

出國報告（出國類別：開會）

參加「日本對農藥在水生生物及環境影響
之安全性評估方法之工作會議」
報告書

服務機關：行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所

姓名職稱：陳筱青與洪舒宜助理研究員

派赴國家/地區：日本/東京

出國期間：108 年 8 月 18 日至 8 月 27 日

報告日期：108 年 11 月 14 日

摘要

為落實安全農業，限制危害人體健康或污染環境之農藥使用範圍，除現今國內評估之魚與水蚤等動物急毒性外，亟需瞭解國際就農藥對環境的衝擊與流布濃度之監管措施。

此次與 FAMIC 就日本在農藥的環境毒理階層式評估、試驗項目及採樣、風險計算方法等進行工作會議，瞭解其於 2020 年 4 月的農藥管理法規變更項目，評估其模組於同樣以水稻為主作物的台灣適用性。另學習農藥職業暴露運算模式，就我國農藥代噴產業適用性進行研討，與透過瞭解日本急性參考劑量設定，供農藥管理政策制定參考及精進危害暴露風險研究。

此次進行實驗室技術層面經驗交流，瞭解日本動物試驗減量趨勢及其法規修訂時程，並獲取最新儀器資訊，藉由研究心得分享增進未來合作與相互學習之機會。

目次

項目	頁次
壹、與會目的	1
貳、會議行程與紀要	2-4
參、會議內容與結果	5-9
肆、心得與建議	10-11
伍、附圖	12-23
陸、附錄	24-39

附圖內容

圖一、日本農藥登記流程圖	12
圖二、日本成品農藥水生毒性評估	13
圖三、日本在藻類毒性 AEC 運算所採用的不確定係數	14
圖四、日本農藥水生物毒性與環境濃度評比的公開 excel 程式	15-17
圖五、日本農藥急性參考劑量 (ARfD) 評估之考量	18-19
圖六、參訪照片	20-23

附錄內容

附錄一、日本農藥取締法近期修訂 (摘錄)	24-31
附錄二、日本農藥登記法規要求之水生生物毒理項目	32
附錄三、我國環境毒理動植物毒性的試驗要求項目	33
附錄四、日本農藥環境流布預測濃度 (PEC) 階層式評估模組	34-35
附錄五、日本水生物毒性與環境濃度的安全評估	36
附錄六、日本的農藥的職業暴露評估模組	37-39

壹、與會目的

為合理使用農藥維護環境生態的平衡，以落實農委會推動安全農業政策施政重點，依據農藥管理法第 10 條及第 18 條，中央主管機關於農藥申請登記時及核准後得進行安全評估，就有危害人體健康或污染環境者限制其使用方法、範圍，或禁用，然現今國內對水生物安全之評估多侷限於魚與水蚤等動物急性毒性評估、農藥的物化特性與生物累積性，缺乏暴露或相關階層式評估，亟需瞭解國際於農藥對環境造成的衝擊與其環境濃度預測之監控管理措施，作為我國在農藥環境毒理科學研究、風險評估及風險管理上重要借鏡。

此次赴日與 FAMIC 就日本在農藥的環境毒理之階層式評估模式、風險計算方法、試驗品種與採樣方式，並瞭解不同國家對於環境毒性危害所考量的面向為何，以評估其運作方式及評估模組是否適於於導入同樣具水稻種植的台灣。學習日本在農藥職業暴露的運算模式，尤其以我國水稻田與農藥代噴的運作方式的預測適用性進行研討，另透過瞭解日本在急性參考劑量（ARfD）的設定考量，比較現階段我國針對農藥安全評估與他國之差異，以提升我國農藥管理政策制定之重要參考及精進農藥對於人體健康危害暴露風險之研究。

此次並實際進行實驗室觀摩與工作經驗交流，以比較環境毒性試驗、水樣分析試驗、呼吸毒性試驗與動物替代試驗的精細技術層面，瞭解動物試驗減量規範之趨勢並獲取最新的試驗儀器資訊，以作為我國未來建構或精進環境與呼吸毒性等相關試驗技術之參考，並藉由交換研究心得與經驗分享，累積相關人脈資源，增進未來合作與相互學習之機會。

貳、會議行程與紀要

8月18日(日)	自桃園國際機場搭乘中華航空 CI 104 班機前往日本成田機場，進行資料整理並於東京上野住宿 Apa Hotel。
8月19日(一)	<p>早上 8 點與農藥工業會業務部次長<u>樺淵伸郎</u>先生與 Nissan Chemical 的農業化學品海外本部<u>角宮裕喜</u>先生及<u>石井卓朗</u>博士會合後，一同前往位於東京小平市的 FAMIC (農林水產消費安全技術センター農藥檢查部, Food and Agricultural Materials Inspection Center, Agricultural Chemicals Inspection Station)。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 上午 10:00-10:30 拜訪 FAMIC 的業務調查課長<u>北村恭朗</u>先生，瞭解該機構各部門於農藥安全評估的職掌與日本農藥取締法的法規修訂與施行進程。2. 上午 10:30-12:00 與農藥使用時安全審查課調查官<u>高橋めぐみ</u>博士瞭解日本農藥取締法變更後，申請廠商應依循繳交之農藥職業暴露評估模組，並討論運用於台灣的農藥代噴暴露評估。3. 下午 13:00-14:00 與 FAMIC 的農藥使用基準審查課調查員<u>大島雄</u>博士瞭解日本在急性參考劑量 (Acute Reference Dose, ARfD) 設定時考量的因素，並討論運用於台灣農畜產品殘留的適性。4. 下午 14:00-15:30 與 FAMIC 的環境影響審查課主任調查官<u>石原悟</u>博士與<u>市原直登</u>調查官瞭解日本農藥取締法變更後對於水域環境的農藥濃度預測 (Predicted Environmental Concentration, PEC) 與動物毒性 (Acute Effective Concentration, AEC) 間階層式安全評估模組與毒理試驗要求，並討論運用於台灣的可能性。5. 下午 15:30-16:00 參觀其環境毒理研究設施，包括水生植物、魚、搖蚊、水蚤、蜜蜂等。
8月20日(二)	<ol style="list-style-type: none">1. 上午 11:00-12:00 拜訪 Nissan Chemical 位於日本橋的東京營業部，由其企業開發部登錄部門海外團隊總長<u>甲斐正教</u>先生與海外營業部亞洲團隊<u>小林哲也</u>先生的簡報企業的國際營運、研發重點與相關研究設施。2. 下午 14:50 抵達 Nissan Chemical 位於埼玉縣白岡市的日產化學生物科學研究所 (Biological Research Laboratories)，由其安全性研究部長<u>古川賢</u>獸醫師簡報農藥在研發階段時的環境安全評估階段，並就中止停損點進行討論。之後由其安全性評價部門<u>入江浩太</u>研究員與環境科學部門<u>杉山亨</u>先生分別將國際上 (美國、歐盟、日本與台灣) 在環境毒

	<p>理的登記試驗項目要求進行比較，與簡報國際在農藥環境流布的預測模組運算方式，並就企業研發時的因應策略進行討論。</p> <p>3. 下午 16:20-17:50 參觀該研究所設施，包含試驗植物體系、病蟲害造症與藥效評估、動物毒性與水生毒性試驗等。</p>
8月21日(三)	<p>於 IET 進行試驗觀摩與討論。</p> <p>1. 10:00 抵達位於茨城守谷的 IET (殘留農藥研究所, The Institute of Environmental Toxicology, 為獲得國際實驗動物管理評鑑及認證 aaalac 的毒理試驗機構) 拜會其理事長<u>原田孝則</u>博士與研究管理部門<u>小坂忠司</u>博士等，簡介該研究所的試驗項目與研究方向，隨後並由毒性部長<u>青山博昭</u>博士、化學部長<u>大山和俊</u>博士與一般毒性部長<u>松原鄉六</u>博士等，導覽參觀該研究所設施，包含動物急毒性、多項神經行為評估、免疫毒性、慢毒性與生殖發育毒性、致變異性、致腫瘤性與水生動植物毒性、化學物分析試驗及廢棄物處理等。</p> <p>2. 下午 13:00-15:30 由毒性部<u>田島均</u>研究員簡報 IET 的呼吸毒性試驗，觀摩其呼吸急毒性實驗實際操作，討論試驗物(包括混合物)的採樣與分析。</p> <p>3. 下午 15:30-17:00 由毒性部<u>渡部優子</u>小姐示範皮膚過敏性替代試驗(h-CLAT)實際操作，並討論細胞試驗濃度選擇存活率與適用之相關性。</p>
8月22日(四)	<p>於 IET 進行試驗觀摩與討論。</p> <p>1. 上午 10:00-12:00 由<u>田島均</u>研究員簡報 IET 已驗證的皮膚過敏性體外試驗，並就其 AOP 原理與原則及動物替代試驗在日本的進程進行討論。</p> <p>2. 下午 13:00-17:30 由化學部環境計量士<u>石母田誠</u>研究員示範水生動植物毒性試驗、水體採樣、濃縮與分析試驗之實際操作，特別就水蚤毒性試驗的症狀觀察，及浮萍的毒性試驗生長抑制評估模式進行詳細討論。</p>
8月23日(五)	<p>上午 10:00-13:00 由 IET <u>石母田誠</u>研究員簡報日本的水生動植物毒性試驗法規變革，並討論相關試驗模式與國際規範之差異性，特別就理論與實測濃度的應用方式進行實際討論。</p>
8月24日(六)	進行資料整理。
8月25日(日)	
8月26日(一)	<p>觀摩環境毒理相關最新研究設備。</p> <p>1. 上午 8:00 與 SB 環境株式會社(SB Environment Corporation) 的環境工程部課長<u>生田達也</u>先生及<u>金澤一央</u>先生一同前往</p>

