児及び小児に対する特殊な考慮】 BHA を用いた試験では、220 mg/kg/day 以上の用量でのみ児動物の感受性が示された。BHT を用いた発生学的試験では、240 mg/kg/day を超える用量で母体への影響が認められ、発生 NOEL は 800 mg/kg/day であった。影響が見られた用量レベルは、製品中の BHA 及び BHT の抗酸化剤使用から予想されるべく露よりもはるかに大きい。この情報に基づくと、現時点では、酸化防止剤としての BHA 又は BHT の使用による乳児及び小児への感受性増加の懸念はない。これらの同じ理由から、リスクを評価するために安全係数分析が使用されておらず、したがって、乳児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数も不要である。
V. 環境中運命 ／飲料水の考 慮	<p>< BHA ></p> <ul style="list-style-type: none"> BHA は大気中での半減期が短く光分解が起こる可能性がある。加水分解を受けない。一次分解は数日から数週間のオーダーで起こり、最終分解（石灰化）は数週間から数カ月で起こる。 <p>< BHT ></p> <ul style="list-style-type: none"> BHT は環境条件下で比較的不安定である。BHT は間接的に光分解性であり、自然日光下の水溶液中では照射及び非照射で分解し、培養 1 日以内に BHT の 63~82% が非殺菌土壌で、25~35% が殺菌土壌で分解され、土壌中でも安定ではない。 これらの化学物質が農薬製剤中の土地に適用されると、大気への分配は低くなる。適用された土壌表面上の急速なデカンテーションは揮発をもたらす可能性があるが、これらの化学物質の最終的なシンクは土壌/底質区画であり、生物学的及び非生物学的プロセスの両方が分解を促進する。 上記に基づいて、BHA 及び BHT の物理化学的特性、及び食品用農薬製品中の典型的な濃度<0.2%、飲料水中のこれらの化学物質の濃度（流出による）は、製品の酸化防止剤としての使用からは予想されない。
VI. ばく露評 価	<ul style="list-style-type: none"> 直接及び間接的なヒトの摂取に関して FDA により安全(GRAS)と認められている。JECFA による ADI は、BHA が 0~0.5 mg/kg、BHT が 0~0.3 mg/kg である。 一般集団では、BHA 及び BHT へのばく露の大部分は、直接的な食品添加物としての使用、及び医薬品及び消費者製品への使用から生じる。不活性成分としての使用からの主要なばく露経路は、これらの化学物質が適用された食品消費を介しているとして予想される。環境中でのこれらの挙動、物理化学的特性、及び<0.2%の食品用農薬製品中の典型的な濃度に基づいて、（流出からの）飲料水中の BHA 及び BHT の濃度は、製品中の酸化防止剤としてのそれらの使用からは予想されない。これらの製品を含む製品の家庭での使用により、経皮及び吸入経路を介してさらなるばく露が起こる可能性がある。
VII. 総ばく露 量	<ul style="list-style-type: none"> BHA 及び BHT については、製剤中の不活性成分として使用される場合、BHA 及び BHT へのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露のすべての経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ば く露量	<ul style="list-style-type: none"> BHA 又は BHT 及びその他の物質に関して、毒性安全性に関する共通のメカニズムを確立しておらず、BHA 及び BHT は、他の物質によって生産される毒性代謝物を生産しないようである。BHA 又は BHT が他の物質と共通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。
IX. 人健康リ スク特性化	<ul style="list-style-type: none"> 一般の人々にとって、BHA 及び BHT へのばく露の大部分は、消費者及び医薬品、特に FDA が承認した直接食品添加物としての広範な使用によるものであろう。これらは体内で代謝及び排泄され、急性毒性は低く、ウサギの皮膚及び眼に対する刺激性はわずかであり、皮膚感作性はない。慢性的な経口ばく露による影響は、農薬製品の酸化防止剤としての使用から予想されるよりもはるかに高いレベルでのみ生じる。BHT については、OECD SIDS が用いた重要試験の結果、経口反復投与 NOAEL は 25 mg/kg 体重/day であった。しかし、影響が認められた用量は 250 mg/kg/day であり、25 mg/kg/day から 250 mg/kg/day までの用量は認められなかった。また、

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA) (3)、フェノール、2、6-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-メチル-(BHT) (3)
	<p>別の試験では NOAEL は 75 mg/kg/day であり、次の「高用量の 225 mg/kg 体重/day」で体重増加が抑制された。BHA 及び BHT は変異原性ではなく、BHT は遺伝毒性発がん物質ではなく、げっ歯類に対する BHA の経口反復投与試験で観察された発がん作用はげっ歯類の前胃に特異的な非全身性局所作用であると考えられた。生殖及び発生への影響は 220 mg/kg/day を超える用量でのみ認められた。BHA の内分泌かく乱作用の可能性を示す文献の非常に限られた情報に基づいて、これらの可能性のある作用は、十分に利用可能で信頼できるデータが機関に利用可能になった将来にさらに評価されることが推奨される。BHA 及び BHT の代謝及び体内排泄、食品用農薬製品における典型的な 0.2%未満の濃度、及び食品添加物としての長い使用歴を考慮すると、農薬製品における酸化防止剤としての BHA 及び BHT の使用による懸念されるべく露はないと予想される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BHA 及び BHT に関する入手可能なすべての情報を考慮して、不活性成分として使用された場合の BHA 及び BHT への総ばく露、食事ばく露を考慮した場合の農薬製剤、及び信頼できる情報がある他のすべての非職業ばく露源から、いかなる集団サブグループにも影響が生じないという合理的な確実性があると判断した。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ 物理化学的性質によると、BHA と BHT はわずかに揮発性であり、BHA は中程度の水溶性であり、BHT はわずかに水溶性である。Log Kow に基づくと、いずれの化学物質も生物濃縮する可能性は低い。多くの水生生物種の LC50 はすべて >5300 µg/L であり、ほとんどが >13,500 µg/L であった。範囲は 870 µg/L (ニジマス) ~65,000 µg/L の範囲であった。SIDS が報告した BHT の毒性は魚類で LC0≥0.57 mg/L、ミジンコで EC0≥0.17 mg/L、藻類で ErC8=0.4 mg/L であった。 ・ ドイツ河川における BHT 濃度はライン川<0.02~0.09 µg/L、ドナウ川<0.02~0.16 µg/L、ネッカー川<0.02~0.09 µg/L と報告。 ・ BHA 及び BHT へのばく露による水生毒性影響レベルは低 ppm の範囲であり、これらの化学物質は水生生物に対して中等度から軽度の毒性に分類される。入手可能な哺乳類のデータは、BHA 及び BHT に対する陸生毒性の深刻な懸念を示していない。しかし、慢性的にばく露された哺乳類では生殖に影響を及ぼす可能性がある。入手可能な情報と、食品用農薬製品の典型的な濃度が 0.2%未満の酸化防止剤使用のみに基づいて、これらの化学物質は、BHA 及び/又は BHT を含む製品の通常の使用から水生及び陸生生物に重大な有害性を示す可能性は低いと予想される。

図表 2-43 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要
(トリメチロールプロパン)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	トリメチロールプロパン (3)
CAS 番号	77-99-6
(参考) カナダ 現行分類	3
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	・ 40 CFR 180.920 : 水溶性フィルム成分として重量で 15%を超えないこと
III. 物理化学 的特性	(記載なし)
IV. 有害性評 価	<ul style="list-style-type: none"> 1994 年 1 月 19 日に最終規則を発行して以降追加の安全性所見が求められ、その結果は以下 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> 入手可能な情報に基づくと、トリメチロールプロパンは、発生及び生殖影響を含むヒトの健康影響が懸念されるエンドポイントに対して毒性は低い。IUCLID データセットに要約されたトリメチルプロパンの発生及び生殖毒性試験では、Sprague-Dawley ラットに 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg が経口投与された。NOAEL は親動物、児動物で 500 mg/kg であった。したがって、乳児及び小児に対する潜在的な感受性の懸念はない。この入手可能な情報に基づくと、トリメチロールプロパンの使用に起因するリスクを評価するために安全係数分析が使用されていないため、乳児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数は不要である。
V. 環境中運命 ／飲料水の考 慮	(記載なし)
VI. ばく露評 価	・ (記載なし)
VII. 総ばく露 量	・ トリメチロールプロパンに関しては、ばく露によるヒトの健康上の懸念がないことを考慮するとヒトばく露（食品、飲料水、住宅）に関する定性的評価が適切である。
VIII. 累積ば く露量	・ トリメチロールプロパンは他の物質から生成される毒性代謝物を生成しない。トリメチロールプロパンは他の物質と共通の作用機作を有することを想定しない。
IX. 人健康リ スク特性化	<ul style="list-style-type: none"> トリメチロールプロパンに関する入手可能な情報を考慮すると、信頼できる情報がある食事によるばく露及び他の全ての非職業性ばく露を考慮する場合、どの集団サブグループにも総ばく露による影響は生じないという合理的な確実性がある。 分類を 3 から 4B に変更する。
X. 生態毒性及 び生態リスク 特性化	・ (記載なし)

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-44 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要（アセトフェノン）

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	アセトフェノン (4B)
CAS 番号	98-86-2
(参考) カナダ 現行分類	4B
I. 導入	・ (以下で詳細整理)
II. 用途情報	・ 40 CFR 180.920: 制限なし (誘引剤)
III. 物理化学 的特性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量: 120.15 ・ 物理状態: 液体、低温で層状結晶を形成 ・ 融点: 20.58℃ ・ 沸点: 202℃ ・ 水溶解度: 6,130 mg/L(25℃) ・ 相対液体密度: 1.1033 (15℃) (水=1) ・ 蒸気圧: 0.397 mmHg(25℃) ・ ヘンリー定数: $1.04 \times 10^{-5} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$
IV. 有害性評 価	<p>【代謝及び薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ウサギ、イヌの尿中代謝物として 1-フェニルエタノール、安息香酸及びマンデル酸が同定。ウサギに強制経口投与した場合、用量の 47%が 1-フェニルエタノールのグルクロン酸抱合体として、約 20%を馬尿酸として排泄。マウスは経皮に塗布されたアセトフェノンを容易に吸収。 <p>【急性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 経口又は経皮ばく露による急性毒性は最小限 (分類 IV) である。 ・ マウス吸入試験 (4 時間) では $\text{LC}_{50}=1.2 \text{ mg/L}$ であり、中程度の毒性を示唆し、経口ばく露より吸入による毒性が高い。 ・ 眼に重篤な損傷を与える (分類 I) が、げっ歯類の皮膚への刺激は軽度又は僅か (分類 IV) である。 <p>【亜慢性/慢性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット混餌毒性試験 (1~102 mg/kg/day、30 日間) において雄で体重減少又は肝臓、腎臓、脾臓又は精巣の病理組織学的影響はみられなかった。 ・ ラット経口亜慢性及び生殖発生毒性スクリーニング試験 (0、75、225、750 mg/kg/day、28 日間) では 225 及び 750 mg/kg/day で流涎の増加、神経学的検査では 750 mg/kg/day の雄のみに運動活動の低下と前肢握力の低下がみられた。他の徴候として高用量群で体重減少及びコレステロール値上昇を伴う摂餌量などがあった。血液学的パラメータに対する影響は報告されなかった (NOAEL=75 mg/kg/day)。 ・ ラット混餌毒性試験 (50、125、423 mg/kg/day、17 週) では、成長、血液学的数値、肉眼的組織変化に対する影響はみられなかった。最高用量でも顕微鏡的变化はみられなかった。IRIS (2003)は、NOAEL= 423 mg/kg/day と結論付けた。 ・ ラット吸入毒性試験 (8.89 mg/m³、1~12 週間) では、嗅球に僧帽細胞変性の特異的パターンを示した (8.6 mg/kg/day に相当)。 ・ ラット亜慢性吸入毒性試験 (0、0.007、0.07 mg/m³、70 日間連続) では最低濃度で有害影響はみられなかった。0.07 mg/m³では心血管うっ血及び顕著な肝臓のジストロフィーがみられた (NOAEL=0.0045 mg/kg/day に相当)。 ・ 報告が不十分であり、裏付けとなるデータがないため、これらの試験はいずれも信頼度が低い。 ・ 発がん性試験は実施されておらずヒトの発がん性に関する分類はできない。 ・ 前述の経口亜慢性及び生殖発生スクリーニング毒性試験では有害な神経学的影響として唾液分泌の増加 (225 mg/kg/day)、前肢握力及び運動活性の低下 (750 mg/kg/day) がみられ、NOAEL=225 mg/kg/day とした。雌では神経学的影響の欠如に基づいて NOAEL=750 mg/kg/day とした。 ・ <i>Salmonella typhimurium</i> 復帰突然変異試験において変異原性を示さなかった。また、遺伝子変異の誘発にも陰性であり、大腸菌の種々の株において DNA 損傷/修復

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	アセトフェノン (4B)
	<p>を生じなかった。Sofuni らの研究 (BIBRA の報告のとおり) では、ハムスター肺細胞における染色体異常誘発の証拠がある。</p> <p>【生殖発生】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット経口亜慢性及び生殖発生スクリーニング試験 (雌雄少なくとも 28 日ばく露、雄は授乳 3 日目までに少なくとも 14 日間投与された雌と交配) では、交配指数や受胎指数、妊娠期間に悪影響はなかった。出生児数は 750 mg/kg/day で低下し、児動物の生存率は授乳中に低下し、平均体重は 750 mg/kg/day で低下。全身 LOAEL は 225 mg/kg/day であり、雌雄ともに流産量の増加がみられた。NOAEL=75 mg/kg/day であり、生殖 NOAEL=750 mg/kg/day であった。発生時の LOAEL は、児動物の体重減少、児動物の生存及び生児出生指数に基づき 750 mg/kg/day、NOAEL=225 mg/kg/day であった。 ラット皮膚試験 (0.48 g/kg、妊娠 10~15 日) では、妊娠期間、同腹仔数、同腹仔の体重、歯や体毛の生え変わり、目の開き、反射の出現に有害な影響はみられなかった。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット生殖毒性試験では、出生児に影響が認められたが (例、児動物の体重減少、児動物の生存率及び生児出生指数)、これらの影響は母体毒性用量の 3 倍のレベルで生じた。 現時点では、農薬製剤の不活性成分として使用されるアセトフェノンへのばく露後に乳児及び小児に対する感受性が増加する懸念はない。同様の理由から、リスクを評価するために安全係数分析が使用されておらず、したがって、乳幼児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数も不要である。
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> アセトフェノンは大気に排出されると蒸気としてのみ存在し、光化学的に生成されたヒドロキシルラジカルと反応して大気中で分解される。この反応の半減期は 6 日と推定される。土壌では、農業土壌で測定された $K_{oc}=10$ に基づいて、非常に高い移動性を持つと予想される。ヘンリー定数 $1.04 \times 10^{-5} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ に基づくと、湿った土壌表面からの揮発は中程度であると予想される。水に排出された場合、$K_{ow}=38$ 及び K_{oc} は有機物への吸着可能性が低いことを示しているため、浮遊物及び底質に吸着することは予想されない。さらに、低 K_{oc} に基づいて非常に移動性が高く浸出しやすい。それにもかかわらず、スクリーニング研究はアセトフェノンが容易に生分解されることを示している。生分解半減期は、地下水、河川水又は湖水でそれぞれ 32、8 又は 4.5 日である。ヘンリー定数に基づくと、水からの揮発は中程度に急速であると予想される。モデル河川とモデル湖の推定揮発半減期はそれぞれ 2.5 日と 32 日であった。BCF=0.5 は、水生生物における生物濃縮の可能性が低いことを示唆している。この化合物には環境条件下で加水分解する官能基がないため、加水分解は重要な環境中運命とは考えられていない。顕著な直接光分解を受けない。また、すぐに生分解されることを考慮すると、飲料水中の濃度が懸念レベルを超えることは予想されない。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> アセトフェノンは食品中の合成香料として FDA によって使用が承認されている。また、いくつかの食品に自然に存在する。 アセトフェノンへのばく露は、食事 (食物及び飲料水) 及び/又は居住 (吸入及び経皮) 経路を介して起こりうる。これらの化学物質の残留物への食事ばく露は、経口経路、この化学物質を含む農薬製品が適用された生の農産物の消費、及び/又は飲料水の消費によるものである。さらに、家庭菜園製品の使用により、住宅でのばく露が起こる可能性がある。 アセトフェノンは環境中で容易に生分解し、水生生物における生物濃縮の可能性は低いと予想される。同様に、水に排出された場合、微生物による分解及び揮発が予想される。したがって、加水分解、酸化、底質への吸着及び生物濃縮は有意ではないと予想される。物理化学的性状及び環境中運命を考慮すると、懸念されるような食事中及び居住中のばく露は予想されない。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> 農薬製剤中の不活性成分としてのアセトフェノンへのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露の全ての経路 (食料、飲料水、住宅) に対

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	アセトフェノン (4B)
	する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	・ アセトフェノンは他の物質から生成される毒性代謝物を生成しない。アセトフェノンは他の物質と共通の作用機作を有することを想定しない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ アセトフェノンは食品中の合成香料として FDA によって使用が承認されている。さらに、アセトフェノンはクロブ油、フィルバートナッツ、ハチミツ、ネクタリン、スイートコーンなど、いくつかの食品に自然に含まれている。 ・ 急性及び亜慢性毒性試験から、アセトフェノンの毒性は一般に低いことが示されている。ラット生殖毒性試験では感受性増加の証拠は認められなかった。亜慢性及び生殖/発生に関する統合経口試験では、児動物（例、児動物の体重減少、生存率及び出生指数）に毒性が認められたが、これらの影響は母体毒性用量の 3 倍のレベルで生じた。 ・ アセトフェノンは環境中で容易に生分解し、水生生物における生物濃縮の可能性は低いと予想される。特定の食品中のアセトフェノンの天然の存在、その物理化学的性状、及びその環境中運命を考慮すると、懸念される食事及び住居へのばく露は予想されない。 ・ アセトフェノンに関する全ての入手可能な情報を考慮すると、信頼できる情報がある食品及び他の全ての非職業ばく露を考慮すると、どの集団サブグループにもアセトフェノンへの総ばく露による害は生じないという合理的な確実性があると判断されている。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	・ アセトフェノンの主要な散逸経路は、農業環境で適用される場合、浸出、代謝、そしておそらく揮発であろう。また、降雨時には、流出を介して水に溶解して輸送され、隣接する水域に到達する可能性がある。この化学物質はスプレードリフトを介して水に到達することがある。本物質は非生物学的変換（加水分解、水中光分解）を受けない。化学物質は長時間残留しないようである。アセトフェノンは水中の魚や他の生物に生物濃縮する可能性はない。Ecotox データベースに基づいて毒性学的に淡水生物に対して実質的に無毒であると分類される（魚類、植物、単細胞原生動物、無脊椎動物）。EPA の Ecotox データベースは、淡水魚 LC50 は 155,000~268,000 ppb の範囲と予測した。LC50 の範囲に基づいて淡水魚に対して実質的に毒性がないと分類される。

図表 2-45 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要
(p-ヒドロキシ安息香酸メチル)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	p-ヒドロキシ安息香酸メチル (4B)
CAS 番号	99-76-3
(参考) カナダ 現行分類	4B
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<ul style="list-style-type: none"> ・ 40 CFR 180.920 : 制限なし (防腐剤) ・ 40 CFR 180.930 : 製品中で 0.1%を超えない (防腐剤) (メチルパラベン)
III. 物理化学 的特性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量 : 152.15 ・ 物理状態 : かすか ・ 味 : ほのかな焦げ ・ 融点 : 131℃ ・ 沸点 : 275℃ ・ 密度/比重 : 報告なし ・ 水溶性 : 0.3% ・ Log P : 1.96 ・ 蒸気圧 : 0.034 mmHg (25℃) ・ ヘンリー定数 : $2.862 \times 10^{-8} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mole}$
IV. 有害性評 価	<p>【急性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット及びマウスでは化学物質の形態に応じて 2000~8000 mg/kg 超の経口 LD50 値が報告。致死量では、運動失調、中枢神経系抑制及び死亡が急速に発現した。非致死量からの回復は迅速であった。メチルパラベンの遊離エステルはナトリウム塩より毒性が低いことを示した。生理食塩水懸濁液は生理食塩水よりも急性毒性が低いことが示されている。 <p>【刺激性/感作性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アルビノラットの剃毛した背中に 10%メチルパラベンを 48 時間適用した。軽度の刺激のみを認めた。試験終了時の腎臓組織の分析では、親化合物又はその分解産物の存在は明らかにされなかった。 ・ 飽和水溶液は眼に中等度の刺激を与えることがある。しかし、点眼薬には防腐剤として低濃度のものが使用されている。メチルパラベンにはウサギの眼に対してわずかに刺激性であることを報告した。 ・ メチルパラベンをモルモットの背部皮膚に皮内注射 (0.1%、週 5 日、8 週間) し各注射の 24 時間後に部位をスコア化した。感作反応は認められなかった。 ・ メチルパラベンを 5、10 及び 25%の濃度で試験したとき、マウス局所リンパ節試験において皮膚感作性はないと結論した。モルモットマキシマイゼーション試験でも陰性であった。 <p>【亜慢性/慢性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット混餌試験 (メチルパラベンを 2% (0.9~1.2 g/kg/day) 及び 8% (5.5~5.9 g/kg/day)、96 週間) では、高ばく露レベルで体重増加が低かった。肝臓、腎臓、脾臓、心臓、膵臓、肺では、投与に関連した顕微鏡的影響は認められなかった。他の臓器が組織学的に評価されたかどうかについての具体的な情報は提供されなかった。血液学的又は臨床化学的に評価された兆候はなかった。 ・ F344 ラット前胃上皮に対するメチルパラベンを含む様々なフェノール及び酸の短期影響を試験した。メチルパラベン (4%) を 9 日間与え、^3Hチミジン標識指数及び前胃の組織学的観察に対する影響を測定した。ラット前胃の胃底部前及び中央部の標識指数に影響しなかった。同様に、組織病理学的観察はメチルパラベン給餌後の粘膜変化を示さなかった。 <p>【遺伝毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ メチルパラベンの Ames 試験において、肝代謝画分の有無にかかわらず変異原性の証拠を示さなかったと報告。大腸菌 <i>WP 2 (uvrA)</i> を用いた同様の試験でも、陰性であった。<i>E.coli</i> を用いた試験で同じ結論を示した。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	p-ヒドロキシ安息香酸メチル (4B)
	<ul style="list-style-type: none"> ・ ラットを用いた <i>in vivo</i> 試験 (骨髄を用いた細胞遺伝学、優性致死) ではメチルパラベン 5~5000 mg/kg の用量で染色体異常又は優性致死作用は示されなかった。この化合物は変異原性がないと結論付けた。 【発がん性】 ・ メチルパラベンのがん研究は入手できない。しかし、96 週間のラット試験では腫瘍発生率の観察は報告されていない。 【生殖発生毒性】 ・ マウス、ラット、ハムスター及びウサギを用いて 4 用量 (マウス及びラット: 5.5、25.5、118、550 mg/kg、ハムスター及びウサギ: 3、14、65、300 mg/kg) 催奇形性試験を実施した。マウスとラットにメチルパラベンを妊娠日 6~15 日目に投与、ハムスターには妊娠 6~10 にメチルパラベンを投与し、ウサギには妊娠 6~18 日目に投与し、毒性徴候を観察し、体重を記録した。マウス、ラット、ハムスター、ウサギそれぞれ 17、20、14 又は 29 日後に帝王切開した。着床部位数、吸収、生及び死胎児、及び生児体重を記録した。全胎児を肉眼的に検査した。1/3 は詳細な内臓検査を受け、残りの 2/3 はアリザリンレッド S による染色後に骨格欠損を検査した。妊娠マウス又はラット (10 日間連続) にメチルパラベンを最大 550 mg/kg、ハムスター (5 日間) 又はウサギ (13 日間) に最大 300 mg/kg を投与したが母体又は胎児の生存に明確な影響は認められなかった。試験群の軟部組織又は骨格組織のいずれにも認められた異常の数は、シャム処理対照群で自然発生した数と異ならなかった。メチルパラベンはいずれの試験条件下で胚毒性又は催奇形性を示さなかった。 ・ メチルパラベンの生殖試験はないが、<i>in vitro</i> 試験の結果は、メチルパラベンが弱いエストロゲン活性を有する可能性を示唆している。酵母を用いた <i>in vitro</i> エストロゲンアッセイにおいて、メチルパラベンは内因性化合物である 17β-エストラジオールよりも活性が 250 万倍低いと報告。さらに、未成熟ラットに 800 mg/kg/day までのレベルで経口又は皮下投与したメチルパラベンは、<i>in vivo</i> 子宮栄養試験で陽性反応を示さなかった。本研究では、最も使用されている 4 種類のパラベン-メチル、エチル、プロピル及びブチルを対象とした。 【代謝及び薬物動態】 ・ 複数の試験が、経口投与されたパラベンが速やかに吸収、代謝及び排泄されることを示唆。皮膚からの吸収速度はエステル鎖の長さとともに増加する。代謝及び排泄速度は用量、経路、及びおそらく種に依存すると思われる。メチルパラベンは、長いアルキル鎖類似体より、水溶性であり、迅速に吸収され、消化管で代謝される。したがって、親化合物の限定されたデータから部分的には、<i>in vivo</i> 子宮栄養試験における陰性結果を説明する可能性がある。 【乳児及び小児に対する特殊な考慮】 ・ メチルパラベンの急性及び慢性毒性は極めて低い。げっ歯類の経口 LD50 値は 2000 mg/kg を超え、ラットの慢性経口 NOAEL は 96 週間のばく露で 1050 mg/kg であった。発がん性物質、変異原性物質又は発生毒性物質とはみなされていない。生殖毒性に関する情報は無い。潜在的なエストロゲン様化合物を同定するためにデザインされた <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験では、<i>in vitro</i> では弱い反応しか得られず、<i>in vivo</i> では陰性であった。代謝試験は、<i>in vivo</i> でメチルパラベンが迅速に代謝され排泄されるため、滞留時間が短縮される可能性があることを示唆している。これらの結果を考慮すると、現時点では、不活性成分として使用された場合のメチルパラベンへのばく露による乳児及び小児への潜在的な感受性の懸念はない。同様の理由から、リスクを評価するために安全係数分析が使用されておらず、したがって、乳児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数も不要である。
V. 環境中運命 ／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> ・ エステル及びフェノール類を用いて環境挙動を推定した。要約すると、陸上及び水生環境において容易に生分解性であると考えられる。一次分解は数日以内に起こり、続いて好気性では基本的に CO₂ と水に無機化する。陸上環境と水生環境の両方の嫌気性条件下では、分解ははるかに遅くなる。非生物的には、メチルパラベンは特に pH=8 以上で塩基触媒加水分解を受ける。pH が上昇すると、対応するカルボン酸へ