	<p>位於茨城筑波市環境省的國立環境研究所(National Institute for Environmental Studies, NIES)拜會其生態毒理研究室主任研究員<u>山岸隆博</u>博士，觀摩其機構最新之水生毒性試驗研究設備，包括長期試驗(水生動物生殖與發育試驗)的自動化設施，並討論各水生物種於各項毒性試驗的適用性。</p> <p>2. 與化學物質安全性評價研究推進機構幹事<u>吉村博之</u>博士與SB環境株式會社技術部長<u>宮林厚</u>先生會和，於下午15:00-17:30拜訪位於神奈川縣秦野市的厚生勞動省的勞働者健康安全機構-日本バイオアッセイ研究センター(Japan Bioassay Research Center, JBRC)由其所長<u>菅野純</u>博士介紹該研究中心的沿革與在勞工安全方面的毒性試驗最新研究(尤其在奈米物質的氣膠產生與分析)，隨後由其試驗管理部長<u>加納浩和</u>博士與設施管理室長<u>笠井辰也</u>博士進行設施導覽，介紹長期呼吸毒性試驗(大鼠-兩年)的試驗設計與暴露設施、分析模組與廢氣/廢水處理設施，之後由分析技術專門役<u>大西誠</u>博士介紹化學分析實驗室。</p>
8月27日(二)	自日本成田機場搭乘中華航空 CI 101 班機返回桃園國際機場。

參、會議內容與結果

一、日本的農藥管理

(一) 日本農藥申請登記流程（如圖一）

申請者將資料繳交給 FAMIC（各機關縮寫於圖下詳述）點收後，由 MAFF 指派 FAMIC 對毒理試驗、環境與非目標生物影響、藥效與藥害及植物殘留資料進行審查評估，再將報告提交給 MAFF，由 MAFF 將審查意見回饋給申請者。若通過申請，則由 MAFF 制定與公告使用標準規範，並將這些報告轉給 MOE 協商制定農藥環境規範（包含對人與環境的影響），與轉給 MHLW 由其諮詢 FSC 後協商制定 MRLs 與相關毒性分類。與台灣比較，FAMIC 的職掌類似藥毒所加上 TAF（全國認證基金會，執掌為包含 GLP 在內的標準認定）的角色，MAFF 類似農委會，MOE 類似環保署，MHLW 類似勞動部，FSC 類似衛福部食藥署。

(二) 日本農藥取締法近期修訂

日本今（2019）年 6 月（平成 31 年/令和 1 年）在農藥申請相關法規有大規模改版，並預告於明（2020）年 4 月 1 日開始施行，包括新申請農藥均要繳交農藥的職業暴露數據、在水生毒性階層式評估的詳細運算模式精進（需進行環境濃度預測、要求更多項的水生動植物毒性試驗與繳交試驗項目數會有相對應的安全因子運算）且開始接受刺激性與過敏性的動物替代試驗。比較法規修訂前後差異的詳細內容僅有日文版（節錄為附錄一），將其中與此次會議討論相關重點分述於後段。

二、日本對農藥在環境的管控模式

(一) 動植物毒性的試驗要求項目（2020.04.01 後）

1. 農藥原體：日本針對原體農藥登記所需項目中，環境毒性試驗的要求為 96 小時魚類急毒性試驗、48 小時水蚤急毒性試驗、搖蚊急毒性試驗（申請類別為殺蟲劑時須提供）、72 小時藻類生長抑制試驗、蜜蜂接觸與口服急毒性試驗、蠶類影響試驗及鳥類急毒性試驗，比我國多了藻類生長抑制試驗、蠶類影響試驗和搖蚊急毒性試驗的部分（詳細內容如附錄二與附錄三），並且將在 2020 年 4 月開始，若農藥使用為除草劑，將另外要求提供浮萍生長抑制毒性試驗資料。此外，日本亦選用其國內常見之物種進行水生毒性試驗，如鯉魚、鱒魚、虹鱒等，其中又以日本盛行的鯉魚作為實驗物種居多，而我

國在水生毒性試驗方面，則以斑馬魚為主要的實驗物種。同時在實驗動物馴養的部分，日本較為著重其與大自然之間的原生性，例如 FAMIC 內部水生實驗室將鯉魚養在戶外池內，以及將試驗魚種與眾多水生植物一起進行培育，此點為與國內實驗室不同之處（如圖六）。

2. 成品農藥：在成品農藥登記的部分，日本目前要求所有用於水生作物之農藥皆須提供以農藥成品所完成的魚類急毒性試驗、水蚤急毒性試驗及藻類生長抑制試驗（以下 5 種狀況的成品農藥除外：(1) 農藥以包裝使用時（如誘引劑）；(2) 以塗抹或是直接注入樹幹使用；(3) 在倉庫/溫室設施使用；(4) 沒有大範圍/大量使用者（如燻蒸劑）；(5) 直接處理種子者（如種子處理粉劑）），即便是同樣配方的成品農藥，只要是由不同廠商所出產，則皆需要提供相關毒性試驗資料，除預防 MeToo 所可能產生的潛在風險之外，透過其獨有的推算方式將試驗結果與使用時預測最大濃度進行比較求出 S 值，評估製劑的安全及區分出所需要標示的警語與注意事項。

S 值的計算公式如下，分子為毒理試驗得到的 LC₅₀ 或 EC₅₀，分母的部分為每 10 公頃（a）面積之最大農藥使用量除以 50000 公升。將此公式所推算後的數值結果加以區分，以水田對魚類的影響評估來說，如 S 值若大於 10 則不需要特別標示警語；S 值介於 1 至 10 之間則可能影響魚類；S 值介於 0.1 至 1 之間，除不可使用在有魚類養殖的水田（日文寫為「養魚田」，fish culturing paddy field）外，尚須管控農藥的噴灑；若 S 值小於 0.1，表示該成品農藥具高毒性，則需要提供更多毒理試驗資料以確認其安全性。此為日本對於成品農藥把關的方式（詳細內容如圖二）。

$$S \text{ 值} = \frac{\text{成品農藥之水生動植物毒性試驗結果 (LC}_{50} \text{ 或 EC}_{50})}{\text{成品農藥標準使用方式中最高的水中預測濃度}}$$

舉例來說：在日本公告 Z 成品農藥在水田使用時每 10a（該面積水田會有 50000L 的水）以 1000 倍稀釋使用 200~700L，則其最高的水中預測濃度就是 700g/50000L=0.014 g/L=14 mg/L；若該成品農藥的水生物 LC₅₀ = 120 mg/L，S 值=120÷14=8.57<10，則該成品農藥因可能引起魚的毒性必須備標註不能使用於有魚類養殖的水田。

3. 急性毒效濃度（Acute Effective Concentration, AEC）：日本在接受農

藥登記所要求之毒理試驗資料之後，係以農藥原體毒性試驗的 LC₅₀ 或 EC₅₀ 值除以不確定係數 (Uncertain Factor, UF, 在魚與水生甲殼類動物多為 10, 藻類多為 1-10) 求得 AEC。而其中依據所繳交水生藻類毒理報告項目數量可決定不同的 UF 進行運算，當毒性試驗結果運算後求得的 AEC 之數值偏低 (表示很毒)，而期望透過降低 UF 以得到較高的 AEC 時，則需要更多不同物種之試驗項目數據，若試驗項目齊全，則 UF 最低可以 1 作為計算以重新計算 AEC (詳細內容如圖三)。

(二) 農藥的環境流布

1. 國際上對環境中農藥流布管控：包括歐盟、美國與日本皆由政府主管機關公告各式的預測模組來預測化合物在環境中的分布，即環境流佈預測濃度 (Predicted Environmental Concentration, PEC)，根據各模組當中的參數可預測農藥在環境的流布。
2. 日本的評估模組 (如附錄四)：PEC 分為水田與非水田兩種，評估分為 3 個階段。在第一階段的 PEC 使用計算求得預測值 (實際上運用日本環境省公布的 excel 程式進行試算，如圖四) 並採用水田或非水田計算數值結果較高的一方作為水域中之濃度預測指標 (Aquatic PEC)；若在第一階段預測 PEC 值很高才進入第二或第三階段的小規模試驗或實際環境採樣，但廠商通常會透過改變劑型等方式致力於研發出可通過第一階段 PEC 預測的產品而不會進入第二或第三階段的評估。

(三) 毒性與環境濃度的安全評估

1. 依上述方式分別求得 PEC 與 AEC 數值，將其兩者進行比較後決定農藥是否可通過登記 (AEC>PEC 才能登記，詳細內容如附錄五)。當 PEC 的數值較 AEC 大時，農藥將無法通過登記，需要進行更高階層的評估，此評估模式依循固定的公式與步驟，能夠讓毒理試驗的結果判讀與評估達到一致的標準。
2. 這些國際組織/國家的模組都是公開可直接由網路取得，日本農藥廠商在研發過程中亦會依據不同目標市場之預測模組作為農藥安全性之評估，並在進行大規模的動物毒性試驗之前先依環境衝擊決定開發中的藥物是否繼續下去的命運，也就是一個農藥的開發過程首要條件是不能對環境造成持續性污染。

三、農藥的暴露評估與急性參考劑量

(一) 職業暴露評估

1. 日本的農藥的職業暴露評估模組（如附錄六）：由 FAMIC 規畫，MAFF 公佈，為公開的 excel 檔案供廠商進行試算，其運算公式如下：

$$\text{農藥職業暴露量} = \text{單位面積的有效成分(ai)使用量} \times \text{單位暴露量} \\ \times \text{1日平均作業面積} \times \text{皮膚吸收率}$$

對象農藥單位面積的有效成分使用量係依據申請的使用方式計算，單位為 g ai/a；單位暴露量指的是依據 MAFF 所統計的數值，在不同農藥劑型稀釋調配時以及選定的作物類型（例如水稻/青菜/棚架/果樹/草皮等）以不同的噴施方式在全身各部位（頭、手、呼吸等）的暴露量，單位為 $\mu\text{g ai/g ai}$ ；1日平均作業面積係 MAFF 依日本的栽種模式統計出來的各種作物 1 日作業面積，有分為長期平均值供計算平均暴露，以及短期的 1 日作業面積供計算標準（急性）暴露，單位均為 a/day；皮膚吸收率亦有 MAFF 統計的各農藥劑型與使用防護具下的皮膚吸收率供運算使用。

2. 登記需求：2020.04.01 後新登記的農藥均須繳交農藥的職業暴露預測數值，與透過動物毒理試驗評估出來的每日可接受操作者暴露量（包括長期的 Acceptable Operator Exposure Level (AOEL) 及急性的 Acute Acceptable Operator Exposure Level (AAOEL)）比較，若預測暴露量超過時需要透過減少暴露量或是推測暴露量的精緻化的方式來調整，直到職業暴露預測數值低於 AOEL 與 AAOEL 才能夠接受申請登記。
3. 推測暴露量的精緻化：包括實際進行試驗來評估單位暴露量與皮膚吸收率。前者依據 OECD GD 9 (OECD Series on Testing and Assessment No.9: Guidance Document for the Conduct of Studies of Occupational Exposure to Pesticides During Agricultural Application) 進行全身或貼布方式的暴露量定量；後者依據 OECD TG 427（動物試驗）或 OECD TG 428（體外試驗）進行試驗。

(二) 急性參考劑量設定（如圖五）

1. 急性參考劑量（Acute reference dose, ARfD）與每日可接受攝食量（Acceptable daily intake, ADI）之比較：前者評估短時間（通常是 24 小時內）極端的食用狀態而後者評估終其一生平均的食用下不造成健康危害的劑量。故所採用的殘留監測濃度與評價方式不同。將

使用同一種農藥的農產品的平均殘留量與平均攝食量進行相乘加總後不能超過 80%ADI，ARfD 則是將單一農產品在極端狀況下的最高農藥殘留量乘上最高攝食量下不超過即可。

2. ARfD 與 ADI 設定之方式：前者使用短期毒性試驗即會造成不可逆或終身危害的致毒指標，後者使用長期毒性試驗進行評估。
3. 以攝食角度考量 ARfD 設定的必要性：由消費者角度切入這兩個參考劑量的設定，當一種農產品並不會經常或規律的食用，但卻會有一次攝入大量的可能性時就適合以 ARfD 進行評估。另配合取食單位與農產品數量及個別農產品間的農藥殘留量變異與加工情形進行運算。舉例來說，草莓一次可能會吃很多，農藥殘留的量差不多；橘子一次可能吃兩三個但每個之間的農藥殘留變異大；西瓜一次只會吃一個的一部份，且每個西瓜之間的農藥殘留差異也會被考量進去；米飯則是大量採收後一起加工，農藥殘留是一個平均值並且應考量加工過程去除殘留農藥的因素。

肆、心得與建議

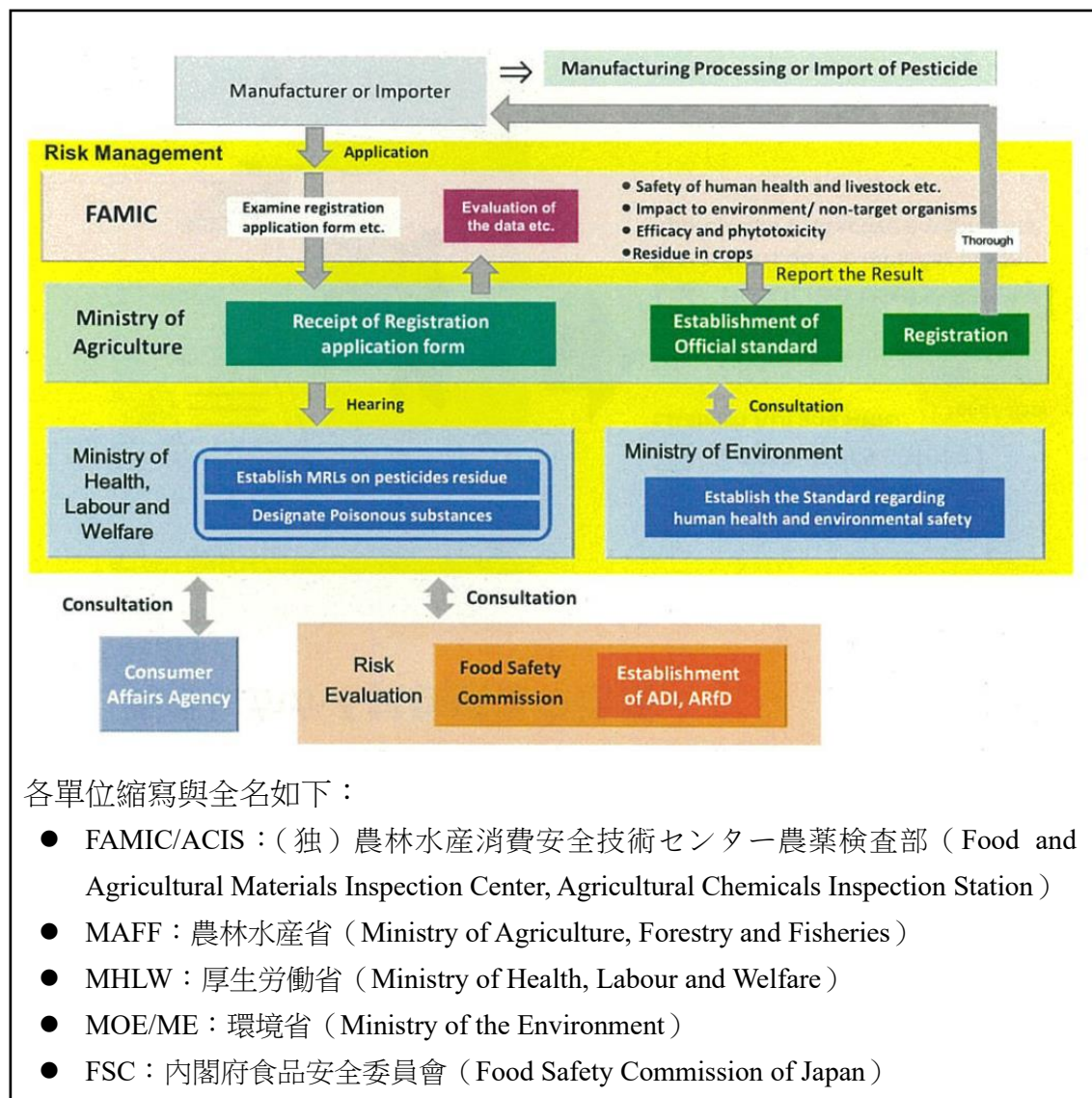
- 一、日本與台灣都將水稻視為重要作物，且在農業規模與農藥施用模式與歐美相較亦與我國較為相近，在環境毒理的階層式評估模組與其採樣模式非常值得我們學習。經由會議上的說明與討論，相信經更深研析後可妥善應用在我國日後農藥環境毒理評估上面。
- 二、日本在環境毒理的評估模式與詳細運算方法皆完整公開於公眾媒體，廠商亦可在研發過程中先行預測環境衝擊。相關作法若應用於我國或許可提升民眾對政府環境風險評估工作的信賴感與減少廠商送交申請資料的不確定性，而有效縮減環境毒理資料審查的時程。
- 三、新型的水生毒性試驗儀器可配合透光度持續監測試驗物濃度與自動持續替換試驗水體，大幅度節省人力與提高試驗的精確度，搭配這樣的設備可進行長期水生毒性試驗（包括長期試驗、生殖與發育試驗）。
- 四、日本在急性參考劑量（ARfD）的設定考量條件除了動物毒理試驗外，亦藉由計算攝食單位與定量風險來考量與運算。此種管控概念亦與本國先前於芬普尼雞蛋食安事件發生時所考量的模式相符。
- 五、日本在農藥職業暴露的運算模式係由 FAMIC 使用 MAFF 監測的數據進行統計運算，現已可實際運用於管制，並於超量時透過減少暴露量與更精確計算暴露量來調控。本所現在亦有政策型計畫在評估農藥代噴產業的暴露風險與評估其健康危害，可藉由瞭解日本等國際組織/國家的暴露評估模組調整以建構出適合我國氣候與農業技術的評估模組，以維護農業從業人員的健康。
- 六、本次會議中聆聽許多日本專家的演講，並實際觀摩多項毒理試驗，學習到許多新知。能認識這些國外的專業研究員並進行討論交流內心非常感動與興奮，此外，政府間人脈的交流與擴展亦非常重要，國際間的交流不但可以提升台灣的能見度，擴展學術交流的空間，亦有利於我國未來實驗技術的建立。透過這次至日本參加會議的經驗，我們也瞭解到即便是同樣依照國際試驗指引規範來操作實驗，諸多細節也可能產生不同，能夠接觸這種不同的思維方式，互相琢磨與學習是非常難能可貴。我們期望將來能將這些聯繫延續並拓展下去，且將這些新知與相關軟硬體設施在地化導入台灣的農藥管理體系以提升我國於農藥環境毒理風險評估之專業性。
- 七、日本農藥取締法大規模改版將於 2020 年 4 月開始施行，包括在職業暴露的預估、環境毒理試驗項目增加、環境流布預測、且開始接受刺激性

與過敏性的動物替代試驗。鑒於現代毒理學研究越來越傾向減少活體動物或建議改以電腦模擬、體外試驗或較低等動物替代進行試驗，我國在這些符合人道 3R 精神的相關研究之引進與驗證方面需要更投入相關資源與人才並加緊腳步以符合國際情勢，以協助本土廠商拓展國際市場。

八、本次行程為十天，主要為參與會議以瞭解日本國內針對農藥環境影響評估的模式及具有哪些試驗方式，但針對未來我國若需要建立起相關試驗技術的層面來說，則需要完善的訓練規劃，才能完整學習其試驗方法與思考模式，並考量其引入台灣的可能性。此次行程得知日本許多試驗機構皆有提供各項毒性試驗之完整的訓練，未來也許可針對我國須建立之試驗技術，評估參訓之的可能，並加深此一專業人才的聯繫與人脈，同時增進國際間的學術交流。

九、與日本機關進行交流時，雖然相關研究者多精通英文，但仍希望參訪者能以日文交談，日前亦有相關公文開始要求與其官方單位交流應透過台日交流協會協調與安排口譯人員。日後若需持續與日本相關單位交流建議遵循其要求全程安排口譯人員以提高交流的理解程度。