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	p-ヒドロキシ安息香酸メチル (4B)
	<p>の加水分解速度も上昇する。スプレードリフトと揮発 (小さな散逸経路) による空気中の物質は急速なヒドロキシルラジカル反応を受ける。光分解はアルカリ水性条件下を除いて主要な変換経路ではないと予想される。水から空気への分配はメチルパラベンの散逸にあまり寄与しないと予想される。log Kow に基づくと、メチルパラベンは生物濃縮されないと予想される。溶解度と低い推定吸着係数に基づいて、溶解又は吸着相における環境中の移動は有意であると予想される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・メチルパラベンの地表水への移動は、環境排出の近さ (陸域への適用及びスプレードリフト)、適用後比較的すぐに降雨をもたらす流出の発生、及び環境の微生物の健康状態に依存する。地表水への輸送の遅れは、周囲水中の濃度を実質的に制限する。一度地表水に入ると、メチルパラベンは系を通して飲料水の摂取に移行するため、さらなる分解が起こる。飲料水摂取時には、処理中の除去は、主に様々な処理工程の pH によって制御される。ほとんどの公営飲料水事業者は、銅管の腐食を低減するために pH を約 8 に維持しているため、塩基触媒加水分解は消費者の水道水の最終濃度に影響を与えると予想される。 ・メチルパラベンは酸性溶液中で安定である。加水分解は pH=7 以上で起こる。強アルカリ溶液中では、メチルパラベンは加水分解して対応するカルボン酸(4-メチル安息香酸)になる。アルキル鎖の炭素数が増加すると、抗菌活性は増加するが、水溶性は減少する。メチルパラベンは他のアルキルパラベンと比較して最も抗菌活性が低い。メチルパラベンは、環境中運命及び Tier I モデルに基づいて、飲料水中で 1 ppb を超えないと予想される。 ・メチルパラベンは浅い帯水層の地下水を汚染する可能性がある。好気的条件と嫌気的条件下の両方で生物学的に媒介された分解が負荷を制限し、濃度を制限することはない。メチルパラベンについては、周囲の水質基準や飲料水の最大汚染物質又は健康勧告レベルはない。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> ・メチルパラベンは、クリーム (手、顔、体)、ローション及び保湿剤を含む様々な製品の化粧品防腐剤として広く使用されている。化粧品中のメチルパラベンは一般的に 0.3%使用されているが、その使用は 1.0%までの範囲である。メチルパラベンは、米国食品医薬品局によって GRAS に分類され、21 CFR 184.1490 にそのように記載。FDA は食品中のメチルパラベンの使用を 0.1% w/w に制限している。食品への使用によるメチルパラベンの 1 日摂取量は、乳児で 1~16 mg/kg、2 歳以上の人で 4~6 mg/kg と推定されている。これらのレベルは、動物実験で観察された影響よりも桁違いに低い。 ・メチルパラベンは、缶内保存剤として様々な農薬製品に使用されている。したがって、住居用 (吸入及び経皮) 及び作物用を通じてばく露する可能性がある。動物への使用は、許可されている量が非常に少ない (0.1%) ため、飼料の寄与は予想されない。不活性成分としての使用から、飲料水中には多量に存在しないと予想される。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトばく露の全ての経路 (食料、飲料水、住宅) に対する定性評価は、多くの食品、医薬品、化粧品の直接的な食品添加物として適切であり、不活性成分として使用される場合、メチルパラベンへのばく露に関連するヒトの健康上の懸念はない。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・メチルパラベン及び他の物質に関して共通の毒性メカニズムを発見しておらず、この物質は他の物質によって生成される毒性代謝物を生成しないようである。メチルパラベンが他の物質と共通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・メチルパラベンの毒性試験では、わずかな皮膚刺激性及び眼刺激性を除いて、健康上の懸念はほとんど確認されていない。メチルパラベンの急性及び慢性経口毒性は極めて低い。げっ歯類の経口 LD50 値は 2000 mg/kg を超えており、96 週間のばく露に対するラットの慢性経口 NOAEL は 1050 mg/kg である。報告された有害影響は、体重増加が対照よりも少なかったことのみであった。しかし、in vitro 及び in vivo 一連のパラベンに関する研究は、メチルパラベンが in vitro では弱いエストロゲン活性を有するが、in vivo での試験では陰性であることを示している。メチルパラベンの迅速な代謝と排泄は、親化合物の体内での滞留時間を減少させ、したがって潜在的なエストロゲン活性を部分的に緩和する。 ・メチルパラベンへのばく露は、消費者製品、及び住宅用、農作物、及び動物用農薬製

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	p-ヒドロキシ安息香酸メチル (4B)
	<p>品の不活性成分としての使用を通じて可能である。メチルパラベン、経口及び経皮ばく露後に速やかに吸収、代謝、排泄される。食事へのばく露については、動物への使用は許可されている量が非常に少ない(0.1%)ため、食事による寄与は予想されない。食品添加物としての推定ばく露レベルは、動物実験で影響が観察されるレベルよりも桁違いに低い。メチルパラベンは容易に生分解性であり、農業や動物の農薬使用が懸念されるレベルの飲料水には含まれないと予想される。低レベルのばく露は、作物への適用及び住宅用の使用の結果として生じる可能性があるが、体内からの代謝及び排泄が迅速であり、全体的に毒性が低いことを考慮すると、食事(食品及び飲料水)及び住宅用のばく露は、いかなるレベルの懸念も生じないと予想される。</p> <ul style="list-style-type: none"> メチルパラベンに関する全ての入手可能な情報を考慮して、信頼できる情報がある食事ばく露及び他の全ての非職業ばく露源を考慮したときに不活性成分として使用されるメチルパラベンへの総ばく露がいかなる集団サブグループにも影響をもたらさないという合理的な確実性があると判断した。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> メチルパラベンは、食物網の基盤である水生一次生産者(藻類)、及び一次生産者に食料源及び生息環境の質として依存している水生無脊椎動物及び魚類にとって懸念される可能性がある。急性毒性値は最小で藻類 96 時間 EC50=2ppm (エステル)、無脊椎動物 48 時間 EC50=8ppm(フェノール)、慢性毒性は無脊椎動物で NOEC=2.5 ppm (フェノール)、魚類 NOEC=9 ppm (エステル)であった。一般推定環境濃度モデル(GENEEC)を用いた限定的な Tier I 分析に基づくと、22 ポンド/エーカーを超える適用は、メチルパラベンの絶滅危惧種レベル (LOC)を超える可能性がある。水生無脊椎動物の LOC は、8 ポンド/エーカーを超える使用量のメチルパラベンについて超過する可能性がある。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

図表 2-46 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要（ブタン等）

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ブタン (4B)、プロパン (3)
CAS 番号	106-97-8 (ブタン)、74-98-6 (プロパン)
(参考) カナダ 現行分類	ブタン (4B)、プロパン (3)
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	・ 40 CFR 180.910 及び 930 : 両物質制限なし (安定剤)
III. 物理化学 的特性	<p>【プロパン】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量 : 44.09 ・ 物理状態 : 無色、無臭ガス ・ 融点 : -189.7℃ ・ 沸点 : -42.1℃ ・ 引火点 : -140.4℃ ・ 蒸気圧 : 760 mmHg(25℃) ・ 相対蒸気密度 : 1.56 ・ オクタノール/水分配係数 : 2.36 ・ 溶解度 : 水中 62.4 ppm、アセトン僅かに溶解、>10%:ベンゼン、エステル、エタノール、クロロホルム ・ 密度 : 0.5853 (-45℃) <p>【ブタン】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 分子量 : 58.12 ・ 物理状態 : かすかで不快なにおいのある無色ガス ・ 融点 : -138.4℃ ・ 沸点 : -0.5℃ ・ 引火点 : -60℃ ・ 蒸気圧 : 760 mmHg(25℃) ・ 相対蒸気密度 : 2.0 ・ オクタノール/水分配係数 : 2.89 ・ 溶解度 : 水中 0.0061 g/100 mL、エーテルとクロロホルムに溶解 ・ 密度 : 0.60 (-1℃)
IV. 有害性 評価	<p><プロパン></p> <p>【急性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ U.S.EPA HPV Challenge Program(2000)は許容限界値 (TLV)を 2,500 ppm とし、臨界作用を単純な窒息剤と記載。同資料はラットを用いた吸入毒性試験についても要約しており、雄 6 匹又は雌 6 匹のいずれかの群を 10 分間のばく露期間にわたって中枢神経系 (CNS)への影響について観察し、CNS 影響の EC50、LC50(15 分)も算定。プロパンは中枢神経系抑制を引き起こした。中毒の徴候は軽度の運動失調、立ち直り反射消失、運動消失、ナルコーシス及び浅い呼吸であり、呼吸抑制により死亡した。LC50>800,000 ppm(1,442,847 mg/m³)であった。非致死のばく露からの回復は速く、ラットは 10 分以内に正常になった。死亡したのはばく露中であつた。CNS 抑制 (10 分後) に基づいて算出された EC50=280,000 (220,000~350,000) ppm であった。 <p>【慢性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ イソブテンとプロパンの混合物を重量 64.5%の濃度で含有するエアゾールスプレー消臭剤を雄 9 匹及び雌 9 匹の断尾ザルに散布し、その影響を検討。動物を 3 群/性/群(A、B、C)に分けた。A 群は対照群、B 群を混合室から吸引した空気にはばく露し 42 分間隔で 1 秒間噴霧して 6 時間 (0.5 mg/L/ばく露)、C 群は 21 分間隔で 5 秒間噴霧して 6 時間 (5.0 mg/L/ばく露) した。ばく露期間は 90 日間とした。全ての動物は実験を生き延び、行動、体重、血液学、生化学、尿検査に変化を示さなかった。心電図及び 1 回換気量は有意な変化を示さず、肉眼的及び顕微鏡的検査は異常を示さなかった。 ・ CIR 専門家パネルが引用した研究では、化粧品、トイレタリー、フレグランス協会 (CTFA)は 90 日間のプロパンガスを 50%以上の濃度で噴射剤として含有する制汗剤

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ブタン (4B)、プロパン (3)
	<p>を用いたカニクイザルを用いた亜慢性吸入試験を報告。21 匹の動物を 90 日間連続して 750 ppm のガスにばく露したが毒性は認められなかった。</p> <p><ブタン></p> <p>【急性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット、マウス、イヌの吸入毒性試験でそれぞれ 4 時間 LC50=658 mg/L、2hLC50=680 mg/L、半致死濃度 474~592 mg/L の結果。 <p>【亜慢性毒性／慢性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SD ラット吸入毒性試験（ブタン、イソブテン、n-ペンタン及びイソペンタンの混合物（それぞれ 25%）、21 日間、1 日 6 時間、15 回）では最高濃度（11.8 mg/L）までの濃度で毒性を示さなかった。 ・ F-344 ラット吸入毒性試験（ブタン：n-ペンタン=50:50 混合物、1,000 及び 4,500 ppm、6 時間/日、5 日間/週）では、4,500 ppm にばく露した雄ラット(3/10)及び 1,000 ppm にばく露した雄ラット(2/10)及び雌ラット(1/10)は、6 週後 1~3 日持続する猫背姿勢及び/又は嗜眠を示した。炭化水素混合物にばく露された雌雄はいずれも眼の痂皮化及び眼瞼の腫脹を示し、4,500 ppm 群の雌で最も高い発生率が観察された。体重は、3 週目、4 週目までに、対照群と比較して両ばく露レベルの雌雄で有意に減少した。雌の体重は試験期間中ずっと低下したままであったが、雄は 11 週目に回復したようであった。用量反応関係は明らかではなかった。全投与群、ラットの肝臓と腎臓の重量は 4 週と 13 週の両方で対照と同等であった。剖検時に認められた肉眼的病変は投与とは無関係であった。 <p><プロパン／ブタン></p> <p>【遺伝毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CIR 専門家パネルが引用したスタンフォード研究所(SRI)の試験では、<i>Salmonella typhimurium</i> 株は、活性化の有無にかかわらず、様々な濃度のプロパンにばく露された。変異原性は報告されていない。 ・ EPA/OPPT HPV Challenge Program で代謝活性化(S9)の有無条件で Ames 試験においてプロパンとブタンの両方で様々な蒸気濃度を用いた <i>Salmonella typhimurium</i> (TA 98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) での変異原性活性を評価した。主にプロパン(>99.9%)で微量のイソブタンとブタンを含む混合物と、大部分がブタン(99.7%)で少量のイソブタン(0.3%)を含む混合物を含む 6 種類の炭化水素ガス組成を試験した。適切な <i>Salmonella typhimurium</i> 菌株を播種した複製プレートでデシケーターに入れ、そこから空気を抜き、混合ガスに置き換えた。ガス試験濃度は空気中で 10、20、30、40 及び 50%であった。プレートを密閉デシケーター中の混合ガスに 6 時間ばく露した後、プレートを除去し、37℃で 40~45 時間インキュベートした。次いで、ヒスチジン復帰変異体の数をカウントし、記録した。陰性及び陽性対照も評価。陽性対照は TA98 及び TA100 で変異原性を示し、TA1535 ではわずかに変異原性を示した。プロパン及びブタンはいずれの濃度でも毒性又は変異原性を示さなかった。 ・ 250~10,000 ppm の範囲のブタン濃度で代謝活性化の有無(S9)において Ames 試験(<i>Salmonella typhimurium</i> TA 100、TA1535、TA98、TA1537 及び TA1538、大腸菌 WP 2 uvrA)でブタンを評価したが、いずれの試験株においても毒性又は変異原性は示されなかった。陽性対照は適切な結果を示した。 ・ ブタンは 350,000 ppm の <i>Drosophila melanogaster</i> を用いた吸入ばく露における性連鎖劣性致死突然変異試験で陰性であった。 <p><プロパンとブタンの代謝></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 吸入ばく露後、マウスはプロパンをイソプロパノールとアセトンに、ブタンを sec-ブタノールとメチルエチルケトンに代謝したと報告。<i>in vitro</i> 肝ミクロソームとの反応はプロパンからイソプロパノールを、ブタンから sec-ブタノールを生成した。これらの炭化水素は、まず(ω-1)-ミクロゾーム酵素系によるアルコールに変換され、次いでアルコール脱水素酵素反応によってケトンへ変換された。 <p><ブタン吸収・分布></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラットとマウスを致死濃度 (27.8~29%)にばく露した吸入試験では、ブタンが吸収され、様々な組織に分布することが明らかになった。4 時間の呼吸ばく露後、生存

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ブタン (4B)、プロパン (3)
	<p>ラットを屠殺した。ブタン濃度は腎周囲脂肪(2086 ppm)、脳(750 ppm)、脾臓(522 ppm)、肝臓(492 ppm)、腎臓(441 ppm)であった。ブタン蒸気に 2 時間ばく露したマウスの脳内ブタン濃度は 779 ppm であった。ラットとマウスの両方で、ブタンの脳レベルは CNS 抑制の程度と相関した。ブタン蒸気の経皮吸収は報告されていない。しかし、ブタンの揮発性から皮膚接触は一過性であるため、ブタンの経皮浸透は有意な程度には起こらないと考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ブタンはラット肝ミクロソームの存在下でヒドロキシル化され、主要代謝物として 2-ブタノールを生成する。哺乳類では、2-ブタノールは呼気中に排泄されると予想される。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> ブタン又はプロパンの毒性は高濃度の吸入ばく露でのみ認められる。入手可能な研究は生殖系又は内分泌系への影響を示唆していない。したがって、小児における感受性の懸念を示唆していない。これらを考慮すると、現時点では乳児及び小児に対するブタン及びプロパンに対する感受性が増加する懸念はない。同様の理由から、リスクを評価するために安全係数分析が使用されておらず、乳児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数も不要である。
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> プロパンとブタンは対流圏でヒドロキシルラジカルと接触すると、太陽光の影響を受けて容易に分解される。半減期はプロパンでは 7 日、ブタンでは 3.2 日と計算（メタンでは 960 日、エタンでは 30 日）。また、C1～C4 までの炭化水素が偶発的に環境中に排出された場合には、炭化水素の揮発性のために全ての物質が大気中に排出される（最終的な分布の 100%が大気中に存在）ことも、同文献に記載。このことは、両物質の水への溶解度が比較的低いこと（プロパン：0.07 g/100 mL (20℃)、ブタン：0.0061 g/100 mL (20℃)）とも一致。プロパンとブタンの物理化学的特性を考慮すると、農薬製品の不活性成分としての使用による飲料水への影響は予想されない。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> プロパンとブタンの主なばく露経路は吸入である。許容限界値 (TLV) はプロパンで 2,500 ppm、ブタンで 800 ppm である。現在の OSHA 限界値 (PEL) は、1 日 8 時間で 1,000 ppm(1,800 mg/m³) である。プロパンの NIOSH Immediate Danger to Life and Health (IDLH) 規制値は 2,100 ppm である。 <p><食事></p> <ul style="list-style-type: none"> プロパンもブタンも気体であり、適用後に大気中に急速に失われるため、食品からのばく露は低いと予想している。また、いずれも水への溶解度が低いため、農薬製品の安定剤としてこれらの物質を使用しても、飲料水へのばく露には寄与しないと考えられる。したがって、食品及び飲料水からの懸念される食事ばく露は、農薬製剤中の安定剤としてのプロパン及び/又はブタンの使用による可能性は低い。 <p><居住></p> <ul style="list-style-type: none"> プロパン及び/又はブタンは、家庭内及び家庭周辺での使用のために登録された農薬製剤中の安定剤として存在することがある。これらの製品のほとんどは、引火点が非常に低いため、通常、これらの物質の含有量が 5%(重量)以下である。また、これらの化学物質は可燃性であるため、製品には、製品を適用する際に十分な換気を行うように指示するラベル文言が必要であり、これはばく露の可能性を減らすのに役立つ。したがって、不活性成分としてのプロパン及びブタンの家庭での使用による懸念される吸入ばく露は考えにくい。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> 食品中の残留農薬からのばく露、及び地下水又は地表水からの飲料水からのばく露、庭、芝生又は建物（住宅用及びその他の屋内用）での農薬使用によるばく露を含むその他の全ての非職業性ばく露に関する入手可能な情報を考慮するよう指示している。 プロパンとブタンについては、ヒトばく露の全経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価は、ヒトのばく露がないことを考えると健康上の懸念は起こることは想定されない。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> プロパン、ブタン及びその他の物質に関して共通の毒性メカニズムを発見しておらず、これらの物質は他の物質によって生成される毒性代謝物を生成しないようであ

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ブタン (4B)、プロパン (3)
	る。プロパンとブタンが他の物質と共通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ プロパンとブタンはともに無臭で、空気と混ざると引火性・爆発性が高い。プロパンとブタンの主なばく露経路は吸入である。ブタン又はプロパンからの毒性は高レベルでのみ観察される。TLV はプロパンで 2,500 ppm、ブタンで 800 ppm である。現在の OSHA PEL は、1 日 8 時間で 1,000 ppm(1,800 mg/m³)である。プロパンの NIOSH IDLH 規制値は 2,100 ppm である。 ・ プロパン及び/又はブタンが農薬製剤の安定剤として使用されることにより、一般住民に健康リスクをもたらす可能性は低いと考えている。プロパンとブタンはいずれも常温常圧の気体であるため、栽培作物や生農産物に使用される農薬製剤の安定剤として使用されたり、動物に使用されたりしても、食事からのばく露は極めて少ないと考えられる。住宅でのばく露については、これらの化学物質の可燃性の性質から、製品には、吸入ばく露の可能性を減らすのに役立つ、製品を適用する際に十分な換気を行うように使用者に指示するラベル文言を表示する必要がある。 ・ ブタン及びプロパンに関する全ての入手可能な情報を考慮して、信頼できる情報がある食品及び他の全ての非職業ばく露を考慮すると、いかなる集団サブグループにもブタン及びプロパンへの総ばく露による影響は生じないという合理的な確実性があると判断された。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ U.S.EPA HPV Challenge Program より「現在、石油ガスの水生毒性は該当しないと考えられている」と報告。また、水生無脊椎動物、水生植物及び水生生物に急性毒性についても同様である。