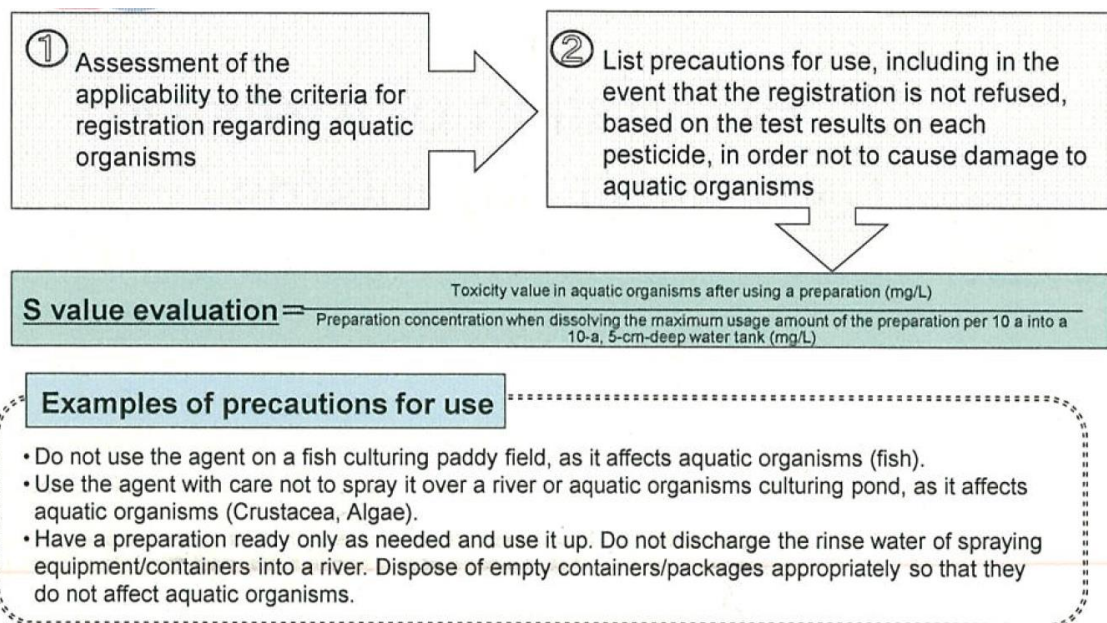
圖一、日本農藥登記流程圖（由 FAMIC 高橋めぐみ博士提供）



各單位縮寫與全名如下：

- FAMIC/ACIS：(独)農林水産消費安全技術センター農薬検査部 (Food and Agricultural Materials Inspection Center, Agricultural Chemicals Inspection Station)
- MAFF：農林水産省 (Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries)
- MHLW：厚生労働省 (Ministry of Health, Labour and Welfare)
- MOE/ME：環境省 (Ministry of the Environment)
- FSC：内閣府食品安全委員会 (Food Safety Commission of Japan)

圖二、日本成品農藥水生毒性評估（由 FAMIC 市原直登調查官提供）



Classification of precautions according to S value evaluation

On a paddy field	Fish	$S > 10$	There are no issues noted
		$10 \geq S > 1$	Do not use the agent on a fish culturing paddy field, as it may affect fish.
		$1 \geq S > 0.1$	Do not use the agent on a fish culturing paddy field, as it affects fish. Manage water with care after spraying.
	Crustacea/Algae	$0.1 \geq S$	Thorough confirmation of safety with the results of an additional test is required.
		$S > 0.1$	There are no issues noted
		$0.1 \geq S$	Manage water with care after spraying, as the agent affects Crustacea/Algae.
On a non-paddy field	Fish	$S > 0.1$	There are no issues noted
		$0.1 \geq S > 0.01$	Use the agent with care, as it may affect fish.
		$0.01 \geq S$	Avoid using the agent around an aquatic organisms culturing pond, as it may significantly affect fish.
	Crustacea/Algae	$S > 0.01$	There are no issues noted
		$0.01 \geq S$	Do not spray the agent over a river, as it may affect Crustacea/Algae.

Precautions regarding disposal of the rinse water of containers and empty packages

Preparation toxicity value: List precautions for use based on the highest toxicity value among fish LC ₅₀ (96 hrs), Daphnia EC ₅₀ (48 hrs), and algae EC ₅₀ (72 hrs)	LC ₅₀ or EC ₅₀ > 1 mg/L	There are no issues noted
	1 mg/L \geq LC ₅₀ or EC ₅₀	Have a preparation ready only as needed and use it up. (This should be written on the label of an agent to be diluted.) Do not discharge the rinse water of spraying equipment/containers into a river. Dispose of empty containers/packages appropriately so that they do not affect aquatic organisms.

圖三、日本在藻類毒性 AEC 運算所採用的不確定係數

(資料來源：『試験生物種数に応じた不確定係数の設定』，URL: <http://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/19/attach/pdf/index-5.pdf>, p.17, 再後製加上翻譯與插入物種圖片，圖片係公開網路上搜尋所得)

試験生物種	試験成績の有無 ¹⁾				
	✓	✓	✓	✓	✓
ムレミカヅキモ ²⁾ <i>Selenastrum</i>	✓	✓	✓	✓	✓
イカダモ <i>Scenedesmus</i>	✓	四種中有三種 (うち3種)	✓ (うち2種)	✓ (うち1種)	
フナガタケイソウ <i>Selenastrum</i>	✓ 四種都有				
シアノバクテリア <i>cyanobacteria</i> (アナベナ又はシネココッカス)	✓				
コウキクサ ³⁾ <i>Lemna sp.</i>	✓				
不確定係数	1	3	4	10	10

注1) ✓は、試験成績が得られたことを意味する。

注2) ムレミカヅキモの試験成績は全ての農薬において必須。

注3) コウキクサ (コウキクサ又はイボウキクサ) の試験成績は除草剤及び植物成長調整剤において必須。

圖四、日本在農藥環境預測濃度（PEC）的評估模組

（資料來源：環境省『水産動植物の被害防止に係る農薬登録基準』，URL：<http://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>）

【水田推算模式 - 第1階段】

水産PEC計算シート（水田、第1段階）						
【記載例】						
パラメーター		地上防除			航空防除	
Ap (ha)	(散布面積)	50			50	
Rp (%)	(水田からの流出率)	Te=2days	15.6	19		
		Te=3days	22.4	27.1		
		Te=4days	29.1	34.4		
Driver (%)	河川へのドリフト率	0.3			1.9	
Zriver (ha/day)	河川ドリフト面積	0.16			0.8	
Dditch (%)	排水路へのドリフト率	4			100	
Zditch (ha/day)	排水路へのドリフト面積	0.07			0.33	
Ndrift (%)	(ドリフト寄与日数)	Te=2days	1	1		
		Te=3days	2	1		
		Te=4days	2	1		
fp	(流出率補正係数)	1(湛水散布)			0.3(茎葉散布)	
		0.5(茎葉散布)			1(上記以外)	
		0.2(箱処理)				
入力欄 <input type="text"/>						
農薬名	☆☆					
散布量(g/ha)	4000					
ドリフト(有り=1,無し=0)	1					
処理方法(湛水散布=1,茎葉散布=0.5,箱処理=0.2)						1
航空防除の場合(茎葉=0.3,茎葉以外=1)						0.3
毒性ペー外(原体)	試験生物	暴露期間	値(ppm)	値(ppb)	不確実係数	AEC(ppb)
魚類LC50	コイ	96	5	5000	10	500
甲殻類EC50	オオミジンコ	48	0.41	410	10	41
藻類EC50	緑藻	72	0.3	300	1	300
地上防除						
パラメーター	2days	3days	4days	航空防除		
				2days	3days	4days
Ap (ha)	50	50	50	50	50	50
Rp (%)	15.6	22.4	29.1	19	27.1	34.4
Driver (%)	0.3	0.3	0.3	1.9	1.9	1.9
Zriver (ha/day)	0.16	0.16	0.16	0.8	0.8	0.8
Dditch (%)	4	4	4	100	100	100
Zditch (ha/day)	0.07	0.07	0.07	0.33	0.33	0.33
Ndrift (%)	1	2	2	1	1	1
fp	1	1	1	0.3	0.3	0.3
Mrunoff (g)	31200	44800	58200	11400	16260	20640
MDr (g)	1.92	3.84	3.84	60.8	60.8	60.8
MDd (g)	11.2	22.4	22.4	1320	1320	1320
Mtotal (g)	31213.12	44826.24	58226.24	12780.80	17640.80	22020.80
PEC (ppb)	60.210	57.647	56.160	24.654	22.686	21.239

【水田推算模式 - 第2階段】

水産PEC計算シート												
水田(第2段階、航空防除)												
【記載別】												
農業名: ☆☆					環境条件							
試験条件:					パラメータ	値	単位					
入力欄 <input type="text"/>					Vse	2000	m3					
農業の条件					Pse	1	g/cm3					
パラメータ	値	単位										
I	100	g/ha	*単位がhe当たりになるので注意する。									
fp	0.03		*作物栽培条件で登録申請に係る方法で施用した場合には、流出補正係数は適用しない。									
止水期間	3	day										
Koc	1000											
Klevee	13.083		分解が速い場合(分解しない場合はブランクとする)									
ドリフト	あり		加水分解半減期							day	k1=	0
			水中光分解半減期(主)							day	k2=	0.23105
											k=	0.23105
経過日数	水質汚濁性試験結果(mg/L)		Ci(mg/L)	M _{out} (g)	M _{crop} (g)	M _b (g)	M _d (g)	M _w (g)	最大合計流出量(g)			
	測定値	補間値	田面水中濃度	水尻からの流出量	畦畔浸透による流出量	河川へのドリフト量	排水溝へのドリフト量		2days	3days	4days	
0	0.6	0.600	0.600		1.38			33.00	35.90		35.9	
1	0.07	0.070	0.070		0.16				0.16		0.2	
2	0.12	0.120	0.120		0.28				0.28		0.3	
3	0.8	0.800	0.800	36.0	1.83				37.83	37.8	37.8	
4		0.404	0.404	18.2	0.93				19.11	19.1	19.1	
5	0.008	0.008	0.008	0.4	0.02				0.38		0.4	
6		0.034	0.034	1.5	0.08				1.51			
7	0.06	0.060	0.060	2.7	0.14				2.84			
8		0.041	0.041	1.8	0.09				1.92			
9		0.021	0.021	1.0	0.05				1.01			
10	0.002	0.002	0.002	0.1	0.00				0.09			
11		0.002	0.002	0.1	0.00				0.08			
12		0.002	0.002	0.1	0.00				0.07			
13		0.001	0.001	0.1	0.00				0.06			
14	0.001	0.001	0.001	0.0	0.00				0.05			
									Σ Mtotal(g)	56.9	57.3	74.2
									Mse(g)	6.94	4.86	4.82
									PEC(ppb)	0.0964	0.0675	0.0669
									分配を考慮	0.0927	0.0649	0.0643
*水分解や水中分解に関するデータがない場合のPEC												
(注1) なお、加水分解及び光り分解を同時に評価する水中光分解性試験結果を用いる場合、DT50Pのみからkを算定する。												