図表 2-47 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要

(1, 2-ジヒドロ-6-エトキシ-2, 2, 4-トリメチルキノレン)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	1, 2-ジヒドロ-6-エトキシ-2, 2, 4-トリメチルキノレン (4B)
CAS 番号	91-53-2
(参考) カナダ 現行分類	4B
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	・ 40 CFR 180.910 : 製剤の 0.02%以下 (酸化防止剤)
III. 物理化学 的特性	・ (記載なし)
IV. 有害性評 価	<ul style="list-style-type: none"> 食事ばく露リスク評価の毒性エンドポイントは、エトキシキンの積極的な使用に対して保守的であるが、急性及び慢性の食事リスクはいずれも当局の懸念レベルをはるかに下回っている。酸化防止剤としてエトキシキンの不活性使用に起因する食事ばく露は、積極的使用に起因するばく露よりも有意に少なく、EPA の懸念レベル以下である。米国の一般集団又は 2 歳未満の乳児及び小児に対するエトキシキンの食事ばく露からは、健康への悪影響は予想されない。 エトキシキンの発がん性は試験されていない。しかしながら、構造的には Flectol H に似ており、雄ラットに発がん性の証拠がある。がんリスクに関する懸念を満たすために、HED はエトキシキンの生涯ばく露がんリスクの仮説 Q*を計算し、リスクは EPA の懸念レベルをはるかに下回ると判断した。0.02%の農薬製剤は不活性成分の使用制限によって、ばく露リスクは有意に増加せず、がんリスクは依然として EPA の懸念レベルを下回ると予想される。
V. 環境中運命 ／飲料水の考 慮	<ul style="list-style-type: none"> 1, 2-ジヒドロ-6-エトキシ-2,2,4-トリメチルキノリンは、有効成分として使用される場合にのみ屋内に適用されるため、RED の文書では環境中運命やばく露リスクの特徴を明らかにしていない。不活性使用による環境中運命や影響データはほとんどない。しかし、エトキシキンは適用率が低く、使用量も少ない。1 件の研究では、不活性成分としてのエトキシキンは、鳥類に対しては急性毒性がなく、水生無脊椎動物に毒性があり、魚類には中程度の毒性があることが 2 件の研究で示されている。製剤に農業作物用の製剤に 0.02%、家畜用製剤に 0.2%以下含まれる。エトキシキン残基は土壌に強く吸着され保持されるため、この物質は土壌に吸着され表層水に到達し、そこから水生底質に分配される可能性が高い。この化合物は地下水に溶け出しにくい。さらに、エトキシキンは水に不溶性であり、加水分解試験では、水中 10 日未満で分解することが示されている。エトキシキンを不活性成分とする殺虫剤は、沈滞水や沼地の非農業地域を対象としたものであり、飲料水への影響はない。この不活性成分の物理化学的性状のため、生態毒性及び飲料水汚染リスクは EPA の懸念レベル以下である。
VI. ばく露評 価	・ (記載なし)
VII. 総ばく露 量	・ (記載なし)
VIII. 累積ば く露量	・ (記載なし)
IX. 人健康リ スク特性化	<ul style="list-style-type: none"> 本化学物質の農薬使用に起因すると考えられる全てのばく露経路を考慮すると、信頼できる情報がある食事ばく露及び他の全ての非職業ばく露源を考慮すると、本化学物質への総ばく露により、どの集団サブグループにも影響が生じないことは合理的な確実性がある。
X. 生態毒性及 び生態リスク 特性化	・ (記載なし)

図表 2-48 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要
(酢酸エチルエステル等)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	酢酸エチルエステル (4B)、酢酸ペンチルエステル (3)
CAS 番号	141-78-6 (酢酸エチルエステル)、628-63-7 (酢酸ペンチルエステル)
(参考) カナダ 現行分類	酢酸エチルエステル (4B)、酢酸ペンチルエステル (4B)
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<ul style="list-style-type: none"> 40 CFR 180.910 : 制限なし (溶媒/共溶媒) (酢酸エチルエステル) 40 CFR 180.910 : 制限なし (溶媒/共溶媒/誘因剤) (酢酸ペンチルエステル)
III. 物理化学 的特性	<p>【酢酸エチルエステル】</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子量 : 88.11 物理状態 : 透明で揮発性の可燃性液体、特徴的な果実集 融点 : -83°C 沸点 : 77°C 水溶性 : 10% (25°C) その他の溶解 : アルコール、アセトン、クロロホルム、エーテルと混和 相対密度 : 0.902 (水=1、20°C) 相対気体密度 : 3.04 (空気=1) 蒸気圧 74.4 mmHg(20°C) オクタノール/水分配係数 : 0.73 ヘンリー定数 : 1.34×10^{-4} atm m³/mole <p>【酢酸ペンチルエステル】</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子量 : 130.19 物理状態 : 洋ナシ様臭気の揮発性溶剤 融点 : -70.8°C 沸点 : 149.25°C 水溶性 : 1,000 mg/L その他の溶解 : アルコール、エーテルと混和 相対密度 : 0.8756 (水=1) 相対気体密度 : 4.5 (空気=1) 蒸気圧 : 4 mmHg(25°C) オクタノール/水分配係数 : 2.30 ヘンリー定数 : 3.88×10^{-4} atm m³/mole
IV. 有害性評 価	<p>【急性毒性】</p> <p><酢酸エチルエステル></p> <ul style="list-style-type: none"> ラット、ウサギ経口毒性試験で LD50 が 5.6、4.94 g/kg、ラット、マウス、ラット吸入毒性試験 (ばく露期間は 6 時間、2 時間、不明) で LD50 が 16,000 ppm、12,295 ppm、55,000 ppm、ウサギ経皮毒性試験 (24 時間) で LD50>18 g/kg、ウサギの眼刺激性は最小限又はやや有害と報告 <p><酢酸ペンチルエステル></p> <ul style="list-style-type: none"> ラット、ラット、ウサギ経口毒性試験で LD50 が >1,600、6,500、7,400 mg/kg、ラット吸入毒性試験 (ばく露期間は 8 時間) で LD50 が 5,200 ppm、ウサギ経皮毒性試験で LD50 9.5 mL/kg、モルモットの皮膚刺激性は僅か、皮膚感作性は僅かな可能性、ウサギの眼刺激性は軽傷と報告 <p><酢酸エチルエステル></p> <ul style="list-style-type: none"> 雌雄ラット吸入ばく露試験 (600、3,000、6,000 ppm、6 時間) で試験期間中に死亡は認められず、ばく露期間、観察期間中に明らかな臨床徴候は認められなかった。ばく露翌日の全濃度で雌雄とも体重減少が認められた。6,000 ppm 群では雌雄ともにばく露後に絶対体重の減少が認められた。その後の日には、全てのばく露群で体重増加が認められた。剖検ではどの動物にも肉眼的病変は認められなかった。観察総合評価法(FOB)の所見は、3,000 及び 6,000 ppm 群の動物においてばく露後の初期測定期間のみに、まぶたの下垂又は閉鎖、歩行の変化、苦しそうな呼吸又は苦しう

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	酢酸エチルエステル (4B)、酢酸ペンチルエステル (3)
	<p>に聞こえる呼吸、平均体温の低下、猫背姿勢、瞳孔サイズの低下、立毛、平均前肢握力の低下、及びケージサイド観察中の睡眠が含まれた。神経毒性の NOEL は 600 ppm であった。</p> <p>＜酢酸ペンチルエステル＞</p> <ul style="list-style-type: none"> 雌雄ラット吸入ばく露試験 (500、1,500、3,000 ppm、6 時間) では毒性の明白な臨床徴候や体重の変化、自動運動活動測定又は FOB 評価は認められなかった。試験の NOEL は 3,000 ppm であった。 <p>＜酢酸エチルエステル及び酢酸ペンチルエステル＞</p> <ul style="list-style-type: none"> 自発運動と FOB を用いてマウスに 20 分間吸入ばく露した後の両物質の急性神経行動学的影響を比較した。酢酸エチルエステルを 0、250、500、1,000、2,000 ppm で、酢酸ペンチルエステルを 0、500、1,000、2,000、4,000 ppm で試験を行った。酢酸エチルエステルは 2,000 ppm で運動活性が有意に低下したが、酢酸ペンチルエステルでは影響は見られなかった。酢酸エチルエステルの急性影響からの回復は速く、ばく露チャンバーからの除去後数分以内に始まった。 <p>【亜慢性毒性】</p> <p>＜酢酸エチルエステル＞</p> <ul style="list-style-type: none"> 雌雄ラット経口毒性試験 (0、300;900、3,600 mg/kg/day、93 日間、中間屠殺は 44、45 日目に行い、残りのラットは 91、92、93 日目) では死亡率、罹患率、明白な臨床徴候、体重増加及び摂餌量を調べた。また、血液学的、臨床化学的及び尿検査パラメータをモニターし、眼科検査を中間及び最終と殺の前に実施した。生存率は高く、300 mg/kg/day 群の対照群に死亡はなかった。900 mg/kg/day 群では 93%、3,600 mg/kg/day 群では 77%が試験終了まで生存した。3,600 mg/kg/day の雄は有意な毒性影響を示し、体重及び臓器重量の減少及び摂餌量の減少として現れた。900 mg/kg/day では雄性また、雌性ラットのいずれにおいても有害影響は認められず、NOEL と考えられる。 雌雄ラット亜慢性きゅうせい毒性試験 (0、350、750、1,500 ppm、1 日 6 時間、週 5 日、99~100 日間) において 750 及び 1,500 ppm で神経系機能に対する急性影響 (警戒刺激に対する行動反応の低下) が確認された。亜慢性 FOB は、毒性学的関連性の化合物関連の感覚又は運動異常を同定しなかった。1,500 ppm 群の雌では、試験第 13 週に運動活性の統計学的に有意な低下 (総運動時間の 23%低下) が認められた。運動活性の低下は全身毒性の非特異的発現と判断された。神経病理学的検査では、化合物関連異常は認められなかった。雄ラットの LOEL は 350 ppm、NOEL は示されなかった。雌ラットの LOEL は 750 ppm、NOEL は 350 ppm であった。 雄ラット亜慢性吸入毒性試験 (350、750、1,500 ppm、1 日 6 時間、週 5 日、13 週間) では、750 又は 1,500 ppm で点状聴覚刺激の伝達に対する警戒反応の低下を含むばく露中の臨床観察にばく露関連の影響を及ぼした。ばく露中のこれらの鎮静作用は、亜慢性ばく露の累積的な結果ではなく急性影響であった。臨床観察又はオペラント行動課題にばく露関連の影響はなかった。NOEL は 350 ppm であった。オペラント行動の分析では、複雑な行動タスクのパフォーマンスに対する累積的又は永続的な影響は示されなかった。 <p>＜酢酸ペンチルエステル＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット亜慢性吸入毒性試験 (300、600、1,200 ppm、6 時間/日、5 日間/週、13 週間) では FOB に関しては、最初の 2 週間に 600 及び 1,200 ppm へのばく露中に活性の低下が認められた。この影響はばく露終了後も持続しなかった。本試験条件下での FOB 評価では濃度関連変化は認められなかった。急性鎮静作用について、LOEL は 600 ppm、NOEL は 300 ppm であった。運動活動を見ると、本研究の条件下で自動運動活動測定に変化は見られなかった。運動活性の NOEL は 1,200 ppm であった。神経病理について高濃度ばく露ラットからの脳と脊髄の顕微鏡的評価は対照ラットとの形態学的差異を示さず化合物関連の変化はなかった。神経病理学的 NOEL は試験で 1,200 ppm であった。 <p>【慢性毒性及び発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 慢性毒性又は発がん性に関する情報は確認されなかった。 <p>【変異原性及び遺伝毒性】</p>

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	酢酸エチルエステル (4B)、酢酸ペンチルエステル (3)
	<ul style="list-style-type: none"> ・ チャイニーズハムスターに酢酸エチルエステル 10 mL/kg (473 mg/kg)を単回腹腔内投与した。小核試験の結果は陰性であった。責任医師は、経口投与により高用量 (2,500 mg/kg)で実験を繰り返した。結果は再び陰性であった。Ames 試験 (S9 なし) 及び in vitro 染色体異常試験を実施した。Ames 試験では陰性であったが染色体異常試験陽性となった。 ・ NTP で実施された研究結果を報告した。同プログラムでは、酢酸エチルエステルが CHO 細胞において姉妹染色分体交換(SCE)及び染色体異常を誘発する能力について研究された。S9 活性化なし(1.51 mg/mL)では陰性であり、S9 活性化あり(4.02 mg/mL)では陽性であった。S9活性化なし及びS9活性化ありの染色体異常試験(5.02 及び 5.01 mg/mL) では陰性であった。 ・ NTP は、ラットとハムスターを用いて、S9 活性化の有無にかかわらずいくつかの細菌株について Ames 試験 を実施し陰性であった。 ・ 全体として、酢酸エチルエステルは変異原性を示さない。 <p>【発生毒性】</p> <p><酢酸エチルエステル></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 発生中のニワトリ胚に酢酸エチルエステルを投与することにより、以下の 4 条件下で催奇形性スクリーニングを実施した。(1)ブレインキュベーション時に空気細胞を介して注入、(2)96 時間後の空気細孔による注入、(3)0 時間後の卵黄に注入、(4)96 時間後に卵黄に注入である。各条件について、25 mg/卵までの 5 用量を試験した。全ての胚及び孵化した雛を構造的及び機能的に発育の異常について肉眼的に調べ、催奇形性を示さないことを見出した。 ・ 酢酸塩を経口投与すると、酢酸とそれに対応するアルコールに急速に加水分解する。酢酸エチルエステルの場合、経口投与後に酢酸とエタノールが急速に生成する。経口ばく露経路を通じて実施された信頼できる発生毒性又は生殖毒性データが確認されなかったため、エタノールに関するレビューから経口ばく露のサマリーを引用した。雄マウス生殖試験 (エチルアルコールが約 8.5、16.0、20 g/kg/day) で、わずかな生殖への影響 (精子運動性の低下) のみが認められた。別の試験では 2、3/kg/day のエチルアルコールを 9 週間にわたって強制経口投与し妊孕性への影響は認められなかった。しかし、本試験では、3 g/kg/day の用量では、小さい児動物の発生率が高いことが明らかになった。同じ研究者による後の試験では、雄ラットに 5 g/kg/day を投与しても、受胎能に対する影響は見られなかった。UNEP は、エタノールに関して、「証拠の総合的な重みは、発生毒性 NOAEL は典型的には>6,400 mg/kg であり母体毒性 (3,600 mg/kg) と比較して高い」とした。 <p>【酢酸ペンチルエステル】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ TSCA に基づき提出された妊娠ラット吸入発生毒性試験 (65%酢酸 n-アミル及び 35%酢酸 2-メチルブチルの混合物、0、500、1,000、1,500 ppm、妊娠日 6~16 日、6 時間/day、母動物は GD 21 日目に屠殺)において肝臓、腎臓及び妊娠子宮重量を評価、黄体数を数え、着床部位の状態を特定して記録した。母体毒性は 1,500 ppm 群で認められ、妊娠体重増加、補正体重、補正体重増加が減少したことから明らかであった。妊娠日 17~21 までの全てのばく露群で食物消費が減少 (ばく露後期間) した。補正後の体重増加は 500 及び 1,000 ppm 群でわずかに減少した。胎児では、カテゴリー別の個々の外奇形、内臓奇形又は骨格奇形、又は全奇形に統計学的有意差はなかった。カテゴリー別の変異 (例、外部、内臓、骨格) 又は総変異の発生率にばく露に関連した増加はなかった。雌雄混合又は雄胎児の胎児体重に統計学的に有意な減少はなかった。しかし、1,000 及び 1,500 ppm 群の雌胎児体重には統計学的に有意な減少が認められた (3.5%、4.2%)。1,500 ppm 群の雌では、頭部斑状出血及び胎児無気肺 (出生時に胎児の肺が拡張しない状態) の発生率が統計学的に有意であった。無気肺は 1,000 ppm 群の雌でも増加した。1,500 ppm 群の雌胎児において骨格影響の統計学的に有意な発生率が認められた。影響としては、環椎前弓の骨化不良、胸椎 9 番二葉、後肢の近位指節の大部分の骨化不良などがある。骨格への影響は 1,000 ppm 群で増加し、500 ppm 群でわずかに増加した。試験責任者は、「500 ppm 群の所見は胎児体重の減少と関連して観察されず、生物学的影響とは考えられなかった」と指摘している。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	酢酸エチルエステル (4B)、酢酸ペンチルエステル (3)
	<ul style="list-style-type: none"> 要約すると、体重及び摂餌量の減少に基づく母体の LOAEL は 500 ppm である。NOAEL は設定されなかった。発生毒性 LOAEL は 500 ppm であり、骨格変異の発生率が増加し、1,000 及び 1,500 ppm でも骨格変異の発生率が増加したことにに基づく。発生 NOAEL は設定されなかった。 TSCA に基づき提出された妊娠ウサギ吸入ばく露発生毒性試験 (GD 6~18、1 日 6 時間、酢酸アミル (酢酸 n-アミルと酢酸 2-メチルブチルの 2 つの異性体の混合物、0、500、1000 ppm、GD 29 日目に屠殺) において体重、肝臓及び腎臓重量、及び妊娠子宮重量を評価し、黄体数を数え、着床部位の状態を特定して記録した。試験中に死亡は認められなかった。母体毒性は 1,500 ppm 群で観察され、ばく露期間の最初の 6 日で体重が減少し、ばく露期間全体で摂餌量が減少した。胎児検査では、いずれのばく露群においても胎児毒性又は発生毒性の証拠は示されなかった。胎児の外部、内臓及び骨格検査では、変異又は奇形の発生率にばく露に関連した差は認められなかった。試験責任者によると、母体毒性の NOEL は 1,000 ppm であり、発生毒性の NOEL は少なくとも 1,500 ppm であった。 【代謝及び薬物動態】 酢酸塩を経口投与すると、酢酸とそれに対応するアルコールに急速に加水分解する。酢酸エチルエステルは加水分解されてエタノールと酢酸になり、エタノールは呼吸、排尿、及び生体内変換の組み合わせによって排泄される。肝臓は主要な酢酸エチルエステル代謝器官である可能性が高い未変化の酢酸エチルエステルはほとんど排泄されないことが示されている。 【乳児及び小児に対する特殊な考慮】 両物質一般に急性毒性が低い。ラット及びウサギの経口 LD50 値は少なくともカテゴリー III であり、眼及び皮膚刺激は軽度であると考えられる。不活性成分として使用で予想されるばく露レベル及びばく露経路では、発生毒性は予想されず、乳児が成体よりもその影響に感受性が高いとは予想されない。予想されるばく露経路である経口摂取により、酢酸エチルエステルは速やかに加水分解されてエタノールになる。UNEP は、エタノールに関して、「動物における発生影響の NOAEL は、3,600 mg/kg での母体毒性影響と比較して高く、典型的には >6,400 mg/kg 体重である。」とした。 酢酸ペンチルエステルの発生毒性試験は吸入経路によるもののみ。ラットとウサギの 2 種類の哺乳類について研究が行われた。ラット試験では、発生毒性は母体毒性を引き起こす用量でのみ認められた。また、影響が生じている用量は、不活性成分としての使用量から予想されるよりもはるかに高い。酢酸ペンチルエステルは天然に存在し、その環境中運命特性のため、飲料水中で懸念される濃度が発生することはないと予想しており、いかなる住宅ばく露も低いと予想される。ウサギの酢酸ペンチルエステル発生毒性試験では、1,500 ppm で母体毒性が認められ、児動物には毒性は認められなかった。 この情報に基づく、現時点では、不活性成分として使用された場合に、乳児及び小児の感受性が増加する懸念はない。同様の理由から、リスクの評価に安全係数分析は用いられていない。乳児や小児を保護するための追加の 10 倍の安全係数も不要である。
V. 環境中運命 ／飲料水の考 慮	<ul style="list-style-type: none"> 水に排出された場合、微生物の分解と揮発が重要な除去機構である可能性が高い。酢酸エチルエステルは、多くの BOD 試験、天然水 BOD 試験、嫌気性条件下で容易に生分解することが示されている。河川の揮発半減期は実験的に測定し約 9 時間と推定された。加水分解は中性又は酸性水では重要ではないが、アルカリ性水では重要になる。25℃、pH=7、8、9 における加水分解半減期はそれぞれ 2.0 年、73 日及び 7.3 日である。水生酸化 (HO ラジカル)、底質吸着、生物濃縮は重要ではないと予想される。酢酸エチルエステルが大気中に排出されると、光化学的に生成した HO ラジカルと反応し、推定半減期は 19~23℃で 5.5~5.9 日である。酢酸エチルエステルは土壌に排出されると、著しい浸出及び生分解を受けやすい。乾燥表面からの揮発は比較的速いと予想される。 SAR に基づき、酢酸ペンチルエステルは環境中で同様に挙動すると予想される。酢

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	酢酸エチルエステル (4B)、酢酸ペンチルエステル (3)
	<p>酸エチルエステルと同様に、酢酸ペンチルエステルは全ての媒体で急速に生分解され、半減期は酢酸エチルエステルと同程度か速い。酢酸ペンチルエステルは易生分解性に分類される。加水分解反応速度は類似しており、ヒドロキシラジカルとの大気反応は酢酸ペンチルエステルの方が速く、半減期は数日程度である。底質吸着はわずかに高くなるが、地下水への移動を大幅に緩和するには十分ではない。乾燥表面からの揮発はかなり速いが、酢酸エチルエステルほどではない。生物濃縮は有意ではないと予想される。</p>
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> 両物質は、経口、経皮、吸入の経路でばく露される。これらの酢酸塩へのばく露は、主に経口経路、この不活性成分が適用された農作物の消費及び飲料水によるばく露であると予想している。両物質を含有する製品の家庭での使用により、経皮及び吸入経路を通じてさらなるばく露が生じる可能性がある。予想される食品、飲料水、及び住宅へのばく露については以下で考察する。 <p><食品・飲料水></p> <ul style="list-style-type: none"> 両物質、食品中に検出されると予想されるが、濃度は低い。どちらも植物、植物材料、その他の生体材料に自然に存在する。酢酸エチルエステルは果物、ナッツ、肉製品などあらゆるものに含まれる。最も高い濃度が報告されているのはアルコール飲料で、ウイスキーには 800 ppm、ビールには 50 ppm の酢酸エチルエステルが含まれていることがわかった。果汁には約 2 ppm 含まれていた。酢酸ペンチルエステルは、果物、鶏肉からジャガイモまでの一連の食品で同定された。両物質の環境中運命特性のため、土壌及び水中で容易に生分解するため、飲料水へのばく露は低いと予想している。 <p><居住></p> <ul style="list-style-type: none"> 両物質の物理化学的特性（いずれも全ての媒体で急速に生分解すると予想）から、住宅媒体による残留は低いと予想している。さらに、急性経皮毒性試験及び吸入毒性試験で低い毒性を示している。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> 両物質、製剤中の不活性成分としてのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考えると、ヒトばく露の全ての経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> 酢酸エチルエステル、酢酸ペンチルエステル及びその他の物質に関して共通の毒性メカニズムを発見しておらず、両物質は他の物質によって生成される毒性代謝物を生成しないようである。両物質が他の物質と共通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> 両物質の全ての入手可能な情報を考慮して、食事性（食料と飲料水）ばく露及び信頼できる情報がある他の全ての非職業ばく露源を考慮した場合、不活性成分としての使用による総ばく露がいかなる集団サブグループにも影響をもたらさないという合理的な確実性があると判断した。不活性成分としての使用による全体的なばく露は、有害影響を生じるいかなる用量レベル以下のヒトばく露をもたらすと予想される。これは入手可能な動物毒性試験及び両物質の使用パターンに基づいている。 両物質ともに全般的に急性毒性は低く、経口 LD50 はカテゴリーIII 以上で、眼及び皮膚刺激性は軽度であると考えらえる。不活性成分としての使用による予想ばく露レベルでは発生毒性は予想される、乳児が成体よりも影響に感受性が高いことは予想されない。また、酢酸エチルエステルは変異原性を示さない。両物質のばく露は動物実験で影響が認められた濃度よりもはるかに低い濃度で起こると予想される。両物質は自然にばく露され、WHO は酢酸エチルエステルを香料として、FDA は GRAS（一般的に安全とみなされている）に分類した。また、環境中運命から飲料水で懸念される濃度が発生するとは予想されず、同様の理由から、住宅ばく露も低いと予想される。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<p><酢酸エチルエステル></p> <ul style="list-style-type: none"> メダカを含む様々な魚類及び両生類種について、125~270 mg/L の LC50 が報告。LC 50 は、様々な無脊椎動物で 130~3,950 mg/L と報告。魚類又は無脊椎動物について報告された最小の急性毒性濃度は 19.4 mg/L であり、96 時間のばく露でファットヘッドミノアの成長を阻害である。