水田與非水田的推算模組並不相同，橘色的方格為使用者需要輸入的數值，而綠色方格則顯示推算結果（PEC），而後取較高數值的一方作為水域中之濃度預測指標（Aquatic PEC），並與毒理試驗得到的急性毒效濃度進行比較。如果 PEC 的計算結果無法通過審查，則想要進行農藥登記的廠商須繳交更多試驗資料以進行第二階段的 PEC 計算，例如在參數中增加水質污濁性試驗結果（mg/L）與水解半衰期等，讓推算結果更加接近實際環境流布的濃度。

圖五、日本農藥急性參考劑量（ARfD）評估之考量（由 FAMIC 大島雄博士提供）
【ARfD 與 ADI 之比較】

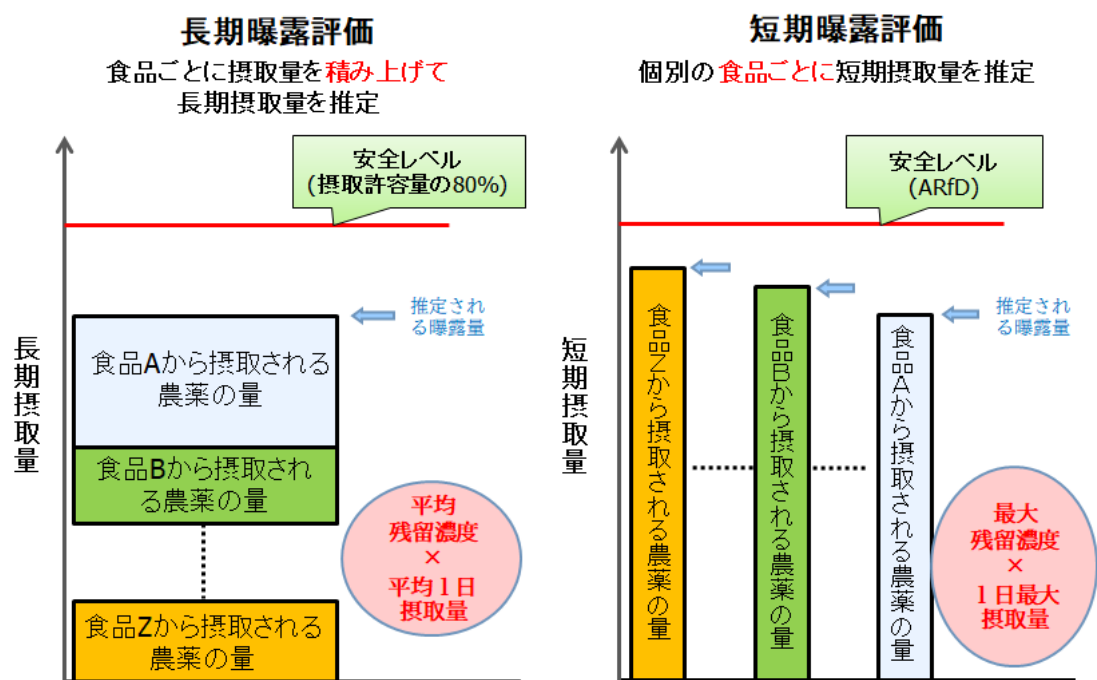


	長期曝露評估	短期曝露評估
考え方	起こりやすい事態を想定	最悪の事態を想定
評価指標	<p>一日摂取許容量 (ADI: acceptable daily intake)</p> <p>ヒトがある物質を毎日一生涯にわたって摂取し続けても、現在の科学的知見からみて健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量 (mg/kg 体重/日)</p>	<p>急性参照用量 (ARfD: acute reference dose)</p> <p>ヒトがある物質を24時間又はそれより短い時間経口摂取した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量 (mg/kg 体重)</p>
食品摂取量	平均摂取量	多食者の摂取量
残留濃度 (可食部)	現実的な残留濃度 (作物残留試験の平均値)	最大の残留濃度 (作物残留試験の最大値)
評価手法	食品ごとに摂取量を積み上げ ADIの80%以下	個別の食品ごとに摂取量を推定 ARfDの100%以下

14



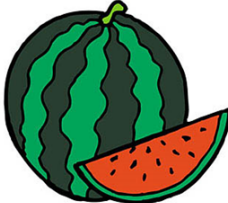



長期曝露評価と短期曝露評価の評価手法



15

【不同取食單位量的食物種類之農藥短期攝取量】


$$\text{短期攝取量} = \frac{\text{LP} \times \text{HR}}{\text{体重}}$$

$$\text{短期攝取量} = \frac{\text{U} \times (\text{HR} \times 3) + (\text{LP} - \text{U}) \times \text{HR}}{\text{体重}}$$
$$\text{短期攝取量} = \frac{\text{LP} \times (\text{HR} \times 3)}{\text{体重}}$$

$$\text{短期攝取量} = \frac{\text{LP} \times \text{STMR-P}}{\text{体重}}$$


LP 最大1日摂取量（摂食者における摂食量の97.5%タイル値）

HR 使用基準に従った作物残留試験における混成試料中の最大残留濃度

U 1ユニットの重量

STMR-P 使用基準に従った作物残留試験における混成試料中の残留濃度の中央値に加工係数を乗じたもの

3 変動係数

圖六、參訪照片



圖 6-1 參觀 FAMIC 的戶外研究設施，左起為高橋めぐみ博士、洪舒宜、陳筱青、
檀淵伸郎先生、市原直登調查官與齊藤律子調查官。

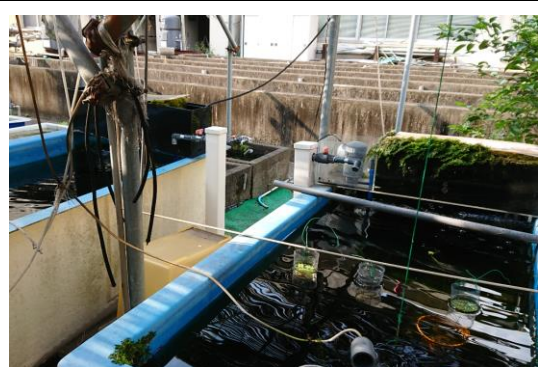


圖 6-2 與 6-3 日本環境毒理試驗機構多以其國內原生物種進行研究，培育時常以
仿自然生態的方式，進行試驗時再以實驗室環境進行控管。（攝於 FAMIC）



圖 6-4 蜜蜂毒性試驗（攝於 FAMIC）



圖 6-5 搖蚊繁殖（攝於 FAMIC）

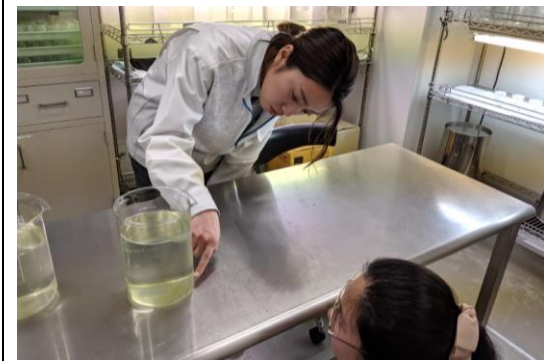


圖 6-6 至圖 6-9 參訪 Nissan Chemical 與其生物科學研究所，學習關於試驗體系的培養與病蟲害造症，討論國際環境毒理規範的異同。



圖 6-10 與圖 6-11 參訪 IET 與討論毒理試驗



Daphnia Immobilization test: Data-sheet

Reference substance: PCP-10

Test group	NO.	Time of exposure		Test group	NO.	Time of exposure	
		24h	48h			24h	48h
O0	1			T4	1		
	2				2		
	3				3		
	4				4		
T1	1			T5	1		
	2				2		
	3				3		
	4				4		
T2	1						
	2						
	3						
	4						
T3	1						
	2						
	3						
	4						

(ex) If you observe that five daphnia are moving actively, you will record it as 5B.

⁴⁸ Number of mobile *Daphnia magna* organized into 5 stages (symptoms A-E).

A: Normal movements.
 B: Highly sensitive or moving actively.
 C: Submerged at the bottom of water, while could sometimes swim in water.
 D: Swimming in water.
 E: Having matter on the body surface.

⁵⁶ Number of immobile *Daphnia magna* organized into 6 stages (symptoms F1-H).

F1: Submerged at the bottom of water, and could not swim in water.
 F2: Could not move.
 F3: Crawling at the bottom of water with using second antenna.
 F4: Splenning at the bottom of water.
 G: Trapped at the surface of the water.
 H: Dead.
 * Cumulative number of the dead daphnids.

圖 6-12 與圖 6-13 水蚤急毒性之行為判定與其記錄表單（攝於 IET）

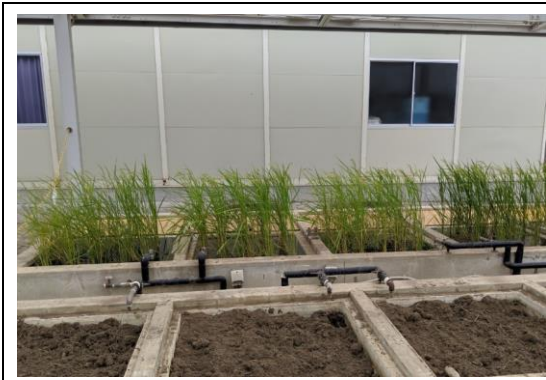


圖 6-14 試驗田（攝於 IET）



圖 6-15 廢棄物儲存設施（攝於 IET）



圖 6-16 參訪環境省研究單位 NIES 的設施，左起為生田達也先生、山岸隆博博士、陳筱青與洪舒宜，後方為其進行中的水生生殖/發育毒性試驗。



圖 6-17 與圖 6-18 新式的研究設備可自動偵測與補充試驗物，左圖使用光電分析試驗物濃度，右圖使用馬達定時加入新的試驗物。（攝於 NIES）



圖 6-19 更換水槽過程（曝氣與調節溫度）（攝於 NIES）

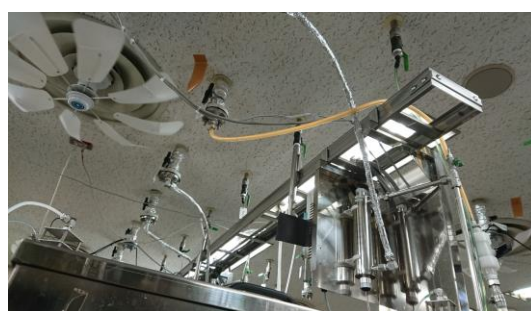


圖 6-20 設備上方連接之水源與換氣風扇（攝於 NIES）

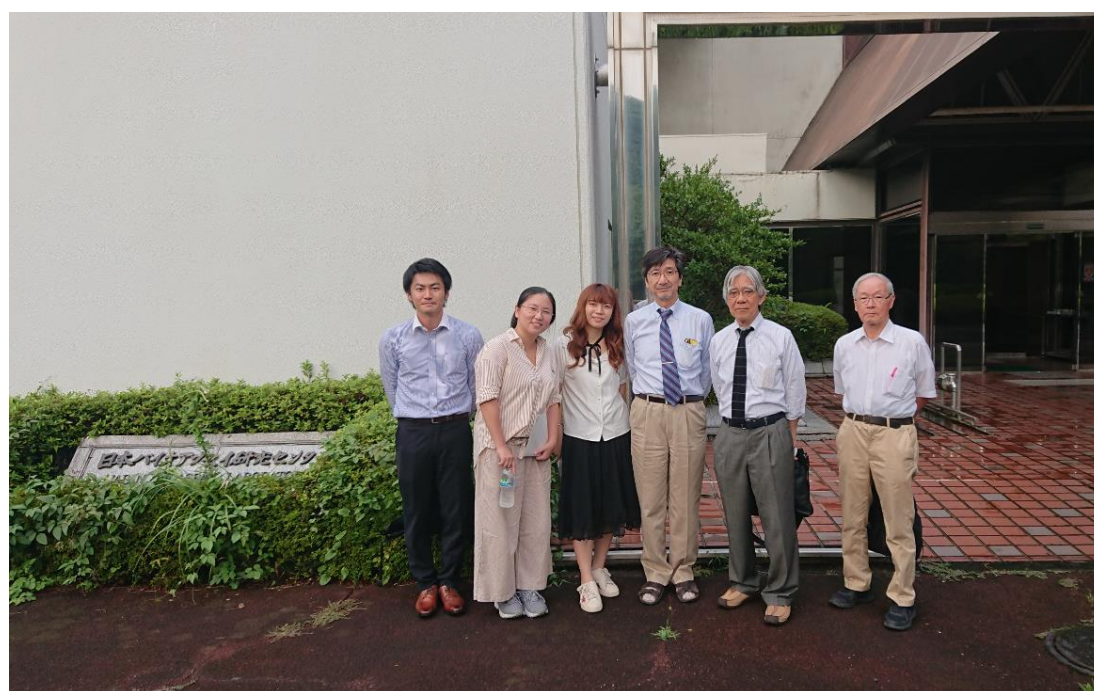


圖 6-21 參訪厚生労働省研究單位 JBRC，左起為金澤一央先生、陳筱青、洪舒宜、菅野純理事長、吉村博之博士與宮林厚先生。

附録一、日本農薬取締法近期修訂

（摘録自『農薬の登録申請において提出すべき資料について（平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）一部改正新旧対照表』，URL: <https://www.acis.famic.go.jp/shinsei/6278/6278R010628.pdf>）

關於職業暴露評估&新增之水生動植物毒性試驗項目&環境濃度預測要求

○農薬の登録申請において提出すべき資料について（平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）
一部改正新旧対照表

（下線の部分は改正部分）

改正後	現行
<p>第 1 農薬の登録申請において提出すべき資料の具体的内容について</p> <p>1 (略)</p> <p>2 安定性、分解性その他の物理的・化学的性状に関する試験成績（規則第2条第1項第2号及び第11号） (略)</p> <p>3・4 (略)</p> <p>5 人に対する影響に関する試験成績（規則第2条第1項第5号） (1) (略) (2) 急性毒性、短期毒性、長期毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性その他の毒性に関する試験成績（規則第2条第1項第5号ロ） ① (略) ② 農薬（製剤）の評価に用いる試験成績 ア～カ (略) <u>キ 経皮吸収</u> <u>ク 圃場における農薬使用者暴露</u> <u>ケ 農薬使用者暴露量の推定</u></p> <p>6～8 (略)</p> <p>9 生活環境動植物及び家畜に対する影響に関する試験成績（規則第2条第1項第9号） (1) 生活環境動植物 ① 水域の生活環境動植物への影響 ア 有効成分の評価に用いる試験成績</p>	<p>第 1 農薬の登録申請において提出すべき資料の具体的内容について</p> <p>1 (略)</p> <p>2 安定性、分解性その他の物理的・化学的性状に関する試験成績（規則第2条第1項第2号） (略)</p> <p>3・4 (略)</p> <p>5 人に対する影響に関する試験成績（規則第2条第1項第5号） (1) (略) (2) 急性毒性、短期毒性、長期毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性その他の毒性に関する試験成績（規則第2条第1項第5号ロ） ① (略) ② 農薬（製剤）の評価に用いる試験成績 ア～カ (略) (新設) (新設) (新設)</p> <p>6～8 (略)</p> <p>9 水産動植物及び家畜に対する影響に関する試験成績（規則第2条第1項第9号） (1) 有効成分の評価に用いる試験成績 ① 水産動植物への影響 ア 魚類急性毒性</p>

- 1 - / 163

<p><u>A) 魚類急性毒性</u></p> <p><u>B) ミジンコ類急性遊泳阻害</u></p> <p><u>C) ミジンコ類（成体）急性遊泳阻害</u></p> <p><u>D) 魚類急性毒性・ミジンコ類急性遊泳阻害共存有機物質影響</u></p> <p><u>E) ユスリカ幼虫急性遊泳阻害</u></p> <p><u>F) スマエビ・ヌカエビ・ヨコエビ急性毒性</u></p> <p><u>G) ミジンコ類繁殖</u></p> <p><u>H) 藻類・シアノバクテリア生長阻害</u></p> <p><u>I) コウキクサ類生長阻害</u></p> <p><u>J) 水域環境中予測濃度</u></p> <p>イ 農薬（製剤）の評価に用いる試験成績</p> <p><u>A) 魚類急性毒性</u></p> <p><u>B) ミジンコ類急性遊泳阻害</u></p> <p><u>C) 藻類・シアノバクテリア生長阻害</u></p> <p>② 陸域の生活環境動植物への影響 ア 鳥類急性経口毒性 イ 鳥類予測暴露量 ウ 種子残留濃度（水稲を除く） エ 種子残留濃度（水稲） (削る)</p> <p>(2) 家畜 ① ミツバチへの影響 ア 成虫単回接触毒性 イ 成虫単回経口毒性</p>	<p>イ <u>ミジンコ類急性遊泳阻害</u></p> <p>ウ <u>ミジンコ類（成体）急性遊泳阻害</u></p> <p>エ <u>魚類急性毒性・ミジンコ類急性遊泳阻害共存有機物質影響</u></p> <p>オ <u>ユスリカ幼虫急性遊泳阻害</u></p> <p>カ <u>ヌマエビ・ヌカエビ・ヨコエビ急性毒性</u></p> <p>キ <u>ミジンコ類繁殖</u></p> <p>ク <u>藻類生長阻害</u></p> <p>ケ <u>水産動植物被害予測濃度</u></p> <p>② 鳥類への影響 (新設)</p> <p>③ ミツバチへの影響 ア <u>成虫単回接触毒性</u> イ <u>成虫単回経口毒性</u></p> <p>(2) 農薬（製剤）の評価に用いる試験成績 ① 水産動植物への影響 ア <u>魚類急性毒性</u> イ <u>ミジンコ類急性遊泳阻害</u></p>
---	--

- 2 - / 163

關於農藥環境流布濃度預測&水生動植物毒性試驗的要求時機

試験成績	提出の要否		条件付き要求 (△) の内容等
	水田において使用される	水田以外で使用される	
(略)			
⑤ 環境中予濃度算定			
A) 水質汚濁性	△	×	試験結果を環境中予濃度 (水質汚濁予濃度、 <u>水域環境中予濃度及び鳥類予濃露量</u>) の算出に使用しない場合は、試験成績の提出を要しない。
B) 実水田田面水中濃度測定	△	×	試験結果を環境中予濃度 (水質汚濁予濃度及び <u>水域環境中予濃度</u>) の算出に使用しない場合は、試験成績の提出を要しない。
C) 模擬ほ場地表流出	×	△	
D) ドリフト	△	△	
E) 河川における農薬濃度のモニタリング	△	△	現に登録を受けている農薬のみに適用する。 試験結果を環境中予濃度 (<u>水質汚濁予濃度及び水域環境中予濃度</u>) の代替として使用しない場合は、試験成績の提出を要しない。
(略)	(略)	(略)	
(略) 有効成分が食品等に広く利用されており、人畜及び生活環境動植物に対して安全であることが明らかな場合は、上記試験成績の提出を要しない。 (略)			

表9 生活環境動植物及び家畜に対する影響に関する試験成績
(1) 有効成分の評価に用いる試験成績 被験物質：農薬原体 (蜂群への影響及び花粉・花蜜残留については製剤)