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	酢酸エチルエステル (4B)、酢酸ペンチルエステル (3)
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 唯一の慢性毒性データは、9.65 mg/L 以上の濃度で成長が阻害された 32 日間のファットヘッドミノーの試験である。水生植物及び細菌のうち、<i>Scenedesmus</i> sp は群を抜いて感受性が高く、細胞増殖阻害閾値は 15 mg/L であった。 ・ ECOTOX データに基づき、酢酸エチルエステルは水生生物に対して実質的に無毒であると分類される。水生植物と原生動物への影響濃度、測定バイオマス及び/又は個体群の増加は、150 ～1,000 mg/L をはるかに超える範囲。陸上影響データはなかった。代替としての哺乳類のデータに基づくと、酢酸エチルエステルは実質的に毒性がないと考えられる。 <p>＜酢酸ペンチルエステル＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 最も感受性の高い魚種はモスキートフィッシュ (LC50 65 mg/L、24～96 時間) であると報告。しかし、クリークチャブがより感受性が高いかどうかは不明である (LC100 120 mg/L、デトロイト河川水ばく露、24 時間)。その他の報告結果は、淡水中のブルーギル・マンボウ 96 時間 LC50=650 ppm、合成海水中的内陸ギンザケ 96 時間 LC50=180 mg/L であった。これらの結果は、酢酸ペンチルエステルが魚に対してわずかに毒性があることを示す。無脊椎動物の毒性は、ミジンコ 48 時間 EC50=440 mg/L を用いた。無脊椎動物は実質的に無毒と分類される。 ・ ECOTOX 水生植物と原生動物への影響に関する情報を提供した。影響濃度、測定バイオマス及び/又は個体群の増加は、63 ～500 mg/L 以上の範囲。陸生動物影響データはなかった。代替としての哺乳類のデータに基づくと、実質的に毒性がないと考えられる。植物に関するいくつかの試験は最高用量では影響がないことを示した。 ・ 酢酸エチルエステルと酢酸ペンチルエステルが環境中で急速に分解されることを示す入手可能な環境中運命データと、高用量でのみ影響を示す入手可能な測定された影響データに基づくと、環境中での適用は、絶滅危惧種及び絶滅危惧種に対する EPA の懸念レベルを超える可能性があるために、100 lb/A を超えなければならない。

図表 2-49 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要
(ポリオキシエチレンソルビタントリオレエート等)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ポリオキシエチレンソルビタントリオレエート等多数の物質
CAS 番号	9005-70-3
(参考) カナダ 現行分類	4B
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	<ul style="list-style-type: none"> 40 CFR 180.920 : 制限なし (界面活性剤、界面活性剤関連の補助成分) (ポリオキシエチレン(5)ソルビタンものオレイン酸塩) 40 CFR 180.910 : 制限なし (界面活性剤、界面活性剤の補助成分) (ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート) 40 CFR 180.920 : 制限なし (界面活性剤) (ポリソルベート 60) 40 CFR 180.910 : 制限なし (乳化剤) (ポリソルベート 65) 40 CFR 180.910 : 制限なし (界面活性剤、界面活性剤の補助成分) (ソルビタン酸脂肪酸エステル (少量の関連脂肪酸を含む C12、C14、C16 及び C18 に限定された脂肪酸) 及びその誘導体 : 平均 5-20 モルを含むポリオキシエチレン) 40 CFR 180.930 : 制限なし (緩衝剤、腐食抑制) (ソルビタン酸脂肪酸エステル (少量の関連脂肪酸を含む C12、C14、C16 及び C18 に限定された脂肪酸) 及びその誘導体 : 平均 16-20 モルを含むポリオキシエチレン)
III. 物理化学 的特性	<ul style="list-style-type: none"> ソルビタン酸脂肪酸エステル及びポリソルベート類の代表的物理的及び化学的性質の詳細が付録で記載 (物質多数のため省略)
IV. 有害性評 価	<p>【代謝及び薬物動態】</p> <p><ソルビタン脂肪酸エステル></p> <ul style="list-style-type: none"> エステルは代謝されてソルビタンと一般脂肪酸に戻り、どちらも毒性は低い。放射線標識したモノステアリン酸ソルビタンをラットに経口強制経口投与した試験では約 90%が吸収され、ソルビタン及びステアリン酸に加水分解された。これらの結果は、他のソルビタン脂肪酸エステルが経口摂取された場合に同様の酵素的加水分解を受ける可能性があることを示唆している。ソルビタンと対応する脂肪酸に代謝される。得られた代謝物は、脂肪酸β酸化又は炭水化物代謝経路を介してさらに代謝され、尿中に排泄される、又は肺で呼吸される二酸化炭素として排泄される、より小さくより極性のある水溶性代謝物のいずれかになると予想される。ソルビタン脂肪酸エステルの分子量が大きいことから、無傷の皮膚への経皮吸収は考えにくい。 <p><ポリソルベート></p> <ul style="list-style-type: none"> ラットにおけるポリソルベート 20 の代謝は、C14 標識トレーサー技術を用いた試験で詳述されている。ポリソルベート分子のエステル結合は脾臓リパーゼによって加水分解され、脂肪酸部分とポリオキシエチレン部分が生じる。脂肪酸部分は急速に吸収されて酸化され、80%が呼吸 CO₂ として、12%が枝肉中で、4%が消化管(GI)で吸収されず、2.5%が尿中で、1.2%が肝臓中に分布する。残りのポリオキシエチレンソルビタン部分は消化管で吸収されにくく、ポリソルベート 20 では糞中に 90%、尿中に 8%、ポリソルベート 80 では糞中に 91%、尿中に 2.1%、枝肉中に 1.6%が排泄される。ポリソルベートの分子量が大きいことから、無傷の皮膚への経皮吸収は考えにくい。 <p><ソルビタン脂肪酸エステル></p> <p>【急性毒性 (経口)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ソルビタンエステルを用いた 20 試験でラット LD₅₀ の最小値はステアリン酸ソルビタンで 31,000 mg/kg であった。ラウリン酸ソルビタンの試験のラット LD₅₀ は 33,600~41,500 mg/kg の範囲。 <p>【慢性/亜慢性 (経口)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ニワトリ、ネズミ、サル及びハムスターに対するソルビタンラウ酸塩の亜慢性混餌試験ではエステル濃度が 10%未満の場合、毒性影響は見られなかった。ステアリン酸ソルビタン、ラウリン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタンを飼料中濃度 5%で長期混餌試験では、2 年間にわたりラットに有害影響は認められなかった。オレイン酸

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ポリオキシエチレンソルビタントリオレート等多数の物質
	<p>ソルビタンをラットに亜慢性毒性試験では 10%未満では異常は認められなかった。ラウリン酸ソルビタン及びオレイン酸ソルビタンを用いた長期混餌試験では、ラットに 2 年間にわたり 5%の食餌を与えても有害影響は認められず、ステアリン酸ソルビタン 5%を 20 ヶ月間与えたイスでは化合物関連の変化は認められなかった。</p> <p>【急性毒性（経皮）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ウサギ経皮毒性試験（6.8、10.2 g/kg、24 時間、ソルビタンセスキオレイン酸）の 2 試験において、その後の 14 日間の観察期間中に異常行動、有害体重変化、又は肉眼的変化は認められなかった。塗布部位に紅斑が認められたが、7 日目までに消失した。ドレイズ種の刺激性試験では、100%ソルビタントリオレイン酸は軽度の刺激性を示し、50%のソルビタンパルミチン酸、30%のステアリン酸ソルビタントリスチアリン酸及び 30%のソルビタントリスチアリン酸は、24 時間閉塞下のウサギ皮膚に適用した後、いずれも刺激性を示さなかった。試験部位は 24 時間と 72 時間で採点した。24 時間閉塞下のウサギ皮膚に対する 50%ステアリン酸ソルビタンの一次皮膚刺激性は、ドレッシングを除去した 2 時間後及び 24 時間後に等級分けしたときに最小の刺激性であった。ステアリン酸ソルビタン(60%、10%、又は 1%)、ラウリン酸塩(100%、60%、10%、又は 1%)、オレイン酸塩(100%、60%、又は 10%)及びトリオレイン酸塩(100%、10%、又は 1%)を毎日塗布した場合、急性皮膚刺激性試験の 10 日目に、それぞれウサギ皮膚に対して刺激性があることが決定された。ラウリン酸ソルビタン(100%、60%、又は 10%)、オレイン酸塩 (100%) 及びトリオレイン酸塩(100%、10%、又は 1%)はそれぞれ試験 3 日目に刺激性を示し、ステアリン酸ソルビタン(60%、10%、又は 1%)、ラウリン酸塩 (1%) 及びオレイン酸塩 (60%又は 10%)はそれぞれ試験 3 日目に非刺激性を示した。 <p>【慢性/亜慢性（経皮）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ウサギ亜慢性経皮毒性試験（ステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸、パルミチン酸及びトリオレイン酸）では、全身毒性は認められなかった。2%のステアリン酸ソルビタンをウサギの皮膚に毎日 3 ヶ月間塗布した 2 件の試験で、中等度の紅斑、軽度の浮腫と落屑がみられた。同じくウサギ経皮毒性試験（1%ソルビタンセスキオレイン酸塩、週 5 日、13 週間）では最小限から軽度であった。また、4%ソルビタンパルミチン酸塩を週 5 日、4 週間ウサギに投与したところ、試験終了時に重度の紅斑と重度の皮膚炎が認められた。5%ソルビタントリオレイン酸をウサギ皮膚に 93 日間塗布したところ、軽度の紅斑が認められた。 <p>【感作性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 件の Magnusson and Kligman のモルモットマキシマイゼーション試験ではイソステアリン酸ソルビタンは 50~100%の局所塗布で非常に低い感作性を示した。 <p>【眼刺激性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 多数の眼刺激性試験の結果から、ソルビタン脂肪酸エステル濃度の濃度が 4%~100%の範囲であれば、最小刺激性まで刺激性はないことが示された。 <p>【生殖発生毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラット 4 世代混餌毒性試験（単ステアリン酸ソルビタン 0%、5%、10%、20%、2 年間）では 5 及び 10%で生殖、妊娠、成長、授乳及び死亡に観察された影響を示さなかった。成長及び乳汁分泌障害へのわずかな影響が 20%で報告され、発達への影響の報告はなかった。さらに、種々のソルビタンエステル及び構造的に類似した代替物質であるソルビタン、脂肪酸 C6-10 テトラエステル(CAS 228573-47-5)の亜慢性毒性試験では、肉眼的観察及び病理組織学によって決定されたように、生殖器官に悪影響を及ぼさないことが示されている。96 週間の多世代試験において、10%までのソルビトールをラットに投与しても、有意な生殖への悪影響は認められなかった。多価アルコールの混合物である水素化デンプン加水分解物(HSH)の安全性は、ラットの 2 年間の摂取試験で検討したところ、生殖又は発生への影響を生じなかった。 <p>【変異原性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ステアリン酸ソルビタンは、0.01~300 µg/ml の濃度でハムスター卵巣細胞の <i>in vitro</i> 形質転換を誘発せず、代謝活性化の有無にかかわらずネズミチフス菌株において変異原性を示さなかった。チャイニーズハムスター線維芽細胞を用いた染色体異常試験では、特定されていないソルビタン脂肪酸エステル(DMSO 中の最大用量 0.3

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ポリオキシエチレンソルビタントリオレート等多数の物質
	<p>mg/ml)のあいまいな結果が認められた。HPV Test Plan のデータは、細菌又は哺乳類の遺伝子変異試験、又はソルビタンエステル及び代理品の <i>in vitro</i> 染色体異常試験に基づいて、代謝活性化の有無にかかわらず、変異原性又は染色体異常活性の証拠を示さなかった。</p> <p>【発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> マウス混餌毒性試験（ステアリン酸ソルビタン 0%、0.5%、2.0%、4.0%、80 週間）では、腫瘍の種類や発生率に対照群との差は認められなかった。雄マウス経皮毒性試験（ソルビタンラウレート原液、週 2 回、73 週間）では発がん作用は認められなかった。ラウリン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン及びトリオレイン酸ソルビタンの腫瘍プロモーター及び発がん性試験では、150 μg の DMBA (7,12-ジメチルベンズ (a) アントラセン) (パラフィン中に 0.3%) によって、開始後、ラウリン酸ソルビタンのみが腫瘍プロモーターとして活性を示した。オレイン酸ソルビタン及びトリオレイン酸ソルビタンは DMBA 開始後、腫瘍プロモーターとして不活性であった。この同じ試験では、様々なソルビタンに 0.3%、0.03%、又は 0.003% の DMBA を溶解し、週に 3 回マウスの剃毛した背中に適用することによって、それらの発がん活性も調べた。その結果、0.003% DMBA の溶媒として用いた場合、マウス皮膚上で発がん物質としてラウリン酸ソルビタン及びトリオレイン酸ソルビタンが活性であることが示された。 <p><ポリソルベート></p> <p>【急性毒性（経口）】</p> <ul style="list-style-type: none"> 33 件のラット経口毒性試験の LD 50 は 5000～38,900 mg/kg の範囲。 <p>【慢性/亜慢性（経口）】</p> <ul style="list-style-type: none"> 飼料中濃度 0.1～25% のポリソルベートの数多くの混餌試験が、6 週間～2 年間及び数世代にわたって様々な動物種で実施されている。これらの試験の結果は、影響は食餌の約 5% から見られるが、これらの影響は主に下痢に関連しており、おそらく「腸管内腔に吸収されていないポリオキシエチレンソルビタン部分が高濃度であることに起因する」と結論付けている (CIR)。JECFA は、下痢自体は粗悪な基礎食の使用によって悪化した可能性があり、「これらの物質の評価は、試験方法が大幅に改善された最近の試験結果によって示された有害影響を引き起こさないレベルに基づくべきである」とした。また、ヒトの 1 日許容摂取量の推定値は 0～25 mg/kg であり、ラットで毒性学的影響を引き起こさないレベルは 2500 mg/kg 体重であり、多くの種が長期間にわたってはるかに多くの量の食事に耐えられると判断した。 <p>【急性毒性（経皮）】</p> <ul style="list-style-type: none"> ドレイズ法を用いたウサギの一次皮膚刺激性試験が実施され、6 試験で刺激性の徴候が認められず、3 試験で最小限の刺激性が認められ、1 試験で軽度の刺激性が認められた。これらの試験は全て、100%濃度のポリソルベート、20、40、60、又は 80 (CIR 1984) を使用した。 <p>【慢性/亜慢性（経皮）】</p> <ul style="list-style-type: none"> 最大 60 日間の亜慢性皮膚刺激性試験でポリソルベートを試験したところ、局所皮膚への壊死への刺激は最小限であった。これらの作用はポリソルベートの乳化作用による表皮細胞膜の損傷に起因した。 <p>【感作性】</p> <ul style="list-style-type: none"> Magnusson and Kligman のモルモットマキシマイゼーション試験において、PEG-20 ソルビタンオレイン酸塩（ポリソルベート 80）及び PEG-20 ソルビタントリスアレート（ポリソルベート 65）は非感作性であり、PEG-20 ソルビタンラウリン酸塩（ポリソルベート 20）は中等度から強力な感作性であった。 <p>【眼刺激性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ポリソルベート類は、<i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 眼刺激性試験のいずれにおいても、非刺激性から軽度刺激性であった。ポリソルベートのウサギ眼刺激性試験では蒸留水中 30% w/v 及び 100%ポリソルベート 20、21、40、60、61、65、80、81、又は 85 (CIR, 1984) の範囲の濃度で、刺激性なし又は最小限の刺激性が示された。 <p>【生殖発生毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> Sprague-Dawley ラット経口毒性試験 (PEG-20 ソルビタンラウ酸塩、0、500、5000

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ポリオキシエチレンソルビタントリオレート等多数の物質
	<p>mg/kg/day、妊娠 6~15 日目に投与し、妊娠 20 日目に中止) では母体の LOAEL は 5000 mg/kg/day (投与中の体重増加の 14%減少) であり、母体の NOAEL は 500 mg/kg/day であった。出生前の発生に対する有害影響は認められなかったため、発生 NOAEL は>5000 mg/kg/日であった。妊娠マウス in vivo 催奇形性スクリーニング経口毒性試験 (PEG-20 オレイン酸ソルビタン、妊娠 8~12 日目、2500 mg/kg/日) では発生毒性は生じなかった。妊娠ラット催奇形性試験 (PEG-20 ステアリン酸ソルビタン (ポリソルベート 60)、0.1%、1.0%、10%、妊娠 7~14 日) では出生前の発生に有害な影響は認められなかった。亜慢性及び慢性の経口毒性試験において、PEG は生殖への悪影響を引き起こさなかった。</p> <p>【変異原性/遺伝毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ポリソルベートは、遺伝毒性試験で陽性と陰性の両方の結果をもたらしたステアリン酸 PEG-20 ソルビタンを除いて、多くの細菌及び哺乳動物系で非変異原性であった(CIR)。 <p>【発がん性 (経口)】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 年間の試験で、25,000 ppm 又は 50,000 ppm の PEG-20 ソルビタンオレイン酸塩を毎日投与された雌雄マウス又は雌ラットでは、腫瘍の発生率の増加は認められなかったが、副腎髄質の褐色細胞腫の発生率の増加に基づく高用量群の雄ラットに対する発がん性の証拠はあいまいであった (証拠があいまい=化学的に関連する可能性のある腫瘍のわずかな増加)。PEG-20-ソルビタンステアリン酸は雄ラットの胃発がん試験において腫瘍発生率を増加させなかった。ポリソルベートについて実施された多数の経口試験では、この経路による発がん性の証拠は示されなかった。ラット、ハムスター、イヌ、マウス及びウサギを対象とした 11 試験において、59 日間~13 ヶ月間にわたって 1~25%の食餌を与えても腫瘍は認められなかった。 <p>【発がん性 (経皮)】</p> <ul style="list-style-type: none"> 一部の試験では、高濃度のポリソルベートを皮膚に局所塗布すると皮膚腫瘍が発生したが、ほとんどの腫瘍は良性で退縮する傾向があり、その後の試験の見直しは、ポリソルベートを皮膚に塗布しても発がん性はないと結論した。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> ソルビタン脂肪酸エステル又はポリソルベートが生殖に悪影響を及ぼすことを示す証拠はない。親化合物であるソルビトールは、多世代生殖試験で有害影響を示さなかった。モノステアリン酸ソルビタンの 4 世代生殖毒性試験では、児動物に対する感受性が増加した (成長及び授乳に対する影響)。しかし、これらの影響は最高用量の 20%でのみ認められた。ポリソルベートはいくつかの試験で生殖及び発生への影響を示しているが、その影響はまた、母体毒性があり、限度用量を超えるばく露レベルでのみ認められた。NTP 発生毒性試験ポリオキシエチレンソルビタンモノオレイン酸 (ポリソルベート 80) の母体 LOAEL は 500 mg/kg/day (母体の相対肝重量の増加) であり、決定的な発生有害影響は認められなかった (発生 NOAEL>5000 mg/kg/day)。この情報に基づくと、現時点では、乳児及び小児に対する感受性の増大の懸念はない。これらの同じ理由から、リスクを評価するために安全係数分析が使用されておらず、したがって、乳児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数も不要である。
V. 環境中運命 ／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> ソルビタン脂肪酸エステルとポリソルベートの環境中運命を特徴づける試験は限られている。ポリソルベートに関する利用可能な運命データはないが、これらは環境中で同様の特性を持つと予想される。これらの化学物質は不揮発性で蒸気圧が低いようである。ソルビタン脂肪酸エステルは水に不溶性である。ソルビタン脂肪酸エステルとポリソルベートはともに、環境中の土壌又は水中で加水分解又は光分解する可能性は低く、それらの log Kow に基づいて、グループとして非常に移動する可能性は低い。 生物分解データは、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン及び代替物質である脂肪酸 C6-C10 テトラエステル(CAS 228573-47-5)について報告。これらの化学物質は環境中で中程度の生分解を受ける (28 日間で 60~83%)。EPIWIN 及び EQC(レベル III)モデリングプログラムを用いた環境中運命エンドポイントの