試験成績	提出の要否		条件付き要求 (△) の内容等
	水田において使用される	水田以外で使用される	
(略)			
⑤ 環境中予濃度算定			
A) 水質汚濁性	△	×	試験結果を環境中予濃度 (水質汚濁予濃度及び水産動植物被害予濃度) の算出に使用しない場合は、試験成績の提出を要しない。
B) 実水田田面水中濃度測定	△	×	試験結果を環境中予濃度 (水質汚濁予濃度及び水産動植物被害予濃度) の算出に使用しない場合は、試験成績の提出を要しない。
C) 模擬ほ場地表流出	×	△	
D) ドリフト	△	△	
E) 河川における農薬濃度のモニタリング	△	△	現に登録を受けている農薬のみに適用する。 試験結果を環境中予濃度の代替として使用しない場合は、試験成績の提出を要しない。
(略)	(略)	(略)	
(略) 有効成分が食品等に広く利用されており、人畜及び水産動植物に対して安全であることが明らかな場合は、上記試験成績の提出を要しない。 (略)			

表9 水産動植物及び家畜に対する影響に関する試験成績
(1) 有効成分の評価に用いる試験成績 被験物質：農薬原体

試験成績	提出の要否	条件付き要求 (△) の内容等
① 水域の生活環境動植物への影響		
(略)	(略)	(略)
D) 藻類・シアノバクテリアの生長阻害	○	ムレミカヅキモを必須とし、藻類等の種間差を勘案して評価する場合には、ムレミカヅキモ以外の種の試験成績を追加して提出することができる。
J) コウキクサ類生長阻害	△	除草剤及び植物成長調整剤は提出を要する。藻類等の種間差を勘案して評価する場合には、追加して提出することができる。
K) 水域環境中予濃度	○	
② 陸域の生活環境動植物への影響		
A) 鳥類急性経口毒性	○	
B) 鳥類予濃露量	○	
C) 種子残留濃度 (水稲除く)	△	試験結果を鳥類予濃露量の算出に使用する場合は、試験成績の提出を要する。
D) 種子残留濃度 (水稲)	△	試験結果を鳥類予濃露量の算出に使用する場合は、試験成績の提出を要する。
③ ミツバチへの影響		
A) 成虫単回接触毒性	○	
B) 成虫単回経口毒性	△	農薬が残留した花粉・花蜜を摂取することによる成虫への経口暴露が想定される場合は、試験成績の提出を要する。

試験成績	提出の要否	条件付き要求 (△) の内容等
① 水産動植物への影響		
(略)	(略)	(略)
D) 藻類生長阻害	○	(新設)
(新設)	(新設)	(新設)
J) 水産動植物被害予濃度	○	
② 鳥類への影響		
(新設)	(新設)	
(新設)	(新設)	
(新設)	(新設)	(新設)
(新設)	(新設)	(新設)
③ ミツバチへの影響		
A) 成虫単回接触毒性	○	
B) 成虫単回経口毒性	○	(新設)

關於須提出的動物毒性試驗與分類要求

<p>別添 5</p> <p style="text-align: center;">ハザードに基づく評価法</p> <p>1 目的</p> <p>本文書は、農薬の登録申請者から提出される農薬の急性毒性（急性経口、急性経皮、急性吸入）、皮膚刺激性、眼刺激性及び皮膚感作性のデータを基に、その毒性の強さに応じたハザード区分を割当て、割当てたハザード区分に応じた防護装備および使用上の注意事項を規定し、農薬の登録審査に利用することを目的とする。</p> <p>なお、ハザード区分の種類及び分類基準を規定するにあたって国際調和の観点から「化学品の分類及び表示に関する世界調和システム（以下「GHS」という）」のハザード区分、分類基準（つなぎの原則、加算式、加方式、代替法の導入）との調和に努めた。GHS に調和したハザード区分の分類基準を採用することは、人の安全を確保しつつ可能な限り動物実験の削減を図ることも意図している。</p> <p>2 ハザード区分の設定</p> <p>(1) ハザード区分の分類</p> <p>ハザード区分は、GHS 第 7 版の第 3.1 章 急性毒性、第 3.2 章 皮膚腐食性/刺激性、第 3.3 章 眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性、第 3.4 章 皮膚感作性に示された分類区分に準拠した表 1 のハザード区分を用いる。</p> <p>なお、農薬原体の急性経口、経皮、吸入毒性及び皮膚感作性よりも農薬の急性経口、経皮、吸入毒性及び皮膚感作性のハザード区分が強い区分になる場合には、申請者に対し、その原因及び農薬使用者の安全に関する考察を求める。</p> <p>表 1：急性毒性、刺激性及び感作性のハザード区分</p>	
---	--

- 123 - / 163

評価項目	区分 1	区分 2	区分 3	区分 4	区分外	
経口 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	≤ 5	≤ 50	≤ 300	≤ 2000	> 2000	
経皮 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	≤ 50	≤ 200	≤ 1000	≤ 2000	> 2000	
吸入 LC ₅₀	粉じん/ミスト (mg/L)	≤ 0.05	≤ 0.5	≤ 1.0	≤ 5	> 5
	蒸気 (mg/L)	≤ 0.5	≤ 2.0	≤ 10	≤ 20	> 20
	気体 (ppmV)	≤ 100	≤ 500	≤ 2500	≤ 20000	> 20000
皮膚刺激性	皮膚腐食性	皮膚刺激性			刺激性なし	
眼刺激性	眼に対する重篤な損傷性/眼への不可逆的作用	眼刺激性/眼に対する可逆的影響			刺激性なし	
皮膚感作性	皮膚感作性物質				感作性なし	

申請者から提出された各毒性試験成績の結果をハザード区分に分類する基準を以下の (2) ~ (5) に示す。

ただし、毒性データの提出を要しない合理的な理由があり、利用できる毒性データがない場合は、提出された理由の内容を評価し、必要に応じて分類する。

(2) 急性毒性データのハザード区分への分類方法

データの提出状況により、以下の①~②のいずれかによって分類する。①及び②のデータが両方とも提出されている場合は、①を評価に用いる。

- 124 - / 163

關於接受皮膚刺激性體外試驗與其判定標準

<p>① 申請された農薬の <i>in vivo</i> 皮膚刺激性データによる分類</p> <p>申請された農薬の <i>in vivo</i> 皮膚刺激性試験成績が提出されている場合は、試験結果を評価し、表 3 に示した判定基準に従って区分 1~2 又は区分外に分類する。(GHS3.2.2)</p> <p>表 3 : 皮膚区分に関する判定基準 (<i>in vivo</i>) (3 匹での試験による)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>区分</th> <th>判定基準</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>区分 1 (皮膚腐食性)</td> <td>4 時間以内の暴露で、少なくとも 1 匹の試験動物で、皮膚の組織を破壊、すなわち表皮を通して真皮に達する目に見える壊死 (腐食反応) が見られる。</td> </tr> <tr> <td>区分 2 (皮膚刺激性)</td> <td>(1) 試験動物 3 匹のうち少なくとも 2 匹で、パッチ除去後 24、48 および 72 時間 (反応が遅発性の場合には皮膚反応発生後 3 日間連続しての評価結果) における紅斑/痲皮または浮腫の平均スコア*が 2.3 ≤ かつ ≤ 4.0 である。 または (2) 2 匹以上の動物で、14 日後まで炎症が残る (特に脱毛 (限定領域内)、過角化症、過形成、落屑)。 または (3) 動物 1 匹で化学品暴露に関して明らかな陽性作用が見られる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>*: OECD テストガイドライン 404 : 急性皮膚刺激性/腐食性試験法に準拠して試験が実施される必要がある。スコアは、OECD TG404 の表 皮膚反応の類別の評点を用いる。</p> <p>② 申請された農薬の <i>in vitro</i> 皮膚刺激性データによる分類</p> <p>申請された農薬の <i>in vitro</i> 皮膚刺激性データが提出されている場合は、以下の a)~c) の判定基準に従って、農薬の皮膚刺激性を区分 1~2、区分外のいずれかに判定する。</p>	区分	判定基準	区分 1 (皮膚腐食性)	4 時間以内の暴露で、少なくとも 1 匹の試験動物で、皮膚の組織を破壊、すなわち表皮を通して真皮に達する目に見える壊死 (腐食反応) が見られる。	区分 2 (皮膚刺激性)	(1) 試験動物 3 匹のうち少なくとも 2 匹で、パッチ除去後 24、48 および 72 時間 (反応が遅発性の場合には皮膚反応発生後 3 日間連続しての評価結果) における紅斑/痲皮または浮腫の平均スコア*が 2.3 ≤ かつ ≤ 4.0 である。 または (2) 2 匹以上の動物で、14 日後まで炎症が残る (特に脱毛 (限定領域内)、過角化症、過形成、落屑)。 または (3) 動物 1 匹で化学品暴露に関して明らかな陽性作用が見られる。	
区分	判定基準						
区分 1 (皮膚腐食性)	4 時間以内の暴露で、少なくとも 1 匹の試験動物で、皮膚の組織を破壊、すなわち表皮を通して真皮に達する目に見える壊死 (腐食反応) が見られる。						
区分 2 (皮膚刺激性)	(1) 試験動物 3 匹のうち少なくとも 2 匹で、パッチ除去後 24、48 および 72 時間 (反応が遅発性の場合には皮膚反応発生後 3 日間連続しての評価結果) における紅斑/痲皮または浮腫の平均スコア*が 2.3 ≤ かつ ≤ 4.0 である。 または (2) 2 匹以上の動物で、14 日後まで炎症が残る (特に脱毛 (限定領域内)、過角化症、過形成、落屑)。 または (3) 動物 1 匹で化学品暴露に関して明らかな陽性作用が見られる。						