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ポリオキシエチレンソルビタントリオレート等多数の物質
	<p>計算データもソルビタンエステルが生分解結論を支持する。水溶性の低い代替物質であるソルビタンテトラエステルの結果としての高い生分解は、観察されたレベルの生分解を達成するためには、複数のエステル結合の酵素的切断が行われなければならないことを示している。これは、ソルビタンエステルの酵素的エステル結合開裂から生じる脂肪酸も急速に分解すると予想されるという事実と一致する。公開文献ではデータは確認されていないが、類推により、ポリソルベート類は環境中で同様の特性を有すると予想される。入手可能なデータと物理化学的特性を考慮すると、ソルビタン脂肪酸エステルもポリソルベートも、不活性成分として使用された場合には、環境中にかなりのレベルで存在する可能性は低い。</p>
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ ソルビタン脂肪酸エステル及びポリソルベートの ADI の JECFA 推定値は、それぞれ 0～25 mg/kg である。 ・ 一般集団では、ソルビタン脂肪酸エステル及びポリソルベートへのばく露の大部分は、消費者製品及び FDA 認可の直接及び間接食品添加物としての広範な使用に起因する。不活性成分の使用による食事ばく露は、消費者製品、特に直接的及び間接的な食品添加物としてのそれらの使用からのそれよりもはるかに少ないと予想され、それらは容易に体内で代謝及び/又は排泄されるので、それ以上の食事ばく露評価は必要ない。ソルビタン脂肪酸エステル及び/又はポリソルベートのいずれかの呼吸性粒子の吸入に起因するサーファクタント肺影響の可能性は、高濃度の純固形物質へのばく露とより一般的に関連するであろう。このシナリオは、吸入ばく露が無視できる製品の不活性成分としてのソルビタン脂肪酸エステル又はポリソルベートの使用と関連しては発生しないであろう。したがって、さらなる吸入ばく露評価は必要ない。不活性成分としての使用による最も可能性の高いばく露は、経皮経路によるものである。しかし、無傷の皮膚に対する刺激性及び皮膚吸収性が低いことから、ヒトの健康影響に対する懸念は低いと予想される。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・ ソルビタン脂肪酸エステル及びポリソルベートについては、ソルビタン脂肪酸エステル及びポリソルベートへのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考慮すると、ヒトばく露の全ての経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・ ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、その他の物質、及びソルビタン脂肪酸エステルとポリソルベートは、他の物質によって生成される毒性代謝物を生成しないようである。ソルビタン脂肪酸エステル及びポリソルベートが他の物質と共通の毒性メカニズムを有するとは想定していない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ ソルビタン脂肪酸エステル及びポリソルベートは、経口及び経皮経路による急性毒性が低く、一般に慢性及び亜慢性毒性も低い。生殖又は発生への影響の可能性はほとんどなく、一般に経口ばく露による変異原性又は発がん性はないと考えられている。他の既知の遺伝毒性/発がん性化合物へのばく露後の経皮試験において、高濃度での腫瘍プロモーター及び発がん活性が示されている。体内で代謝され、排泄される。これらは環境中の土壌又は水で加水分解又は光分解する可能性は低く、log Kow に基づいて非常に移動する可能性は低く、飲料水中のこれらの化学物質への高ばく露の懸念は低い。入手可能な情報を考慮すると、ソルビタン脂肪酸エステル及びポリソルベートへのヒトばく露による有害影響は、これらの化学物質を含む製品の通常の使用から予想される濃度をはるかに上回る濃度でのみ予想される。これらの化学物質の消費者製品への広範な使用及び直接的及び間接的な食品添加物としてのこれらの化学物質への平均的な食事及び皮膚ばく露は、不活性成分としての使用から予想されるばく露よりもはるかに大きい可能性がある。 ・ ソルビタン脂肪酸エステル及びポリソルベートに関する全ての入手可能な情報を考慮して、信頼できる情報がある食事ばく露及びその他の全ての非職業ばく露源を考慮すると、不活性成分として使用されるソルビタン脂肪酸エステル及びポリソルベートへの総ばく露により、いかなる集団サブグループにも影響が生じないという合理的な確実性があると判断した。
X. 生態毒性及び生態リスク	<ul style="list-style-type: none"> ・ 水生生物及び陸生生物に対するソルビタン脂肪酸エステル又はポリソルベートの影響を特徴づけるために測定された毒性データは限られている。ソルビタンモノラウ

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	ポリオキシエチレンソルビタントリオレート等多数の物質
特性化	<p>レート及びソルビタンモノオレートの報告された水生毒性データは、ソルビタンエステルが水生生物に対して急性毒性がないことを示している。ほとんどのソルビタンエステルは、化合物の水溶性以上の毒性を有するため、絶滅危惧種の懸念レベルを含む、EPA の懸念レベルを超える濃度で環境中に存在する可能性は低い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ソルビタンモノラウレートでは魚類 LC50 は 75 mg/L、ソルビタンモノオレートでは魚類 LC50 は>1,000 mg/L、ソルビタン脂肪酸（C6-C10）テトラエステルは、魚類 LC50、ミジンコ LC50、藻類 LC50 では 75 mg/L、>1,000 mg/L、>1,000 mg/L と報告。

図表 2-50 不活性成分の残留基準再評価に関する評価書の概要
(アルギン酸プロピレングリコール)

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	アルギン酸プロピレングリコール
CAS 番号	9005-37-2
(参考) カナダ 現行分類	4B
I. 導入	- (以下で詳細整理)
II. 用途情報	・ 40 CFR 180.910 : 制限なし (消泡剤)
III. 物理化学 的特性	・ 分子量 : 234.2 ・ 物理状態 : 白色、黄色の繊維状又は粒状の粉末 ・ 水溶性 : 水に可溶
IV. 有害性評 価	<p>【代謝及び薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アルギン酸プロピレングリコールは、<i>in vitro</i> 模擬消化液においてプロピレングリコールとアルギン酸に加水分解されることが示されている。ある実験では模擬胃液はほとんど効果を示さなかったが、pH 7.5 の模擬腸液で 4 時間 25%、12 時間 65% のエステルを加水分解した。 ・ プロピレングリコール部分のみが吸収され代謝される。アルギン酸部分はラット及びマウスの糞便中に未変化のまま排泄。放出されたプロピレングリコールは通常の経路で酢酸、乳酸又はグリコーゲンに吸収され代謝され、5 日後に体内から完全に消失する。アルギン酸部分及び未加水分解プロピレングリコールアルギン酸は消化管から吸収されず、糞便中に排泄。 <p>【急性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラット混餌毒性試験 (5 g/kg、24 時間) では影響はみられなかった。処理 14 日後の剖検では化合物関連の異常はみられなかった。 ・ ラット経口毒性試験 (10 g/kg) では一過性の抑制を示した。その他の影響はみられなかった。 ・ ペーストとして擦過皮膚に塗布したウサギ又は乾燥粉末を眼に塗布したウサギでは刺激の徴候は認められなかった。 <p>【亜慢性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 雌ラット混餌毒性試験 (21.5%プロピレングリコールアルギン酸、21.5%グルコース又は 21.5%グルコース、4 週間) では 4 週間の投与後に 2 匹/群を殺し、残りの 4 匹/群はさらに 4 週間、通常の食餌を与えた。その後、最初の対照群には 21.5%プロピレングリコールアルギン酸を含む食餌を与え、最初の試験群には対照食餌を 2 週間与えた。試験群はわずかな成長遅延を示したが、外観と行動は正常であった。試験群の糞便はぬるぬるしていた。最初の 4 週間の投与期間後に殺処分した 2 匹/群の肝臓、腎臓及び腸の病理組織学的検査では、異常はみられなかった。 ・ 雄ラット混餌毒性試験 (2500 mg/kg/day、30 日間) では、下痢はなく、排便習慣は正常であり、尿検査では異常はみられなかった。全ラットで盲腸の拡張を示し、一部は回腸の一部の拡張や軟性内容物である程度の結腸の拡張、軟性の不良糞便ペレットがみられた。それ以上の肉眼的変化はみられなかった。病理組織学的検査は実施されなかった。 ・ モルモット混餌試験 (0、2000、4000、6000 mg/kg/day、26 週間) では、体重増加は試験群で減少したが、平均摂取量は対照群と同程度であった。各種臓器の病理組織学的検査では、有意な病変はみられなかった。 <p>【慢性毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ イヌ混餌毒性試験 (約 0、1250、2500、3750 mg/kg/day、1 年間) では便の状態は最高用量で変化した。体重増加と摂餌量は正常であった。血液学的パラメータ、血清尿素窒素、血清アルカリホスファターゼ、血糖又は尿検査への影響はみられなかった。臓器重量は対照と同等であった。組織病理学的検査では、化合物関連の変化は認められなかった。 ・ マウス混餌毒性試験 (0、6500、19,500、32,500 mg/kg/day、12 ヶ月) では 39 週目に対照マウス 1 匹と 19,500 mg/kg/day 群のマウス 1 匹を殺した。32,500

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	アルギン酸プロピレングリコール
	<p>mg/kg/day 群では、死亡率の増加、最大体重の減少、摂餌量の減少、水消費量の増加がみられ、19,500 mg/kg/day 群では、最大体重がわずかに減少し、摂餌量がわずかに減少した。その影響はおそらく、食事の水分吸収が増加し、食物摂取量が制限されたためである。</p> <p>【変異原性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ラットの変異原性試験 (0、30、2500、5000 mg/kg) では変異原性はみられず、ラット骨髓由来の中期染色体又は <i>in vitro</i> ヒト胚性肺細胞の培養物の後期染色体のいずれにおいても、5000 及び 1000 mg/kg の存在下で、それぞれ 48 及び 42 時間にわたって有害影響は示されなかった。 <p>【遺伝毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> アルギン酸プロピレングリコールは遺伝毒性の証拠を示さない。 <p>【神経毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 関連データは確認されていないが、入手可能な急性及び亜慢性試験では高用量投与後の神経毒性徴候は報告されていない <p>【発がん性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 雌ラット混餌試験 (約 0、2500、7500、12,500 mg/kgbw) では寿命がわずかに減少し、摂餌量の減少が 7500 及び 12,500 mg/kg/day でみられた。対照群及び試験群のラットの死亡は、通常、心筋線維症、肺炎及び加齢に関連するものであった。毒素血症又は局所刺激性腸作用に起因する病変はなかった。粗大食は軟便及びにがり便を引き起こし、体重増加は減少したが、これはおそらく不育症によるものであった。臓器重量は測定しなかった。主要組織 (肝臓、腎臓、脾臓、心臓、脳、肺、胃、小腸、大腸、卵巣/精巣) の病理組織学的検査では異常はみられた。 <p>【生殖発生毒性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 妊娠ウサギ混餌毒性試験 (0、8、37、173、800 mg/kg/day、妊娠日(GD)16~18 日) において 29 日目に帝王切開を行った。処理及び対照区の親及び児動物で生存及び/又は発生に差を生じなかった。 妊娠マウス経口毒性試験 (0、8、36、170、780 mg/kg/day) では 170 mg/kg/day までは着床又は母体、胎児生存率に影響はなかった。軟部組織又は骨格組織にみられた異常の数は対照で自然発生した数と差はなかった。780 mg/kg/day では母体毒性により 7/32 が死亡した。生存している母動物及び出産した胎児は正常であった。 妊娠ラット経口毒性試験 (0、7、33、155、720 mg/kg/day、GD 6~15 日) において、20 日目に帝王切開を行った。母動物及び胎児の病理学的及び催奇形学的影響はみられなかった。 妊娠ハムスター経口毒性試験 (0、7、33、150、700 mg/kg/day、GD 6~10 日) において 14 日目に帝王切開を行った。母体毒性や生殖への影響、胎児検査での異常はみられなかった。 ラット多世代生殖経口毒性試験 (約 0 又は 2500 mg/kg、2 年間) では 5~6 ヶ月後、いくつかの F0 動物が交配し F1 世代が生まれた。F1 世代に同様の試験飼料を与え 4 ヶ月後に交配させて F2 世代が生まれた。F2 世代も同様の試験飼料で飼育した。F1 及び F2 世代は、それぞれ 202 日及び 212 日後に屠殺した。F1 及び F2 世代について死亡率、全身状態、平均体重、受胎能、妊娠データ、授乳期間及び生存期間に関して対照群との差はみられなかった。血液検査は F2 世代のみに行い異常はみられなかった。臓器重量は測定しなかった。主要 6 臓器の肉眼的及び顕微鏡的検査は異常を示さなかった。 <p>【乳児及び小児に対する特殊な考慮】</p> <ul style="list-style-type: none"> アルギン酸プロピレングリコールの毒性は低い。生殖毒性試験では、死亡率、全身状態、平均体重、受胎能、妊娠データ、授乳及び生存に関して、対照群と F1 及び F2 世代との間に差はみられなかった。ウサギ発生毒性試験では処置された母又胎児と対照区との間で生存及び/又は発生に差を生じないことを確認した。ラット発生毒性試験では、化合物に関連した影響は母動物及び胎児にみられなかった。 農薬製剤の不活性成分として使用された場合に、アルギン酸プロピレングリコールに対する乳幼児及び小児の感受性が増加する懸念はない。同様の理由から、リスク

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	アルギン酸プロピレングリコール
	<p>を評価するために安全係数分析が使用されておらず、乳幼児及び小児の保護のための追加の 10 倍の安全係数も不要である。</p>
V. 環境中運命／飲料水の考慮	<ul style="list-style-type: none"> ・ アルギン酸プロピレングリコールの環境中運命は知見が少ない。アルギン酸のエステルでカルボキシル基の一部はプロピレングリコールでエステル化され、一部はアルカリで中和され、一部は遊離したままである。アルギン酸プロピレングリコールエステルは構造的に[C₉H₁₄O₇]_n エステル化されている。単体重量は約 234 だが、高分子は平均 1 万～60 万と考えられている。アルギン酸プロピレングリコールエステルは水溶性であり、加水分解及び光分解しにくい可能性が高い。実際、この化合物の合成の本質は酸に対する抵抗性を高めることであり、ジュースのような pH の低い飲料に加えることができる。 ・ 生分解は化合物の構造から推定されるが、半減期の推定値は不明であり、これらの化合物の構成が様々であることを考えると不確実である。 ・ アルギン酸プロピレングリコールエステルは可溶性であり、不揮発性であり、移動性である可能性は低い。砂質又は多孔質土壌では地下水への浸出が起こる可能性がある。地表水からの揮発の可能性は非常に低く、大気中での分解が起こりうる。アルギン酸プロピレングリコールは環境中に生物蓄積しないと考えられる。 ・ 飲料水によるばく露懸念は低いと考えられる。この結論は、アルギン酸プロピレングリコールエステルの可能性の高い、n 個の定量可能な生分解、及び飲料水処理プラントにおける凝集、凝固及び沈降による除去に基づいている。
VI. ばく露評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ プロピレングリコールアルギン酸塩の直接食品添加物（食品中の乳化剤、香料添加剤、製剤助剤、安定剤、界面活性剤又は増粘剤）としての使用は、米国 FDA によって長年にわたって承認されている。 ・ アルギン酸プロピレングリコールの残留物へのヒトばく露は、食事（食品及び飲料水）及び/又は居住者のばく露経路を介して起こる可能性がある。食事経路については、プロピレングリコールアルギン酸の残留物へのばく露は、主として経口経路、プロピレングリコールアルギン酸を含む農薬製品が適用されている生の農産物の消費、及び/又は飲料水の消費を介したものである。アルギン酸プロピレングリコールの環境中運命に基づくと容易に生分解すると予想され、環境中に生物蓄積しない。また、可溶性であり、不揮発性であり、移動性である可能性は低い。飲料水中のアルギン酸プロピレングリコールへのばく露は低いと考えられる。 ・ アルギン酸プロピレングリコールを含有する家庭用農薬製品（殺虫剤、殺菌剤、除草剤）の使用により、家庭内のばく露経路（経皮及び吸入ばく露経路）を介してばく露が起こることもある。経皮ばく露の可能性はあるが、揮発性がないため吸入ばく露は最小限であると予想される。
VII. 総ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・ アルギン酸プロピレングリコールについては、農薬製剤中の不活性成分としてアルギン酸プロピレングリコールへのばく露に関連するヒトの健康上の懸念がないことを考慮すると、ヒトばく露の全ての経路（食料、飲料水、住宅）に対する定性評価が適切である。
VIII. 累積ばく露量	<ul style="list-style-type: none"> ・ アルギン酸プロピレングリコールは他の物質から生成される毒性代謝物を生成しない。アルギン酸プロピレングリコールは他の物質と共通の作用機作を有することを想定しない。
IX. 人健康リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ アルギン酸プロピレングリコールは経口投与時に低い急性毒性を示す。動物試験では試験用量のいずれにおいても生殖発生毒性を引き起こさなかった。発がん性試験では発がん性物質ではないことが示されており、in vitro 試験では遺伝毒性がないことが示されている。WHO は成長の低下と軟便が動物実験における主な健康への悪影響であり、おそらく消化管を介した吸収不良が原因であると結論付けた。 ・ アルギン酸プロピレングリコールへのばく露は、食事（食品及び/又は飲料水）又は家庭内（経皮及び吸入）のばく露経路を通じて可能である（除草剤、殺菌剤、殺虫剤など）。 ・ 直接食品添加物として FDA に承認された使用の結果としてばく露が生じることもある。FDA はアルギン酸プロピレングリコールを乳化剤、香料添加剤、製剤補助剤、安定剤、界面活性剤、又は増粘剤として食品に添加することを認めている。また、

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

物質名 ※ () 内は 米国旧分類	アルギン酸プロピレングリコール
	<p>WHO の食品添加物委員会は、アルギン酸プロピレングリコールの ADI を 70 mg/kg 体重までと定めている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ プロピレングリコールアルギン酸塩の毒性の低さは、それが容易に生分解し、環境中に生物蓄積する可能性が低いという事実と相まって、以下の人健康リスクの可能性を制限する。 ・ アルギン酸プロピレングリコールが人体に摂取された場合、既知の代謝経路を介して吸収及び加水分解されて酢酸、乳酸又はグリコーゲンを生成するか又は親化合物として排泄される。したがって、プロピレングリコールの残留物の摂取によるヒト健康リスクは低いと考えられる。 ・ 一部の皮膚ばく露は、不活性成分としてアルギン酸プロピレングリコールを含む農薬製品の家庭内使用の結果として生じる可能性がある。急性経皮試験は実施されていないが、ウサギの眼及び皮膚に刺激性はない。アルギン酸プロピレングリコールは不揮発性であるため、吸入ばく露及びリスクも最小限であると予想される。 ・ 入手可能な全ての情報を考慮して、信頼できる情報がある食事からのばく露及び他の全ての非職業ばく露を考慮すると、アルギン酸プロピレングリコールへの総ばく露からいかなる集団サブグループにも影響が生じないという合理的な確実性があると判断された。
X. 生態毒性及び生態リスク特性化	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非標的生物に対するアルギン酸プロピレングリコールの影響に関するデータはほとんどない。アルギン酸プロピレングリコールの影響に関するデータは、ほとんどが哺乳類のデータに限られている。構造活性相関(SAR)は化合物の可変性のために行われなかった。Ecotox にはデータはない。 ・ 本化合物の物理的特性を考慮すると、水中ばく露の可能性はあるが、プロピレングリコールアルギン酸塩としての質量 (>10,000) から魚の鰓膜を通過する可能性は低い。他の水生無脊椎動物への影響も低いと予想される。アルギン酸プロピレングリコールの分解物による影響は不明である。他の陸生期動物の代替として使用された入手可能な哺乳類のデータに基づくと、陸生期のリスクは低い可能性が高い。 ・ 植物への影響に関するデータはなく、植物に対する潜在的なリスクを排除することはできない。

2.2.7 安全性が評価された補助成分の登録と分類及び管理方法

農薬の登録に関しては米国での農薬製品の販売登録を希望する企業及び個人向けに作成されている Pesticide Registration Manual²²⁾に分かりやすくまとめられている。

(1) 登録

農薬製品の不活性成分として化学物質を使用する申請者は既に EPA に承認された不活性成分か現在 EPA の承認待ちであるかを確認する必要がある。農薬製品の登録申請に対する当局の審査の一環として製品の組成情報が検査されて、使用が提案されている全ての不活性成分が当局によって承認されているか、現在登録申請中であるかが確認される。農薬製品として FIFRA の第 3 条に基づく登録基準を満たしているかどうかを判断し、不活性成分を含む配合全体が登録基準を満たす必要がある。

なお、(2) のとおり 1987 年に毒性のある不活性成分を含む農薬製品について、利用可能な最も毒性の低い不活性成分の使用を推奨し、農薬製品の使用による悪影響の可能性を低減するために、毒性に基づく不活性成分の分類を実施した。現在、当該分類は行われていないが、評価の優先順位付けのツールとして活用されている。

(2) 分類

現在、EPA は不活性成分について安全性の程度に応じた分類は行っていない²³⁾が、Occupational and Residential Exposure Branch (以下、OPP) は 1987 年に“52 FR 13305, Inert Ingredients in Pesticide Products Policy Statement (04/22/87)”²⁴⁾を発表し、当時存在していた不活性成分に対する毒性学的懸念を 4 つのカテゴリーに分類した。また、1989 年にリスト 4 (最小懸念の不活性成分) はリスト 4A とリスト 4B に細分化された(54 FR 48314, Inert Ingredients in Pesticide Products; Policy Statement; Revision and Modification List (11/22/89))²⁵⁾。1987 年に作成されたリストは化学物質の評価に優先順位を付けるためのツールとしてその目的を果たしたが、FQPA に基づく食品残留基準／残留基準の免除の再評価が完了したため、不活性成分はリスト 1、2 又は 3 に分類されなくなった。リスト 4A については FIFRA § 25(b)目的で使用されており、USDA(United States Department of Agriculture)は国家オーガニックプログラムに「リスト 4」を使用している。

リスト 1～リスト 4 の区分は以下のとおりである。

²²⁾ Pesticide Registration Manual. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/pesticide-registration-manual>

²³⁾ <https://www.epa.gov/pesticide-registration/categorized-lists-inert-ingredients-old-lists>

²⁴⁾ <https://www.epa.gov/pesticide-registration/federal-register-and-pesticide-registration-notice-pesticide-inert>

²⁵⁾ <https://www.epa.gov/pesticide-registration/federal-register-and-pesticide-registration-notice-pesticide-inert>

- リスト 1：毒性が懸念される不活性成分
 - ✓ 査読済み研究に基づいて発がん性、生殖影響、神経毒性又は他の慢性的影響、発生毒性（先天異常）、生態影響又は生物蓄積の可能性が示された分類
 - ✓ リストには 50 種類以上の化学物質を含んでおり、現在でも約 10 種類の農薬が使用
- リスト 2：毒性の可能性のあるその他の成分／不活性成分の検査の優先度が高い
 - ✓ リスト 2 の不活性成分の多くは毒性が報告されている化学物質と構造が類似（いくつかは毒性が懸念されるデータあり）
- リスト 3：毒性が不明
 - ✓ 他のリストに記載する根拠がない場合、リスト 3 に記載、追加情報が入手でき次第、これらの化学物質の評価を継続し、リスト 1、2 又は 4 への再分類が適切かどうかを決定
- リスト 4A：リスクを最小限に抑えた不活性成分
 - ✓ 化学物質のリスクが最小であるという決定は、その化学物質の既知の特性に関する広く入手可能な情報と、合理的な状況下での安全な使用の履歴を考慮して、その化学物質の全体的な安全性（非常に低い毒性又は実質的に毒性がないなど）を認識することに基づいている。
 - ✓ 低リスク物質（リスト 4A）は、EPA が使用パターンの制限（物質をどのように、どこで、いつ、どのような方法で利用できるか）を設けたり、農薬製品の不活性成分として使用できる量を制限したりしていないため、良好な農業慣行又は良好な製造慣行に従う限り、全ての農薬製品に使用しても安全であると認められている。但し、食品用途申請については、必要な残留基準の免除を設定しなければならないことには注意が必要である。リスト 4A の物質は、FIFRA S 25(b)規制緩和又は適用除外製品に使用できる唯一の不活性成分である（40 CFR 152.25 (f) (2)）。FIFRA 25 (b) に基づき、EPA は、これらの製品の表示を見直しして評価しないため、保護具の使用を要求することはできない。
- リスト 4B：EPA が農薬製品の現在の使用パターンが公衆衛生や環境に影響を及ぼさないと合理的に結論付けるのに十分な情報を持っているその他の成分
 - ✓ リスト 4B の決定を行う際に、化学物質の毒性を評価するだけでなく、発生する可能性のある特定のばく露といかなる制限の必要性も考慮する。
 - ✓ リスト 4A の最小リスク物質とリスト 4B の物質の 2 つの重要な違いは、EPA がリスト 4A の化学物質の使用パターン又は使用制限を確立していないが、リスト 4B にはそのような制限がある可能性があるということである。また、より高い急性毒性を有する化学物質であるリスト 4 は、一般的にリスト 4B に分類されるため、EPA は表示を評価し、保護具の使用を要求することができる。リスト 4B の物質は、FIFRA S 25(b)とは無関係である。

(3) 管理方法

(1) 及び(2) のとおり、より毒性の低い不活性成分の使用を推奨するために不活性成分の毒性分類を行ったが、当該分類に応じた具体的な管理措置等は規定されていない。

2.2.8 製剤含有の補助成分について複数の代替成分を認める基準と必要な手続き

製剤含有の不活性成分について複数の代替成分を認める基準と必要な手続きに関する情報は法令又は関連文書からは情報が得られなかった。一方で、「補助成分海外規制調査事業推進検討会」において 1 つの登録番号下に異なる不活性成分を含む複数の代替製剤を登録できる仕組みになっているとの情報が得られた。但し、登録可能となる明確な基準は定められておらず、ケースバイケースで判断がなされているようである。

なお、OPPTS 860.1000(Residue Chemistry Test Guidelines)²⁶には使用パターンの軽微な変更において残留試験を必要としない例として以下が挙げられている。

- 界面活性剤濃度の変化
- 新規だが類似の界面活性剤への代替
- ある粘土希釈剤を別の粘土希釈剤への代替

Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1000 Background

(d) Minor changes in use pattern.

(1) If a minor change in the use pattern or formulation of a currently registered pesticide is requested, the registrant may have to submit additional residue data to demonstrate that the change will not result in residues exceeding the established tolerance. Examples of changes in pesticide use patterns that are likely to require residue studies, and possibly another petition for a new tolerance, include:

- (i) Significant changes in preharvest interval and/or in postharvest treatment.
- (ii) Extension of use patterns to include low volume or ultralow volume (ULV) aerial as well as ground application.
- (iii) Addition of a sticker or extender to the formulation.
- (iv) Conversion to a slow-release formulation.
- (v) Use in additional climatic regions.
- (vi) An increase in the application rate.
- (vii) An increase in the number of applications allowed.

(2) Examples of minor changes that may not require residue studies include:

- (i) A change in surfactant concentration.
- (ii) Substitution of a new but similar surfactant.
- (iii) Substitution of one clay diluent for another.

²⁶ Series 860 - Residue Chemistry Test Guidelines. <https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/series-860-residue-chemistry-test-guidelines>.

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

2.2.9 「2.2.1」から「2.2.8」について定めた規則又は文書の原文

「2.2.1」から「2.2.8」について定めた規則又は文書は図表 2-51 のとおり。原文については電子媒体として納品物に含めた。

図表 2-51 「2.2.1」から「2.2.8」について定めた規則又は文書

規則又は文書	概要
Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act	農薬の登録、使用、規制に関する法律
Federal Food, Drug and Cosmetic Act	食品に使用される又は食品又は動物飼料に残留する方法で使用される全ての農薬について残留基準の設定を義務付ける法律
Pesticide Registration Improvement Act	FIFRA 及び FFDCA を修正し農薬登録プロセスの改善と効率化を即効するために制定された法律
40 CFR 150~180	農薬に関する規制を実施する規則
Pesticide Registration Manual	農薬登録申請者向けマニュアル
EPA's Risk Assessment Process For Tolerance Reassessment	残留基準設定に関するリスク評価プロセス
Overview of Risk Assessment in the Pesticide Program	農薬のリスク評価の概要
PRN 98-10: Notifications, Non-Notifications and Minor Formulation Amendments	通知、非通知及び軽微な変更に関する文書
General Guidance for Petitioning the Agency for the Establishment of a New/Amended Food Use Inert Ingredient Tolerance or Tolerance Exemption ¹ under PRIA 5	不活性成分の残留基準又は残留基準免除の新規設定又は変更のための一般的なプロセスに関するガイダンス（食品用途）
General Guidance for Requesting the Approval of a New Nonfood Use Inert Ingredient ¹ or Amending a Currently Approved Nonfood Use Inert Ingredient under PRIA 5	不活性成分の残留基準又は残留基準免除の新規設定又は変更のための一般的なプロセスに関するガイダンス（非食品用途）
52 FR 13305, Inert Ingredients in Pesticide Products Policy Statement (04/22/87)	不活性成分に対する毒性学的懸念の分類結果（リスト 1~4）
54 FR 48314, Inert Ingredients in Pesticide Products; Policy Statement; Revision and Modification List (11/22/89)	不活性成分に対する毒性学的懸念の分類結果（リスト 1~4A、4B）
InertFinder	政府が評価、承認した不活性成分リスト
Trase Name Database	不活性成分混合物（商品）のリスト及び承認状況
Inert Ingredients - Reassessment Decision Documents: A	2006 年 8 月までに実施された不活性成分の再評価に関する評価書

2.3 カナダ

2.3.1 農薬に使用できる補助成分に関する規制

(1) 関連法令及びその概要

カナダでは農薬に使用する補助成分を **formulant** (製剤化剤) と呼称し、関連する法令としては **Pest Control Products Act** (以下、PCPA) 及び **Food and Drugs Act** (以下、FDA) が挙げられる。PCPA は病虫害防除製品の承認、規制及び管理することによって人の健康と安全、環境を保護することを目的とした法律である。2008 年 6 月 16 日以前はカナダ保健省が許容できると判断した残留基準(MRL)は FDA に基づく規制によって確立されたが、法改正によって PCPA に基づいて農薬の MRL が設定されることとなった²⁷。

(2) 登録申請の概要

防除製品の登録又は変更の申請に関しては PCPA 第 7 条²⁸に規定されている。

通常は規則によって要求される情報を提出する必要があるが、第 7 条(2)では、既に登録されている製品の有効成分と同等であると判断した場合は、申請者から提供された情報を使用又は参照することを申請者に許可する。

- 同等の有効成分を含有する登録製品に関連する情報
- 申請を支援するために必要する情報

また、申請者は当該防除製品の使用が諸外国のレビュー又は評価が実施された条件と同様の条件下で実施されている場合に限り、OECD の他の加盟国が実施した防除製品のレビュー又は評価から入手可能な情報を記載することができる。

申請が上記に従って実施された場合は、健康又は環境へのリスク又は防除製品の有効性について評価を行う。また、健康又は環境へのリスクが低いと合理的に予想される防除製品に関しては評価を迅速に行う。

第 8 条に基づき、必要な評価及び協議が完了した後に、防除製品の健康及び環境へのリスク並びに有効性が許容可能であると判断した場合には、当該製品を登録又は登録の変更を行う。また、第 9 条に基づき、防除製品の登録に関する決定を行う場合は、必要に応じて当該製品又はその成分又は誘導体の残留基準を定める。最大残留濃度の設定には健康へのリスク評価を行い、リスクが許容できるか否かを評価及び決定する。

²⁷ Information Note - Administrative Changes to the Publication Process for Maximum Residue Limits Regulated Under the Pest Control Products Act. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/fact-sheets-other-resources/administrative-changes-publication-process-maximum-residue-limits-regulated-under-pest-control-products-act.html>.

²⁸ PCPA. <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/P-9.01/FullText.html>

(3) 通知による成分等の変更

PMRA は Regulatory Directive: Formulants Policy and Implementation Guidance Document²⁹において防除製品に含まれる製剤化剤の規制に関する方針を概説しており、また、実践的なガイダンスを申請者に提供している。

当該規則 4.16 では通知により許容される製剤化剤の変更に関して規定している。製品のラベル又は組成を変更する場合には、通常、変更登録の申請と必要な文書及びデータの提出が必要である。ただし、製品に対する特定の変更は通知によって行われる場合がある。製剤化剤の変更等に関連する内容は以下のとおりである。

- 製剤化剤の公称濃度(Nominal Concentration)の変更
 - ✓ 公称濃度は承認された SPSF(The Statement of Product Specification Form)に記載されている当該成分の保証範囲内
 - ✓ 製剤化剤の組成は PMRA によって既知
 - ✓ 製剤化剤は PMRA 又は USEPA のリスト 1 (2.3.7) に掲載されておらず、毒性が懸念される物質は含まれない
- 以下の場合における製剤化剤の保証範囲の変更
 - ✓ 保証範囲は標準の保証範囲内
 - ✓ PMRA は代替又は特別な保証範囲が適用されるかどうか以前に決定していない
 - ✓ 公称濃度は以前に通知によって変更されていない
- 製剤プロセスの変更
 - ✓ 製品の成分を混合又は希釈のみ
 - ✓ 有効成分及び製剤化剤の公称濃度及び保証範囲は変更しない
 - ✓ 製品の物理的、化学的、生物学的特性や性能は変わらない
- 製剤化剤の供給者の変更
 - ✓ 製剤化剤の組成は PMRA が把握
 - ✓ CAS No は同じ
 - ✓ 製剤化剤は PMRA 又は USEPA リスト 1 に掲載されていない
 - ✓ 製剤化剤には毒性が懸念される物質が含まれていない
 - ✓ 製剤化剤は独自のものではない

なお、製品が同一の登録番号で複数の製剤化剤が登録されている場合は、申請ではなく通知によって製剤化剤の変更が可能である (2.2.8)。

²⁹ Regulatory Directive: Formulants Policy and Implementation Guidance Document.
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/policies-guidelines/regulatory-directive/2006/formulants-policy-implementation-guidance-document-dir2006-02.html>

2.3.2 「2.3.1」の対象となる補助成分の定義

PCPA では第 2 条で製剤化剤を以下のとおり定義している。製剤化剤は病虫害防除製品に意図的に添加され、有効成分ではない成分と定義されている。

2.3.3 補助成分の安全性等の評価方法

2.3.3.1 最大残留基準(MRL)の設定

農薬の最大残留限度 (A maximum residue limit : MRL) は、農薬が適切に使用された場合に食品中に残る可能性のある残留農薬の最大量である。カナダでは、農薬と作物の様々な組み合わせに対して MRL が設定されている。カナダで農薬を使用するためには、人間の健康と環境保護の要件を満たしていることを確認するために、科学的根拠に基づくリスク評価を行う必要がある。MRL の設定は、厳格な農薬リスク評価プロセスの 1 つの要素であり、カナダ保健省は、農薬の登録時、又は別の用途で申請を受けた後に以下の 4 つの主要なステップを経て MRL を設定する。なお、PCPA 第 9 条では各状況において適当と認められる”the product or for its components or derivatives”について MRL を定めるものとしており、場合によっては” its components”に製剤化剤が含まれる可能性があると考えられる。

(1) 一日許容摂取量 (ADI) と急性参照用量 (ARfD) の決定

カナダ保健省は、農薬の毒性を特定するために科学的研究をレビューし、健康への影響が見られない農薬の量を決定する。その後、十分な安全係数を考慮して一日許容摂取量 (ADI: 人が生涯にわたって健康に悪影響を与えることなく毎日摂取することができる特定の残留農薬の量) と急性参照用量 (ARfD: 人が健康に悪影響を与えることなく 1 日に摂取することができる特定の残留農薬の量) を決定する。この際、乳幼児、老人、子供、妊婦等の脆弱な集団を考慮している。

(2) 潜在的な一日摂取量 (PDI) の推定

カナダ保健省は、カナダの人々が食べる食品の種類と量、農薬の国内使用量と輸入品の使用量等を考慮して、PDI (人が 1 日の食事に基づいて摂取する可能性のある特定の農薬の量) を推定する。

(3) 各食品の最大残留限度 (MRL) の決定

カナダ保健省は、ラベルの指示に従って農薬を使用したときに食品に残った残留農薬の最大量 (MRL) を決定する。これは、フィールド調査で処理された食品の残留農薬データを収集することによって評価される。フィールド調査は、環境や天候が異なるため、複数の研究結果をレビューする。

(4) PDI と ADI 及び ARfD の比較

最後に、PDI と ADI・ARfD を比較する。カナダ保健省が MRL を承認するには、PDI が ADI・ARfD の両方よりも低い値でなければならない。カナダ保健省は、PDI が ADI・ARfD よりも高い場合、当該農薬を承認しない。承認されるには、使用量の削減等が必要である。

2.3.3.2 リスク評価・管理

Pest Management Regulatory Agency (以下、PMRA) は PCPA に基づいて人健康及び環境を保護するためのリスク評価を実施する。この評価では農薬製品の有効成分、製剤化剤、及び潜在的な不純物を考慮する。

具体的なリスク評価の手法はガイダンスとしてとりまとめられている^{30,31}。ガイダンスは農薬登録を策定、実施、監視するためのフレームワークを記述しており、以下のステップで構成されている。

- 問題と状況（問題の定式化）を特定する。
- リスクと価値を評価する。
- リスク軽減と管理の選択肢を特定し分析する。
- 適切なリスク管理戦略を選択する。
- 選択した戦略を実行する。
- 結果をモニタリング及び評価する。

リスク評価とリスク管理のための PMRA フレームワークは、人の健康と環境を保護するために設計され、農薬がもたらすリスクの性質と程度を決定し、適切かつ効果的なリスク管理戦略を適用するために使用される。登録された全ての農薬は、現在の健康及び環境安全基準を満たし、効果を保ち続けることを保証するために、定期的に再評価される。

PMRA は、包括的な科学的手法と証拠を用いて、農薬がもたらす潜在的リスクの性質と大きさを決定する。このアプローチは、適切かつ効果的なリスク管理戦略を通じて、人の健康と環境の保護を可能にする。PMRA は、リスクの評価と管理に基づく枠組みを構築するにあたり、以下の点を考慮している。

³⁰ PMRA Guidance Document, A Framework for Risk Assessment and Risk Management of Pest Control Products. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/policies-guidelines/risk-management-pest-control-products.html>

³¹ PMRA Guidance Document, Health Canada's Approach to Environmental Risk Assessment for Pest Control Products. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/policies-guidelines/approach-environmental-risk-assessment.html>

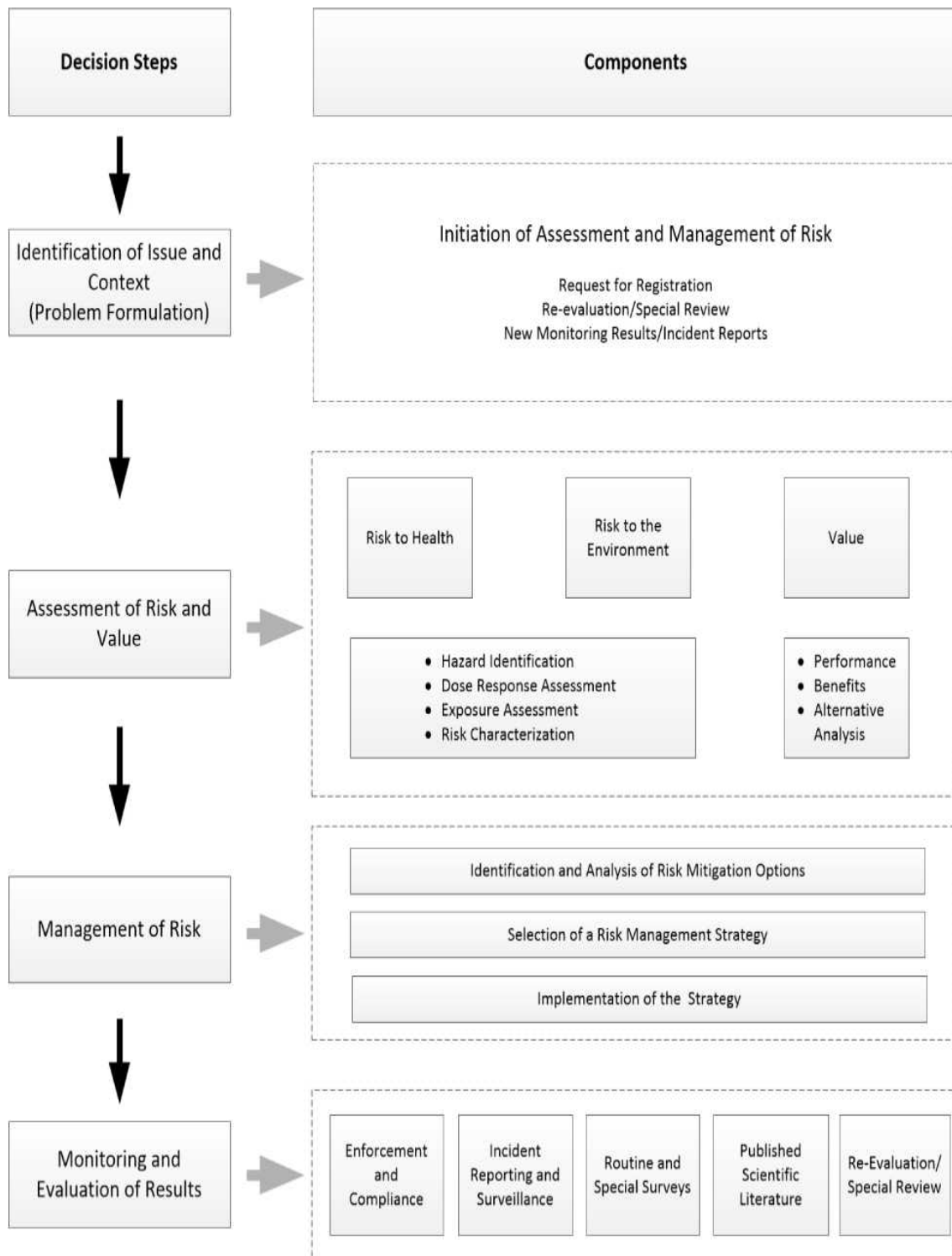
2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

- リスクが発生する可能性のある発生源
- リスクを発生させる可能性のある活動の種類
- リスクの可能性、程度及び期間を評価するために利用可能な手段
- リスクを軽減し最小化するために利用可能な手段
- ステークホルダーを意思決定プロセスに関与させるための適切な手段
- 他の法域や規制機関との相互作用や協力を可能にし、促進するための適切な手段

リスク管理・評価のためのフレームワークの概略を図表 2-52 に示す。このフレームワークは、問題の把握から結果のモニタリングに至る一連のステップを提示しているが、個別プロセスは非常に反復的であり対話的である。これは、リスク管理オプションの開発において特に顕著である。PMRA は、申請者が提案した製品（農薬）の使用が許容できないリスクレベルである可能性がある場合には、リスクを許容できるレベルに低減するための使用制限やその他の条件を検討する。このプロセスでは、通常、多くのリスク管理オプションが考えられる。これらの各オプションは、潜在的なリスクを定量的に再検討できるように十分に詳細に記述されなければならない。通常、リスクの評価と、考慮された異なる選択肢の下でのリスクの再計算を何度か繰り返す必要がある。市販後の評価（再評価及び特別レビュー）についても同様のアプローチがとられる。評価のステップは以下のとおり。

- 問題と状況の把握
- リスクと製品（農薬）の価値の評価
- リスク管理
- 結果の継続的なモニタリング

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査



図表 2-52 リスク管理・評価のためのフレームワークの概略

(1) 問題と状況の把握

全ての農薬はカナダで販売又は使用される前に承認されなければならないため、意思決定プロセスを開始する最も一般的なきっかけは、新規農薬の登録申請である。このプロセスは、再評価、随時見直し、既存の製品登録の変更、又は新しい情報の取得によっても必要となる。上市承認前の新製品にはリスクベースの厳格なアプローチが必要であり、登録害虫駆除製品の使用に関連するリスクが許容可能であることを保証するために、再評価又は随時見直しが必要である。

製品（農薬）のリスクと価値は、登録条件に従って使用された場合、カナダの市場に残り続けるためには、保健大臣によって承認される必要がある。PCPA には、監督官が PCPA 及び関連する規則の遵守状況を監視し、さまざまな法的手段を通じて違反に対処することを可能にするための施行規定も含まれている。

農薬登録の決定は、有害物質管理政策（TSMP）、及び残留性有機汚染物質（POPs）に関するストックホルム条約などの国際協定との関連でも考慮されなければならない。既存の農薬製品に有効成分、製剤又は汚染物質としてこれらのような物質が存在することは、関連する連邦政策及び国際的なコミットメントと整合する登録状況及び規制措置の再評価につながる可能性がある。また、PCPA に基づいて承認されている農薬を使用する場合は、他の関連する連邦法に基づく要件を遵守しなければならないことに留意することも重要である。

(2) リスクと製品（農薬）の価値の評価

健康リスク、環境リスク、価値の評価は、主な PMRA の意思決定プロセスである。これらは、農薬の許容できないリスクから人の健康と環境を保護する健全な登録を行うための強固な事実と状況に基づく基礎を提供する。農薬を登録するには、3つの要素（健康リスク、環境リスク、価値）のそれぞれが受け入れられる必要がある。これは、効果がない製品は、健康や環境リスクが許容できる場合でも登録されないことを意味する。逆に、製品が非常に有効である場合でも、健康又は環境リスクが許容できない場合は登録されない。

人の健康と環境に対するリスク評価プロセスは 2 つの要素からなる。これは、農薬の受容性は、それがもたらすリスクの性質、程度及び期間を前提とすべきであるという規制当局間の広範な国際的コンセンサスに起因する。PMRA は、毒性とばく露レベルの両方を考慮してリスクを完全に特性化する科学に基づくアプローチを農薬の評価に適用している。農薬の広範な上市前評価により、PMRA は登録決定を行う前に、人の健康と環境に対する潜在的な危険性とリスクを特定することができる。

PMRA のリスク評価は、国際的なアプローチと整合性のある、構造化された予測可能なプロセスに従っている。リスク評価は主に、申請者が提供しなければならない必要な一連の科学的データに基づいている。これらの評価は、特定のばく露条件下で定義された集団に対する潜在的リスクを推定する。指定された適用率、方法及び機器を使用して特定の圃場作物に新しい農薬を使用するなど、明確に定義された使用シナリオの状況で実施される。

リスク評価では潜在的にばく露される集団及び環境が定義され、考慮される。農薬登録を支持するために申請者から要求されるデータは、提案された異なる用途に合わせて調整される。PMRA は、30 を超えるさまざまな使用シナリオについて、広範かつ詳細なデータ要件をガイダンスで規定している。

全ての科学的要件を満たすか、科学的要件を放棄する根拠のデータベースを有する製品については評価プロセスが進行し、提案された全ての主要な決定に関する公開協議ステップを含む決定段階に達することが許可される。これらのデータは、検証された試験プロトコル及び国際的に承認された OECD Principles of Good Laboratory Practice に従って作成される。リスク評価は、公表された科学文献、事故報告書、国際的な規制機関など、他の情報源からの追加的な科学的データを使用することができ、しばしば使用される。

① ヒト健康リスクの評価

ヒトの健康リスク評価の目的は、潜在的な有害性を定義し、定義されたばく露に関連するリスクの程度と可能性を決定することである。PMRA は、生物学、性別、行動、年齢、職業などの要素の違いに基づいて、農薬が特定のグループの人々により高いリスクをもたらす可能性があると考えている。農薬の使用方法に関する PMRA の決定は、最も感受性が高いグループを保護することに基づいている。PCPA では、農薬の評価には、妊婦、乳幼児、小児、女性、高齢者など、より感受性の高い集団を考慮することが求められている。この評価は、科学的に確立され、国際的に受け入れられている以下の 4 段階のプロセスに従っている。

- 有害性の特定
- 用量反応関係
- ばく露評価
- リスクの特性化

<有害性の特定>

動物毒性試験は、有害性を特定し用量と反応の関係を決定するための主要な情報源である。PMRA は、急性及び反復又は慢性の食事性ばく露（それぞれ急性参照用量（ARfD）と許容 1 日摂取量（ADI））、非食事性ばく露の参照用量を設定し、必要に応じて潜在的ながんリスクの推定値を算出するために、広範な毒性学的データを参照している。

PMRA は、規制上の意思決定における動物実験を削減するためのアプローチの有用性と実施を目指す国内及び世界的なイニシアティブに積極的に協力し、参加している。これには、特定の動物試験のルーチン試験を削除するなど、農薬登録を支援するための既存のデータ要件の変更を実施するとともに、薬物動態学及びトキシコキネティクス情報をさらに組み込む方法を検討することが含まれる。新しい *in vitro* 法が発展すれば、これらも必要に応じ

て有害性評価プロセスに統合される。

<用量反応関係>

一部の例外、例えば特定のがんや変異原性作用を除いて、ほとんどの毒性作用は閾値を超えた場合にのみ生じる。ヒトの健康に対するリスクの受容性を評価するために、2つの異なるアプローチが用いられている。1つは、「閾値」に対するアプローチであり、もう1つは閾値のないがんの場合は、推定ばく露レベルでの有害作用の確率又は可能性に基づいて評価するアプローチである。

閾値がある毒性影響については、PMRA は毒性影響の急性と慢性の両方の性質を考慮した食事性ばく露を評価するための基準値 (ARfD、ADI) を定めている。異なる期間 (短期 (1~30 日)、中期 (1~6 カ月)、長期 (6 カ月以上)) のばく露を評価するための他の参照用量も、職業及び住居リスク評価のための非食事性ばく露シナリオに対して設定されている。

基準値を算出するための出発点は無毒性量 (NOAEL) である。NOAEL は、ヒトに関連する動物で観察された毒性影響から選択され、通常、動物ばく露がヒトばく露の経路、頻度及び期間を代表する試験から選択される。さらに、NOAEL は、通常、農薬の毒性影響に対して最大の感受性を示す試験種から選択される。

基準値の設定では、動物で観察された影響をヒトでの潜在的影響に外挿することから生じる不確実性、及び集団の一部のヒトは他のヒトよりも感受性が高い可能性を考慮する。すなわち、動物からヒトへの外挿を考慮した 10 (種間差) と、ヒト集団内の感受性差を考慮した 10 (種内差) の 2 つの不確実性係数が考慮される。このように、ヒトに対する計算された基準値は、動物試験で有害影響を引き起こさなかった用量よりも少なくとも 100 倍低い。これら 2 つの 10 倍の係数に加えて、影響の重篤度、又は毒性情報に関する懸念や不確実性に対処するために、基準値に追加の係数を適用してもよい。

特定の条件下では、PCPA は、リスク評価において妊婦、乳児及び小児に追加的な保護を提供するために、PCPA 係数と呼ばれるさらに 10 倍の係数を適用することを要求している。信頼できる科学的データが入手できる場合には、別の係数を適用してもよい。PCPA 因子の適用に関する詳細は、The Application of Uncertainty Factors and the Pest Control Products Act Factor in the Human Health Risk Assessment of Pesticides に記載されている。

閾値が設定されていない農薬の評価は、異なる種類の評価を用いる。発がん性の評価は、少なくとも 2 種 (通常はラットとマウス) の発がん性試験から得られた証拠と、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験から得られた証拠に基づいている。これらの試験は通常、予想されるヒトばく露量よりもはるかに高い用量レベルで実施される。多くの場合、これらは農薬ががんを引き起こすメカニズム又は生物学的作用機序を解明する研究によって補完される。動物試験の結果と機構的考察は、農薬がヒトにがんの危険性をもたらす可能性があるかどうかを決定するための証拠の重みづけアプローチに用いられる。このタイプのアプローチ

は、他の国際機関や当局が使用しているものと一致している。

＜ばく露評価及びリスクの特性化＞

食事性ばく露が許容されるかどうかの決定は、推定されるヒトばく露を食事に関する基準値（ARfD 及び ADI）と比較することによって行われる。ばく露量が基準値を下回る場合は、十分な安全域が確保されており、懸念される健康リスクはないと考えられる。非食事性ばく露シナリオでは、ばく露推定値を適切な NOAEL と比較してばく露マージンを計算する。計算されたばく露マージンが目標ばく露マージンと等しいか、それ以上であれば、リスクは許容可能とみなされる。

閾値のない影響については、高度な統計モデルを用いて、高用量の動物実験に基づき、ヒトで見られるより低いレベルのばく露における潜在的リスクを推定する。がんリスクを決定する際に広く用いられているモデルは、直線多段階発がんモデル（LMS）モデルである。このモデルは、平均的な 1 日当たりの生涯ばく露量から、がん発症の可能性又は確率（生涯がんリスク）を算出する。例えば、 1×10^{-6} の発がんリスクは、ある物質への平均的な 1 日当たりのばく露により、生涯にわたってばく露された 100 万件当たり 1 件のがんの可能性が増加することを意味する。

1×10^{-6} （百万人に一人）未満の生涯がんリスクは、一般的に、食品中又は食品上の残留農薬を介してばく露された場合、及び意図せずにはく露された場合の一般集団の許容リスクの指標である。発がん性の可能性のある化学物質に職業ばく露された労働者のがんリスクは、 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-6}$ （10 万人に 1 人～100 万人に 1 人）の範囲で許容できると考えられている。これらのリスク範囲は、リスク評価で考慮される他の要素と併せて、PMRA、国内及び国際的な他の管轄区域によって、生涯がんリスクの受容性に関する決定を下す際の指針として使用される。

PMRA は、また、全ての食品と飲料水からの潜在的なばく露と、該当する場合は居住活動からのばく露を組み合わせることによって、単一の農薬有効成分のばく露を集計する。累積リスク評価（複数の農薬による複合リスク）は、共通の毒性メカニズムを有する農薬について実施される。

② 環境リスクの評価

環境リスク評価の目的は、農薬の使用による有害な影響が生物及び自然環境自体に生じるかどうかを判断することである。環境リスク評価はばく露（環境中運命と挙動）と有害性（生物毒性データ）を評価し、農薬によってもたらされるリスクを特徴づける。

有害性評価は、膨大な数の動植物への影響を調査し、生物多様性や食物連鎖への影響を考慮する。環境リスクの特性化には、環境へのばく露と影響に関する情報を統合して、リスクにさらされている可能性のある生物又は環境区分を特定するとともに、リスクの特性化における不確実性を特定する必要がある。環境へのリスクが特定された場合、それらのリスク

を低減するための戦略が検討される。

農薬の環境ばく露を推定するためには、農薬の物理化学的性質、土壌及び水系における挙動、土壌への農薬の吸着を含む情報など、農薬の環境中運命を詳細に理解し、農薬がどのように、いつ、どのような条件下で使用されるかを把握することが不可欠である。これらの特性により、PMRA は土壌、水、大気中での農薬の移行、植物や動物による取り込みの可能性、食物網を介した生物から生物へのより高い栄養レベルへの移行を予測することができる。PMRA は、標準モデルを用いて、土壌、水、大気、動物の食料源などの様々な環境媒体における農薬の推定環境濃度 (EEC) を計算する。これらの推定は、農薬の適用率、物理化学的特性、及び環境中運命と挙動（散布間の農薬の散逸を含む）を考慮に入れている。EEC 予測の信頼性は、カナダの環境を反映した条件下での実地試験の結果によって高めることができる。登録された農薬の市販後のレビューでは、入手可能なモニタリング情報（例えば、地表水や地下水のモニタリング）も分析され、農薬への潜在的なばく露を特徴づける。

環境リスクの特性化は、段階的なアプローチを用いて、ばく露（環境中運命と挙動）と影響（生態毒性データ）の情報を統合する。最初に、スクリーニングレベルのリスク評価を行い、潜在的なリスクがある可能性のある生物を特定する。スクリーニングレベルのリスク評価には、単純な方法、保守的ばく露シナリオ（例えば、最大累積適用率での土壌への直接適用）及び感受性が高い生物の毒性値が用いられる。リスクはリスク指数アプローチを用いて定量化することができる。リスク指数 (RQ) は、ばく露推定値を適切な毒性値 ($RQ = \text{ばく露} / \text{毒性}$) で除して算出する。次に、RQ を懸念レベル (LOC) と比較する。懸念レベルは、少数の例外を除いて、大多数の生物で 1 に設定されている。スクリーニングレベルの RQ が LOC を下回っていれば、リスクは無視できると考えられ、その生物についてさらなるリスク特性化は必要ない。スクリーニングレベルの RQ が LOC 以上の場合は、リスクをさらに特性化するために、精緻なリスク評価が実施される。詳細な評価では、より現実的なばく露シナリオ（非標的生息地への移動など）を考慮し、異なる毒性エンドポイントを考慮してもよい。精緻化には、ばく露モデリング、モニタリングデータ、野外又はメソコスム研究の結果、及び確率論的リスク評価方法に基づくリスクのさらなる特性化が含まれる。リスク評価の精緻化は、リスクが十分に特性化されるか、利用可能なデータによってそれ以上の精緻化ができなくなるまで継続することができる。潜在的なリスクが特定された場合は、リスクを許容可能なレベルまで低減できるかどうかを確認するために、リスク軽減も考慮される。環境リスクの特性評価は、必要に応じて、より現実的な影響とばく露の特性評価、及びリスク軽減オプションを組み込んだ反復プロセスである。

③ 製品（農薬）の価値評価

製品の価値評価の過程で第一に考慮されるのは、その製品が有効であるかどうかである。この評価は、現地調査の結果、製品が現在登録されている可能性のある他の国の情報を含む使用履歴情報、論文及び科学的根拠を含む様々な種類の情報に基づく。これらは、ラベルに記載されているように、農薬が特定の害虫の管理に貢献していることを示すために、典型的な使用条件を代表するものでなければならない。

価値評価は、リスクを評価するために必要な使用条件の設定に寄与する。価値評価はまた、農薬の使用に関連する便益に関する情報を提供することにより、リスク軽減と管理の選択肢の開発と評価を可能にする。これらの利益は、人の健康、安全及び環境並びに社会的及び経済的影響に関連する可能性がある。ただし、前述のように、製品の価値にかかわらず、製品が登録の対象とみなされる前に、健康及び環境リスクが許容可能である必要がある。同様に、リスクが許容可能であっても、製品が許容可能な価値を示すのに十分な情報を提供していない場合は、登録が許容可能とはみなされない。

（３） リスク管理

評価段階の結果に基づいて、農薬のリスクを管理するための戦略が策定される。これは、次の手順で構成される。

- リスク軽減及び管理オプションの特定と分析
- 適切なリスク管理戦略の選択
- リスク管理戦略の実施

① リスク軽減及び管理オプションの特定と分析

ヒト及び環境へのばく露を削減する可能性のある一連の選択肢を特定し、これらの選択肢を分析して、ヒトの健康と環境を保護するための許容可能な基準を達成できるかどうかを決定することが目的である。

リスク軽減及び管理オプションの特定と分析は動的かつ反復的なプロセスであり、様々なリスク軽減シナリオの下でリスクが評価される。多くの場合、選択は個々のリスク管理オプションではなく、オプションの組み合わせによって行われる。例えば、適用者や農業従事者のリスクを低減するための合理的な戦略（例えば、特定の粒剤）は、環境へのリスクを増大させる可能性がある（例えば、鳥類に対する潜在的なリスク増大）。この場合、製品は登録されないか、再評価の場合に登録を継続することができない。したがって、リスク管理オプションの組み合わせは、全てのリスク要素が考慮され、受け入れられることを保証しなければならない。

② 適切なリスク管理戦略の選択

リスク管理戦略の選択には、詳細化された管理オプションの 1 つ又は組み合わせの選択を含め、多くの経験と科学的及び規制的専門性が必要である。戦略の選択は、人の健康と環境に対する予想されるリスクが許容可能であり、この戦略を実施することによってその価値が許容可能であることを示すデータに基づいている。

最も適切な戦略を選択するためには、使用者グループの詳細な知識、農薬使用の経験レベル、コンプライアンスに関する過去の実績、及びリスク管理オプションの実行可能性の理解が不可欠である。したがって、リスク管理の選択肢の選択は、製品の許容可能な価値を維持しつつ、許容可能なレベルのリスクを達成する選択肢の最適な組み合わせを求めるという点で、ケースバイケースである。

③ リスク管理戦略の実施

リスク管理戦略は、登録、再評価又は随時見直し決定の一部として実施される。前述のように、PMRA は農薬登録条件を規定しており、法的拘束力のあるラベルに使用方法も記載されている。表示又はその他の指定された条件に違反して使用することは、PCPA により違法となる。

農作物に使用される農薬については、PCPA に基づき、残留基準値（MRL）が定められている。MRL は、特定の農薬が登録条件に従って使用された場合に農作物に残留すると予想される農薬の法的な最大量であり、ラベル指示を含む。科学に基づく MRL を確立することは、農薬が生産者によって適切に使用されていることを保証し、安全な食料を提供する。カナダの MRL が遵守されていることを確認するために、国産食品と輸入食品の両方がカナダ食品検査機関（CFIA）によって残留農薬について検査されている。MRL の超過は自動的にリスク懸念を示すものではなく、さらなる調査の必要性を示すものである。PCPA に規定された MRL がない場合、食品作物の残留濃度は、食品医薬品規則（FDR）のサブセクション B.15.002（1）に基づいて 0.1 ppm を超えないことが要求される。

（４） 結果の継続的なモニタリングと評価

農薬登録の決定は、その決定がなされた時点での情報を反映する。市販後の見直し、インシデント報告を含むモニタリングは、登録農薬の継続的な受容性と価値を確保するのに不可欠な役割を果たしている。

PMRA は、事故報告書を使用して、初期登録時には明らかでなかった農薬の使用によるヒト、家畜及び環境への潜在的リスクを特定し、特徴づける。事故報告書は、インシデントの種類に基づいて優先順位が付けられ、随時見直しが必要になる場合がある。死亡や生命を脅かすような重大な影響については、直ちに評価し、必要に応じて市販後のプロセスを用いて追加措置を講じる。インシデントをモニタリングすることは、必要に応じて以前の結論を再評価することを含む継続的なプロセスである。追加戦略が実施されている場合、PMRA は

事故報告書もモニタリングし、特定されたリスクの管理に効果的であったかどうかを判断する。農薬事故報告は農薬登録者に義務付けられており、一般市民も農薬インシデントを報告することができる

モニタリング、特に環境中の存在と影響のモニタリングは、州及び準州機関、他の連邦政府機関、及び登録者自身によって実施される。

2.3.4 「2.3.3」を実施するために申請者へ要求しているデータ

カナダ国内で害虫駆除製品を販売する予定のある企業は、カナダ保健省に詳細な情報を提出して事前に審査を受ける必要がある。カナダ保健省は提出された詳細情報に基づいて、害虫駆除製品がヒトや環境に悪影響を与える可能性はないか、また、製品自体は価値のあるものか（有効性）を判断する。申請者が農薬を登録する際に申請するデータに関しては、「PMRA Guidance Document, Organizing and Formatting a Complete Submission for Pest Control Products」³²としてガイダンスが整理されている。提出が必要なデータコード（DACO）の概要を図表 2-53 に示す。

例えば、DACO 4 の毒性については有効成分に対しては急性毒性、短期毒性、長期毒性の提出が必要だが、最終使用製品に対しては、長期毒性の提出は要求されていない。

図表 2-53 農薬登録申請に関するデータ要件

DACO	タイトル / クラス / 概要
1	<p><ラベル> 【クラス】 Technical Grade Active Ingredient and <u>End-use Product</u> ➤ 使用上の注意は、明確にラベルに整理されている必要がある。病虫害、作物、使用間隔及び使用時期に関する情報を記載すること。必要に応じて、その他の指示及び使用制限も含める。</p>
2	<p><有効成分の技術グレードまたは統合システム製品（ISP）の登録のための化学要件> 【クラス】 Technical Grade of Active Ingredient or Integrated System Product ➤ 製造工場の名称、所在地、製品名、登録番号、構造式、分子式、分子量、製造方法、化学・物理的性質、研究結果等を報告。 ➤ 農薬の化学情報は、(i) 有害生物防除製品の認証のために、有効成分を特定し定量すること。また、(ii) 有効成分、配合剤、不純物を含む製品組成の特徴を明らかにすることの2点を達成するため提出が求められている。</p>
3	<p><登録された技術グレードの有効成分または統合システム製品から配合された製造濃縮物（MA）および最終使用製品の登録に関する化学要件> 【クラス】 <u>End-use Product</u> or Manufacturing Concentrate ➤ 製造工場の名称、所在地、製品分析結果、化学的・物理的性質、研究結果等を報告。 ➤ 農薬の化学情報は、(i) 有害生物防除製品の認証のために、有効成分を特定し定量すること。また、(ii) 有効成分、配合剤、不純物を含む製品組成の特徴を明らかにすることの2点を達成するため提出が求められている。</p>
4	<p><毒性> 【クラス】 Technical grade active ingredient or <u>End-use product</u> ➤ 急性毒性試験に関する情報、短期のばく露期間の試験情報、長期のばく露期間の試験情報等を報告。 ➤ PMRA は、食品中の残留農薬及び有害生物防除製品への職業的及び家庭でのばく露による潜在的な健康リスクを評価する。 ➤ PMRA は、申請者に対し有害生物防除製品の安全性を証明する責任を負い、危険性及びリスクを評価するためのデータを作成することを求めている。カナダの毒性データ要件は、OECD 内の他の国のものと同様であり、USEPA の要件と調和している。 ➤ 有効成分に対する具体的な要件項目としては、急性毒性試験（急性経口毒性、急性皮膚刺激性、急性吸入毒性、一次眼刺激性、一次皮膚刺激性、皮膚感作性、増強作用/相</p>

³² PMRA Guidance Document, Organizing and Formatting a Complete Submission for Pest Control Products <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/policies-guidelines/organizing-formatting-complete-submission-pest-control-products.html>

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

DACO	タイトル / クラス / 概要
	<p>相互作用、解毒剤、その他の急性毒性試験)、短期毒性試験 (経口毒性試験、経皮毒性試験、吸入毒性試験、その他の短期毒性試験)、長期毒性試験 (慢性毒性試験、発がん性試験、慢性/発がん性組み合わせ試験、その他の長期毒性試験)、多世代/拡張一世代生殖試験、発生毒性試験、遺伝毒性試験、神経毒性試験、免疫毒性試験、その他の研究・データ・レポートなどがある。</p> <p>➤ 最終使用製品に対する具体的な要件項目としては、急性毒性試験 (急性経口毒性、急性皮膚刺激性、急性吸入毒性、一次眼刺激性、一次皮膚刺激性、皮膚感受性、増強作用/相互作用、その他の急性毒性、製品使用によりばく露した家畜の安全性)、短期毒性試験、その他の研究・データ・レポートなどがある。</p>
5	<p><ばく露 (職業及び/または家庭/第三者) > 【クラス】 End-use product (最終使用製品)</p> <p>➤ 農作業中のばく露や住居中のばく露に関する情報を報告。</p> <p>➤ 申請者は、特に近隣の住宅地における通行人へのばく露の可能性にも対処することが期待される。この情報は、適用中及び適用後のシナリオで予想されるヒトばく露に関するものである。この情報は、害虫駆除製品を安全に使用するための適切な個人用保護具又は製品ラベルの適切な緩和措置及び注意事項を決定するのに役立つ。</p> <p>➤ 具体的な要件項目には、使用説明/シナリオ (散布時及び散布後)、職業/家庭における農薬取扱者のリスク評価、受動的線量測定データ、生物学的モニタリングデータ、農業再参入専門委員会 (または他のβデータベース)、散布後の生物学的モニタリングデータ、経皮吸収 (in vivo 及び invitro)、除去可能な残留物 (農業用、芝生、屋内表面の葉、土壌、表面や、処理された商品の表面)、周辺の大気濃度、手袋/衣類の浸透データ、疫学試験、パッケージの完全性調査、その他の研究・データ・レポート)、ダストオフ試験 (またはその他のブリッジング試験) などがある。</p>
6	<p><代謝/毒素動態試験> 【クラス】 Technical grade active ingredient or end-use product</p> <p>➤ 食事からのばく露情報の必要性は、農薬の毒性学的プロファイル及びその使用方法に依存する。農薬が食品又は飼料に適用される場合、申請者は、親化合物又は代謝物の予想される残留物が毒性を引き起こさないことを示さなければならない。自然のバックグラウンドレベルを超える濃度の残留物が消費財に生じる可能性がある場合には、通常、作物残留物データが必要となる。</p> <p>➤ 具体的な要件項目には、家畜、植物、その他の研究・データ・レポートがある。</p>
7	<p><食品及び/又は飼料残留物の研究> 【クラス】 End-use product</p> <p>➤ 食事からのばく露情報の必要性は、農薬の毒性学的プロファイル及びその使用方法に依存する。農薬が食品又は飼料に適用される場合、申請者は、親化合物又は代謝物の予想される残留物が毒性を引き起こさないことを示さなければならない。自然のバックグラウンドレベルを超える濃度の残留物が消費財に生じる可能性がある場合には、通常、作物残留物データが必要となる。</p> <p>➤ 具体的な要件項目には、商品 (植物、動物) の分析方法 (残留試験分析方法、分析施行方法 (研究施設間における分析方法の検証、抽出効率))、冷凍保管安定性試験、作物 (食品、飼料商品) の残留データ (作物残留試験、残留性試験、限定輪作試験、野外輪作試験、加工食品/飼料の加工データ)、動物由来商品の残留データ (農薬処理された作物の給餌によるもの、農薬の直接散布・施設への散布によるもの)、その他の研究/データ/レポートなどがある。</p>
8	<p><環境化学と運命> 【クラス】 Technical grade active ingredient or end-use product</p> <p>➤ PMRA に提出される環境中の挙動に関するデータは、農薬が環境に与える潜在的影響に関する重要な情報を提供し、環境リスクアセスメントの基礎となる。</p> <p>➤ 申請者は環境中の残留性のレベルと移動性の可能性 (該当する場合、提案される使用パターンに基づいて) を示す情報を提出しなければならない。</p> <p>➤ 提供された情報と環境毒性に関する提供情報により、PMRA は、規制決定をサポートするために必要な、製品ラベルの適切な予防措置又はリスク軽減措置を決定することができる。</p>
9	<環境毒性>

2.諸外国における農薬の補助成分の規制及び評価書等の文献調査

DACO	タイトル / クラス / 概要
	<p>【クラス】 <u>Technical grade active ingredient or end-use product</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 非標的水生・陸生生物（脊椎動物、無脊椎動物、植物）に対する潜在的リスクを評価するために必要な情報は、提案された農薬の使用方法によって異なり、どの環境媒体（土壌、水、堆積物、大気）において非標的生物がばく露する可能性があるかを決定する。申請者は、農薬が非標的水生生物又は陸生生物に悪影響を与えないことを示す情報を提供しなければならない。 ➤ 申請者は必要に応じて、非標的生物に対する慢性／亜慢性毒性を評価する必要がある。 ➤ 提供された情報と環境中の挙動に関する情報により、PMRA は、規制決定をサポートするために必要な、製品ラベルの適切な予防措置又はリスク軽減措置を決定することができる。
10	<p><有効性（各害虫／場所又は宿主への適用）></p> <p>【クラス】 <u>End-use product</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 農薬の有効性、使用箇所への悪影響、社会的・経済的な影響（農薬が必要な理由と、農薬登録がカナダのユーザーにどのようにどの程度の利益をもたらすか）、持続可能性とメリット等を報告。 ➤ 審査のためのデータ要件は、提案されたラベルの主張に基づいている。使用説明書は明確で適切なものでなければならず、その主張は科学的に裏付けられたものでなければならない。 ➤ 使用説明書には、提案された各使用方法に関する使用場所、使用方法、使用頻度など、農薬を適切に使用するために必要な情報が全て記載されていなければならない。農薬の使用は一般に、場所／害虫／速度の組み合わせによって定義される。 ➤ 価値情報の目的は、提案された用途に利益があること、農薬が主張通りに機能すること、過剰ではない割合であることを確認することである。製品の有効性と価値については、様々な種類の情報を用いることができる。これらには、使用履歴情報、発表論文、科学的根拠、及び試験データが含まれる。 ➤ 申請者は、その製品の性能レベルと、提案された製品が害虫管理の価値があることを証明する必要がある。

2.3.5 「2.3.3」にしたがって政府が評価、承認した補助成分リストと承認内容

カナダにおいて防除製品に使用されている製剤化リストは Pest Management Regulatory Agency (PMRA) List of Formulants³³で確認することができる。当該データセットは PCPA に基づいてカナダで登録されている防除製品に含まれる製剤化剤のリストである。このリストは新たな製剤化剤の追加と、登録された防除製品に含まれなくなった製剤化剤の削除を反映するために年に 2 回更新される。

2.3.6 「2.3.5」の根拠となる評価書の詳細

PMRA は有効成分のリスク評価の結果を公表している³⁴が製剤化剤のリスク評価の結果は公表されていない。そのため、本事業では米国の評価書のみを調査対象とした。

³³ Pest Management Regulatory Agency (PMRA) List of Formulants.
<https://open.canada.ca/data/en/dataset/ededff77-a021-48d6-89a5-cdbcd75fb4ff>

³⁴ Government of Canada. Decisions and updates. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/decisions-updates.html#rvd-drv>

2.3.7 安全性が評価された補助成分の登録と分類及び管理方法

Regulatory Directive: Formulants Policy and Implementation Guidance Document²⁹では、製剤化剤について安全の程度に応じた分類を行っており、その分類に応じた措置を規定している。

(1) 登録

製剤化剤に関しては(2)の以降のように毒性学的な懸念に基づいて分類がなされている。登録に関しては有効成分と製剤化剤を含めた製剤ベースで行われており、概要は2.3.1(2)を参照されたい。

(2) 分類

カナダで登録されている防除製品に含まれる製剤化剤は懸念が高い順にランク付けされた5つの分類のいずれかに割り当てられる。

- リスト1：毒性が懸念される製剤化剤（健康及び環境に対する潜在的悪影響に関して重大な懸念があると特定された製剤化剤からなる。US EPA のリスト1に記載されている全ての製剤化剤及び以下のカテゴリーのいずれかの基準を満たす製剤化剤が追加される。）
 - ✓ 発がん性
 - ✧ 国際がん研究機関(IARC)の分類が1、2A又は2Bと評価されている。
 - ✧ 米国国家毒性プログラム(NTP)において少なくとも1種及び雌雄いずれかにについて動物に対する発がん性物質とされている。
 - ✧ 発がん性物質としてカナダ又はアメリカ連邦機関に規制されている。
 - ✓ 神経毒性及び慢性影響
 - ✧ 米国”Occupational Diseases, A Guide to Their RecognitionFootnote”において、職場環境における神経毒性学的及び慢性的影響の原因として特定されている。
 - ✧ 神経毒性物質としてカナダ又はアメリカ連邦機関によって規制されている。
 - ✧ 米国国立医学図書館(National Library of Medicine)の Toxicology Data Bank に含まれる査読済み研究が神経毒性又は慢性影響を報告している。
 - ✓ 有害な生殖影響
 - ✧ 生殖影響物質としてカナダ又はアメリカ連邦機関によって規制されている。
 - ✧ 米国国立医学図書館(National Library of Medicine)の Toxicology Data Bank に含まれる査読済み研究が繁殖影響を報告している。
 - ✓ 生態毒性学的影響
 - ✧ LC50 が1 ppm 未満(USEPA の基準：残留の可能性及び水生 LC 50<1 mg/L)

- ◇ 生物蓄積の可能性(PMRA は、USEPA と同様に、残留性と生物蓄積の可能性を考慮)。
- ✓ TSMP(Toxic Substances Management Policy)の Track 1 基準を満たす
 - ◇ TSMP は CEPA1999(Canadian Environmental Protection Act, 1999)の附則 1(Schedule 1)に追加された物質の使用及び排出を最小化又は削減するための措置を開発及び実施するための共通のアプローチを提供するために開発されており、当該基準を満たす製剤化剤はリスト 1 に含まれる。
- ✓ モントリオール議定書の基準を満たす
 - ◇ 議定書の目標に沿って、1989 年 4 月時点で CFC-11、-12、-113、-114 及び-115 は防除製品への使用が許可されなくなった。その後、CFCs、1,1,1-トリクロロエタン、HCFC、臭化メチルなどの他のオゾン層破壊物質が盛り込まれている。
- リスト 2：試験の優先度が高い毒性の可能性のある製剤化剤
 - ✓ リスト 1 の製剤化剤との構造的類似性又は毒性を示唆するデータのいずれかに基づいて、潜在的に毒性があると考えられる製剤化剤が含まれている。USEPA リスト 2 に記載されている化学物質のほとんどは、NTP、USEPA 有害物質局、その他の米国の規制機関又は政府機関を通じて試験するように指定されている。当該ガイダンスが公表された 2006 年現在で米国はリスト 2 の化学物質の再評価を行っている。USEPA による再評価及びデータコールイン³⁵の対象となり得るカナダ製品中の製剤化剤もカナダにおける適切な規制措置の対象となる。
- リスト 3：リスト 1、2、4A 及び 4B の基準を満たさない製剤化剤
- リスト 4A：毒性学的懸念が最小限の製剤化剤（米国の最小リスク不活性リスト (Minimum Risk Inerts List)に記載されている、一般的に毒性学的な懸念がほとんどないと考えられる製剤化剤と、食品として一般的に消費される物質が含まれている。これらの物質は食品用及び非食品用の両方の防除製品において許容されると考えられ、その製剤のみに必要な追加データはない。
- リスト 4B：特定の条件下での使用により懸念が最小限の製剤化剤（毒性を有する可能性があるが防除製品の特定の使用パターン(40 CFR Protection of Environment, Subpart D, Sections 180.910, 180.920 and 180.930 に記載)が公衆衛生又は環境に悪影響を及ぼさないと合理的に結論付けるのに十分なデータがある製剤化剤が含まれる。)

³⁵ EPA は審査を実施するために追加のデータ又は情報が必要な場合 FIFRA section 3(c)(2)(B)の権限に基づいて Data call-in(DCI)通知を発行する。

具体的には、以下の基準を満たす製剤が含まれる。)

- ✓ 米国食品医薬品局(USFDA)又はカナダ FDA に基づき、直接食品又は医薬品添加物として使用することが承認されている。
- ✓ 大きさ、吸収性がない³⁶などの特性により許容できない危険性をもたらさないと考えられるポリマーである。
- ✓ 承認された使用パターンの範囲内で評価され、その使用に限りリスクが最小限であると判断されている。

なお、4B 製剤の使用パターン又は提案された使用パターンが USEPA によって承認されたものを超える場合、PMRA が独立して見直しを行う。

その他に USEPA のリストに掲載されていない又は個々の成分が識別され適切なリストに掲載される必要があるカナダ独自の処方又は混合物である場合は、カナダ独自の配合剤として取扱う。また、過去にリストされた化学物質のうち、防除製品に使用されなくなったと判断されたものはリストから削除されるが、申請者が使用の再開を希望する場合は、この製剤化剤は「新規」とみなされ、PMRA がその使用がヒトの健康又は環境に許容できないリスクをもたらさないと判断するための要件を適用することとなる。

(3) 管理方法

<リスト1>

1990 年以来、製剤の変更又は新規製剤の登録申請を受理した場合には、USEPA の不活性成分リストのリスト 1 又はリスト 2 の分類された製剤化剤の代替又は除去を申請者に求めることが慣行となっている。2001 年 9 月には防除製品から全てのリスト 1 製剤化剤を除外するイニシアティブを実施した。製品の登録者には以下の 3 つの選択肢が与えられた。

- 登録製品の即時自主廃止
- リスト 1 製剤化剤及び暫定開示ラベルの代替／除去 (2002 年 12 月 31 日までに提出された製品の変更申請とともに)
- リスト 1 製剤化剤及び暫定開示ラベルの継続使用を支持 (2002 年 12 月 31 日までに安全性データを提出)

いずれのオプションも選択しなかった場合は、製品登録は取り消される。リスト 1 の製剤化剤はほとんど全ての製品から排除されている。製剤化剤が他のリストからリスト 1 に

³⁶ 米国では特定のポリマーは製剤化剤として使用する場合、データ要件の対象外である。カナダも同様のアプローチを採用している。具体的には、OECD が 1993 年に採択したポリマーの国際定義に適合 (Polymer Exemption Guidance Manual, USEPA 744-B-97-001, 1997, p. 3)する、又は USEPA の要件に従って不活性成分として使用が許可されていることである。

再分類されると、製剤化剤を含む製品は、以下に概説するように扱われる。

- 登録製品の即時自主廃止：登録者は再分類の通知日から 4 ヶ月以内に製品の販売を中止することを選択する場合、PMRA に通知する必要があり、登録者による以降の販売は許可されない。
- 製品は維持するが製剤化剤を代替：代替する製剤化剤に許容できない健康又は環境リスクがないこと及び製品が新たな製剤化剤でも有効であることを証明する情報を提出する必要がある。再分類から 16 ヶ月以内に登録製品の変更申請を提出しなければならない。
 - ✓ 即時代替：再分類から 4 ヶ月後、まだ取引ルートに流通していないリスト 1 製剤化剤を含む残りの古い製品は、開示ラベル表示要件の対象となる。
 - ✓ 開示ラベルの置き換え：登録者は製剤化剤の変更申請が承認されるまで、まだ流通していない既存製品にリスト 1 の製剤化剤が含まれていることを示すラベルを貼付する必要がある。リスト 1 の製剤化剤の場合は、再分類から 28 ヶ月が経過すると登録者又は小売業者による販売が許可されない。
- リスト 1 の製剤化剤を含む全ての製品にはラベル表示が必要である。ラベル表示の変更は通知によって行うことができ、登録者の手元にある製品に適用される。継続して入手可能なリスト 1 の製剤化剤を含む製品のラベルには、分類変更の通知から 4 ヶ月以内に以下の文言を記載しなければならない。

This product contains the toxic formulant (insert name of chemical) at (insert percent weight/weight) %.

- リスト 1 の製剤化剤を含有する製品の安全性を明確に裏付ける情報又は資料が添付されない限り、リスト 1 の製剤化剤を含有する製品の新規登録又は既存製品の変更申請は受理されない。
- モントリオール議定書の対象となる製剤化剤を含む防除製品に関しては、当該製剤化剤の使用中止又は配合変更を行うことが求められている。
 - ✓ 段階的に廃止されるまでは当該製剤化剤を含む製品がカナダで販売又は流通する場合には、以下の文言を記載しなければならない。

WARNING: This product contains (insert name of chemical), which harms public health and the environment by destroying the ozone in the upper atmosphere.

<リスト 2>

製品にリスト 2 の製剤化剤を使用している登録者はリスト 3、4A 及び 4B に記載されている、より受け入れやすい代替品に置き換えるか、継続的な使用を支援するためのデータ・

情報を提出することにより、配合を変更することを検討することを強く勧めている。登録者は継続的な使用を希望するリスト 2 の製剤化剤又は代替として提案している製剤化剤が許容できない健康又は環境リスクがないこと及び製品が新たな製剤化剤でも有効であることを証明する情報を提出する必要がある。

- リスト 2 の製剤化剤が含まれていないことの証明：製品登録簿に現在登録されている SPSF に反映されていない製品配合の変更があった場合、登録者は適切なデータと手数料を添えて変更申請する必要がある。全ての製剤は、存在する CAS 番号によって識別される必要がある。配合剤が混合物である場合、登録者は、その混合物がリスト 2 の配合剤を含まないことを確実にするために、記載された指示に従うべき³⁷である。名目保証に変更するための情報が容易に入手できる場合には、これも更新された SPSF とともに提出すべきである。
- 登録製品の即時自主廃止：登録者は、製品の中止を選択した場合は、データコールイン(DCI)通知の規定に従って PMRA に通知する必要がある。これらの製品の再販売は、裏付けとなるデータがなければ許可されない。
- 製剤化剤を削除又は代替するための配合変更：登録者は好ましくはリスト 3、4A 又は 4B の製剤化剤を用いるべきである。登録者は、代替に使用される製剤が許容できない健康上又は環境上のリスクをもたらさないこと、及び製品が新たな製剤でなお有効であることを証明するために必要な情報を提供する責任を有する。
- リスト 2 の製剤化剤の使用を支援するためのデータ提出：登録者は、データコールイン(DCI)の対象となるリスト 2 の製剤化剤を含む製品の使用における安全性を支援するためのデータを提供することができる。データは、製剤化剤に関するもの、製剤に関するものでも良い。このようなデータは、PMRA がリスク評価を実施して、健康と環境に対する許容できないリスクがないことを決定できるようにするために、十分に包括的でなければならない。サポートされる使用パターンに応じて、データ要件は、有効成分に関するものと同様に広範な場合もあれば、特定の使用シナリオに合わせて調整される場合もある。

<リスト 3>

USEPA のリスト 3 の製剤化剤は、構造警告のための Q-SAR 分析の対象となっており、他のリストのいずれかの基準を満たしていることを証明するために利用可能な情報を持っていない。登録者は、追加データが利用可能になった場合には、リスト 3 に記載されている製剤がリスト 1 又はリスト 2 の基準を満たす可能性があり、リスト 1 及び 2 に記載されて

³⁷ 一部の製剤化剤は企業秘密と主張されることがあり、製造業者はその製剤化剤の成分を登録者又は配合者に開示しないことを希望する場合がある。この場合は登録者の責任において、製剤化剤又は混合物の組成を直接 PMRA 製剤課に開示するように手配する。

いる要件の対象となることを認識すべきである。将来、リスト 3 の製剤化剤が、リスト 1 と 2 の製剤化剤に関連する問題が解決に近づいたら、再評価とデータベースを完成させるための可能なデータコールイン(DCI)の対象となる。登録者には、優先順位の高いリスト 1 及びリスト 2 の定式化に関する作業が完了した時点で、データコールイン(DCI)のタイミングが通知される。懸念を生じさせるリスト 3 の製剤化剤について新たな情報が明らかになった場合、当該製剤化剤は、継続使用を支援するための適切なデータ要件の対象となる。

<リスト 4A 及び 4B>

製剤化剤がリスト 4A に記載されている場合、それ以上の規制措置はない。製剤化剤がリスト 4B に記載されている場合、検討されている使用パターンが承認された使用パターンの範囲を超えていない限り、それ以上の規制措置はない。

<カナダ独自の製剤化剤>

現在の慣行に従い、製品を登録又は変更するために提出される全ての新規提出物は、提出物の見直し前に全ての成分の特定を引き続き要求する。製剤化剤混合物中の成分の同一性を PMRA に確実に提供することは、申請者の責任である。申請者は、製剤化剤メーカーが独自の情報を PMRA 製剤課に提出するよう要請することができる。製剤化剤混合物の全ての成分が特定されると、その製剤化剤混合物にはリスト分類番号が割り当てられ、そのリストの規制措置及び要件の対象となる。混合物のリスト番号は、成分に基づくため、例えば、混合物にリスト 2、3 及び 4A の成分が含まれている場合、混合物はリスト 2 に分類される。現在の PMRA 又は USEPA のリストに記載されていない製剤化剤又は製剤化剤成分は、既存製品の継続使用又は新製品への適用を支援するための適切なデータ・情報要件の対象となる。

2.3.8 製剤含有の補助成分について複数の代替成分を認める基準と必要な手続き

同一の登録番号での複数の製剤化剤(Multiple Formulations)の扱いについては、Regulatory Directive: Formulants Policy and Implementation Guidance Document²⁹の「6.6」の記載されている。Multiple Formulations は製剤化剤成分の比率及び／又は同一性及び組成が異なる場合に、同一の登録番号下で許容される製剤化剤として定義される。

製品が同一の登録番号で複数の製剤化剤が登録されている場合は、申請ではなく通知によって製剤化剤の変更が可能である。

<許容基準>

PMRA が各製剤化剤を評価して、以下のように判断した場合には、同じ登録番号下で複数の製剤化剤を使用することができる。

- 生成物の化学的性質は実質的に類似している（すなわち物理的及び化学的性質のわずかな違いのみである）。
- 毒性に関して製剤化剤がラベルで使用されるのと同じ有害性分類を有する（これを裏付けるデータが必要な場合がある）。
- 製剤化剤はラベルに記載されているものと同じ性能を有する（これを裏付けるためにデータが必要な場合がある）。
- 登録者は、特定の容器内にある製剤化剤を識別するための情報を提供する。これには、次のような例がある。
 - ✓ バッチ又はロット番号
 - ✓ 製品が防汚塗料又はペットの首輪であり、製剤化剤の染料のみ異なる場合は、ラベルに記載された色

<SPSF 上の表示方法>

- 同一の SPSF 上に表示すべき製剤化剤：
 - ✓ 製剤に、同じ量(%w/w)の代替製剤化剤を使用する。例えば、製剤化剤 1 では、製剤化剤 A は X%で使用してり、製剤化剤 2 では、製剤化剤 A を同量(X%)の製剤化剤 B に代替する。
- 個別の SPSF 上に表示すべき製剤化剤（他の成分の比率に影響を与える方法で代替製剤化剤を使用するため別々の SPSF に記載しなければならない。）
 - ✓ 保証が異なる有効成分を提供する異なる製品の使用（処方製品と同じ保証を得るためには、これらの製品を異なる分量で使用する必要がある。）
 - ✓ 製剤化剤の量が同じでない異なる製剤化剤の使用（例えば、製剤化剤 1 には製剤化剤 A が 5% w/w 使用されるが、製剤化剤 2 には製剤化剤 B が 7% w/w に置き換えられている。合計 w/w が 100%になるように他の製剤化剤の濃度を調整するこ

とを含む。)

2.3.9 「2.3.1」から「2.3.8」について定めた規則又は文書の原文

「2.3.1」から「2.3.8」について定めた規則又は文書は図表 2-54 のとおり。原文については電子媒体として納品物に含めた。

図表 2-54 「2.3.1」から「2.3.8」について定めた規則又は文書

規則又は文書	概要
Pest Control Products Act	農薬の承認、規制及び管理によって人の健康、環境を保護することを目的とした法律
PMRA Guidance Document, A Framework for Risk Assessment and Risk Management of Pest Control Products	PCPA に基づく人健康及び環境保護のためのリスク評価の枠組みを示したガイダンス
PMRA Guidance Document, Health Canada's Approach to Environmental Risk Assessment for Pest Control Products	PCPA に基づく人健康及び環境保護のためのリスク評価手法をとりまとめたガイダンス
Regulatory Directive: Formulants Policy and Implementation Guidance Document	農薬に含まれる製剤化剤の規制に関する方針を概説、また、実践的なガイダンスを申請者に提供
Pest Management Regulatory Agency (PMRA) List of Formulants	農薬に使用されている製剤化剤リスト
Government of Canada. Decisions and updates	有効成分のリスク評価書

3 文献等の翻訳の作成

「2.2.9」及び「2.3.9」で整理した規則等の翻訳は原文とともに電子媒体として納品物に含めた。

4 事業推進検討会の開催

本事業の調査や取りまとめの方針等について助言を受けるため補助成分海外規制調査事業推進検討会を2回開催した。検討会委員を図表 4-1 に、議題を図表 4-2 に示す。

図表 4-1 補助成分海外規制調査事業推進検討会 委員

氏名	所属等
大河内 武夫	日本農薬学会 農薬製剤・施用法研究会 委員長
渡邊 敦	日本農薬学会 農薬製剤・施用法研究会 委員

図表 4-2 補助成分海外規制調査事業推進検討会（議題）

日付	議題
2023 年 12 月 15 日	1. 検討会の設置要綱について 2. 補助成分海外規制に関する調査概要について 3. その他
2024 年 2 月 19 日	1. 第 1 回検討会におけるご意見及び事務局の対応状況について 2. 補助成分海外規制事業検討会 取りまとめ（案）について 3. その他

5.中間報告及び調査に係る打合せ

5 中間報告及び調査に係る打合せ

中間報告及び調査に係る打合せに関する概要を図表 5-1 に示す。

図表 5-1 中間報告及び調査に係る打合せ（概要）

日付	概要
2023 年 10 月 17 日（火） 14:00～15:00	本事業の調査方針に関するご相談（キックオフ打合せ）
2023 年 11 月 29 日（水） 14:00～14:45	第 1 回事業推進検討会に向けた打合せ
2024 年 2 月 9 日（金） 10:00～10:45	第 2 回事業推進検討会に向けた打合せ

6 調査結果のまとめ

本事業では我が国において安全な農薬を安定的に供給するため、最終的な製剤である農薬の安全性を担保しつつ、補助成分について変更することが可能な仕組みを導入できないかを検討するために、補助成分の変更手続きが整備されている米国及びカナダを対象に補助成分の規制や評価法、変更にかかる手続き等の運法方法について調査を行った。

米国は登録申請の方法として **FIFRA** に基づく新規申請、代替製剤の申請及び変更申請があり、カナダも **PCPA** に基づいて同様の仕組みを取っている。日本における補助成分に相当するものは米国では **Inert Ingredients**（不活性成分）、カナダでは **Formulant**（製剤化剤）と称されており、表記は異なるものの、農薬製品に意図的に含まれる有効成分以外の物質であり、定義としては同様である。

一方で、農薬の補助成分としての使用許可に係る内容は米国とカナダで相違があった。具体的には、米国では不活性成分に対して **FFDCA** に基づく残留基準の設定や **FIFRA** に基づくリスク評価（承認プロセス）が求められるが、カナダでは製剤化剤に対して残留基準の評価やリスク評価は求められておらず、現行登録されている製品に含まれる製剤化剤のリストが公表されているのみである。但し、カナダでは製剤化剤を毒性学的懸念に基づいてリスト 1～3、4A、4B に分類を行い分類ごとに規制措置を規定しており、本措置によって安全性を担保しているものと考えられた。

なお、カナダで現在実施されている製剤化剤の毒性学的懸念に基づく分類は過去に米国でも同様の仕組みが存在していたが、現在は米国では不活性成分に対して残留基準の設定やリスク評価を求めていることから現在は実施されていない。

米国及びカナダでは登録申請において複数の代替成分を補助剤として登録する制度を導入している。複数の代替成分の登録が認められる具体的な条件はなく、ケースバイケースで判断されているようであるが、その一例として、米国では **OPPTS 860.1000**（EPA 残留化学テストガイドライン）に使用パターンの軽微な変更において例として「界面活性剤濃度の変化」、「新規だが類似の界面活性剤への代替」等が挙げられている。カナダでは化学的性質が実質的に類似していることや、毒性に関して製剤化剤がラベルで使用されているものと同じ有害性分類を有することなどが挙げられている。

以上のように、米国及びカナダでは法に基づく補助成分の取扱い（承認要否）は異なるものの、米国では法に基づくリスク評価によって、カナダでは毒性学的懸念の分類を行うことによって補助剤又は補助剤を含む製剤の安全性を担保しているようである。また、農薬の登録申請において複数の代替成分を登録することによって、変更を効率的に行うことができる仕組みを導入している。一方で、複数の代替成分を登録できる具体的な条件は法令やガイダンス等では規定されていないため、このような申請を実施した経験を有する農薬メーカー等から情報を提供いただき、より具体的な手続き等の情報を収集することが望ましいと考える。

本調査が我が国における補助成分の変更することが可能な仕組みの導入のための検討の

6.調査結果のまとめ

参考となることを期待する。