- 127 - / 163

<p>a) OECD テストガイドラインの <i>in vitro</i> 腐食性検出試験 (TG430、431、435) のいずれかに準拠した試験データが 1 以上提出され、少なくとも 1 つのデータが区分 1 の判定基準を満たす場合は区分 1 (腐食性) に分類。</p> <p>b) <i>in vitro</i> 腐食性検出試験 (TG430、431、435) で区分 2 以下 (非腐食性) かつ <i>in vitro</i> 刺激性検出試験 (TG439) で区分 2 以上 (刺激性以上) と判定された場合は、区分 2 (刺激性) に分類。</p> <p>c) OECD テストガイドラインの <i>in vitro</i> 刺激性検出試験 (TG439) に準拠した試験データが提出され、区分外の判定基準を満たす場合は区分外 (刺激性なし) に分類。</p> <p>表 4 に、皮膚区分の判定に用いることのできる <i>in vitro</i> 試験法と判定可能区分を示す。</p> <p>表 4 : 皮膚区分の判定に用いる <i>in vitro</i> 試験法^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験方法</th> <th>判定可能区分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OECD TG430 <i>In vitro</i> 皮膚腐食性: 経皮電気抵抗試験(TER) (ラットの皮膚を用いる試験)</td> <td>腐食性、非腐食性</td> </tr> <tr> <td>OECD TG431 <i>In vitro</i> 皮膚腐食性: ヒト皮膚モデル(再生ヒト表皮: RhE)試験</td> <td>腐食性、非腐食性</td> </tr> <tr> <td>OECD TG435 皮膚腐食性評価のための <i>in vitro</i> 膜 バリア試験法 (人工膜を用いる試験)</td> <td>腐食性、非腐食性</td> </tr> <tr> <td>OECD TG439 <i>In vitro</i> 皮膚刺激性: 再構築ヒト表皮試験法</td> <td>刺激性以上、刺激性なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a: <i>in vitro</i> 試験法で試験を実施する場合は、OECD の IATA ガイダンス文書 (OECDGD No. 203) *に示された手順 (IATA) で実施することが望ましい。GHS においても段階的アプローチを推奨。(GHS3.2.2.2)</p>	試験方法	判定可能区分	OECD TG430 <i>In vitro</i> 皮膚腐食性: 経皮電気抵抗試験(TER) (ラットの皮膚を用いる試験)	腐食性、非腐食性	OECD TG431 <i>In vitro</i> 皮膚腐食性: ヒト皮膚モデル(再生ヒト表皮: RhE)試験	腐食性、非腐食性	OECD TG435 皮膚腐食性評価のための <i>in vitro</i> 膜 バリア試験法 (人工膜を用いる試験)	腐食性、非腐食性	OECD TG439 <i>In vitro</i> 皮膚刺激性: 再構築ヒト表皮試験法	刺激性以上、刺激性なし	
試験方法	判定可能区分										
OECD TG430 <i>In vitro</i> 皮膚腐食性: 経皮電気抵抗試験(TER) (ラットの皮膚を用いる試験)	腐食性、非腐食性										
OECD TG431 <i>In vitro</i> 皮膚腐食性: ヒト皮膚モデル(再生ヒト表皮: RhE)試験	腐食性、非腐食性										
OECD TG435 皮膚腐食性評価のための <i>in vitro</i> 膜 バリア試験法 (人工膜を用いる試験)	腐食性、非腐食性										
OECD TG439 <i>In vitro</i> 皮膚刺激性: 再構築ヒト表皮試験法	刺激性以上、刺激性なし										

- 128 - / 163

關於接受眼刺激性離體/體外試驗與其判定標準

② 申請された農薬の *in vitro* 眼刺激性データによる分類

申請された農薬の *in vitro* 眼刺激性データが提出されている場合は、以下の a)~c)に示した判定基準に従って、農薬の眼刺激性を区分1又は区分外に判定する。

a) OECD テストガイドラインの *in vitro* 腐食性検出試験 (TG437、438、460、491) のいずれかに準拠した試験データが1以上提出され、少なくとも1つのデータが区分1 (腐食性) の判定基準を満たす場合は区分1 (腐食性) に分類。

b) OECD テストガイドラインの *in vitro* 無刺激性検出試験 (TG437、438、491、492) のいずれかに準拠した試験データが1以上提出され、少なくとも1つのデータが区分外 (刺激性なし) の判定基準を満たす場合は区分外 (刺激性なし) に分類。(複数の TG で実施したデータが提出された場合に、1つが区分外の判定基準を満たし、他方が区分1 (腐食性) の判定基準を満たすことは想定しにくい、このようなケースがあった場合は、区分1 (腐食性) に分類する。)

c) OECD テストガイドラインの *in vitro* 腐食性/無刺激性検出試験 (TG437、438、460、491、492) のいずれかに準拠した試験データが1以上提出され、提出されたデータすべてが区分不能 (予測不可) の判定基準を満たす場合は区分不能 (予測不可) に分類。このままでは結論が出ないため、原則として、追加の *in vivo* 試験 (TG405) により区分を判定する。

表6に、眼区分の判定に用いることのできる *in vitro* 試験法と判定可能区分を示す。

表6：眼区分の判定に用いる *in vitro* 試験法*

- 131 - / 163

試験方法	判定可能区分	
OECD TG437	i) 眼損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼損傷性に分類する必要のない 化学品を同定するための、ウシ角膜を用いる 混濁度および透過性試験法(BCOP法)	腐食性、刺激性なし、 予測不可
OECD TG438	i) 眼損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼損傷性に分類する必要のない 化学品を同定するための、ニワトリ摘出眼球 を用いる試験法(ICE法)	腐食性、刺激性なし、 予測不可
OECD TG460	眼腐食性物質及び眼重篤刺激性物質を 同定するためのフルオレセイン漏出試験法	腐食性、予測不可
OECD TG491	i) 眼損傷性を引き起こす化学品、及び ii) 眼刺激性又は眼損傷性に分類する必要のない 化学品を同定するための、 <i>in vitro</i> 短時間暴露法	腐食性、刺激性なし、 予測不可
OECD TG492	眼刺激性又は眼損傷性に分類する必要のない 化学品を同定するため再生ヒト角膜様上皮 試験法(RhCE法)	刺激性なし、予測不 可

*: *in vitro* 試験法で試験を実施する場合は、OECDのIATAガイダンス文書 (OECDGD No. 263) *に示された手順 (IATA) で実施することが望ましい。
GHSにおいても段階的アプローチを推奨。(GHS3.3.2.2)
* OECD Series on Testing and Assessment No. 263
Guidance Document on an Integrated Approach on Testing and Assessment(IATA) for Serious Eye Damage and Eye Irritation (ENV/JM/MONO(2017)15)

なお、現在、OECD テストガイドラインとして採択されている *in vitro* 試験法の中には、被験物質の適用範囲が限られている場合 (例えば TG491 の場合は界面活性剤及び界面活性剤のみからなる混合物以外の固体化学品 (物質および混合物) には区分外判定基準は適用できない) があり、適用範囲外の試験法で実施した結果は、分類に用いることはできない。このため、試験の

- 132 - / 163

關於接受皮膚過敏性體外試驗與其判定標準

	OECD TG429	局所リンパ節検査 (LLNA 法)	SI 値 \geq 3**
	OECD TG442A	局所リンパ節検査 (LLNA-DA 法)	SI 値 \geq 1.8**
	OECD TG442B	局所リンパ節検査 (LLNA-BrdU-ELISA 法)	SI 値 \geq 1.6**

*: OECD テストガイドライン 406、429、442A、442B のいずれかに準拠して試験が実施される必要がある。複数の試験方法で実施したデータが提出される場合は、すくなくとも 1 つのデータが区分 1 の判定基準を満たす場合は区分 1 に分類する。

** : GHS には明記されていないが、各 OECD TG より陽性の基準となる SI 値を引用した。詳細は各 OECD TG を参照。

表 8 : 皮膚感受性区分の判定基準 (*in vitro*)^a

判定方法	区分	判定基準
A	区分 1 (皮膚感受性物質)	・OECD テストガイドライン 442C、442D、442E に準拠した試験データの 2 試験以上で陽性
	区分外	・OECD テストガイドライン 442C、442D、442E に準拠した試験データの 2 試験以上で陰性
B	区分 1 (皮膚感受性物質)	以下のいずれかに該当する場合： ・OECD テストガイドライン 442E に準拠した試験データで陽性 又は ・OECD テストガイドライン 442E に準拠した試験データが陰性の場合、OECD テストガイドライン 442C に準拠した試験データを実施し、その結果が陽性
	区分外	・OECD テストガイドライン 442E 及び 442C に準拠した試験データで両方とも陰性

^a : 有効成分のデータ要求では、*in vitro* 試験法で試験を実施する場合は、

- 134 - / 163

<p>OECD の IATA ガイドンス文書 (OECDGD No. 256)[*] の Annex I の Case study I 又は X に示された手順で試験を実施することとしている。判定方法 A 及び B はこの手順に準じている。</p> <p>* OECD Series on Testing and Assessment No. 256 GUIDANCE DOCUMENT ON THE REPORTING OF DEFINED APPROACHES AND INDIVIDUAL INFORMATION SOURCES TO BE USED WITHIN INTEGRATED APPROACHES TO TESTING AND ASSESSMENT (IATA) FOR SKIN SENSITISATION (ENV/JM/MONO(2016)29)</p> <p>なお、現在、OECD テストガイドラインとして採択されている <i>in vitro</i> 試験法の中には、被験物質の適用範囲が限られている場合（例えば TG442D の場合は LogP が 7 を超える疎水性の極めて高い物質には適用が困難）があり、適用範囲外の試験法で実施した結果は、分類に用いることはできない。このため、試験の実施前に、参照する OECD テストガイドラインの適用範囲を十分確認すること。</p> <p>② つなぎの原則又は加成方式による分類 2 (2) ②の規定を準用する。(GHS3.4.3.2 及び 3.4.3.3)</p> <p>なお、上記①～②にかかわらず、農薬原体の製造場、農薬の製造場又は農薬の使用現場等において農薬原体（有効成分）又は当該農薬が原因で人でのかぶれ等が発生した事例が報告されている場合は、申請された農薬及び農薬原体を区分 1 に分類する。</p>	
---	--

- 135 - / 163

(摘録自『農薬の登録申請において提出すべき資料について - 【別添】急性毒性、短期毒性、長期毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性、神経毒性その他の毒性』, URL: http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_touroku/attach/pdf/index-23.pdf)

關於接受皮膚/眼刺激性體外試驗與其國際指引

皮膚刺激性

1 . 目的

農薬の皮膚刺激性／腐食性に関する科学的知見を得ることにより、農薬使用時の安全な取扱方法を確立すること等。

2 . 試験方法

OECD Test No. 404: Acute Dermal Irritation/Corrosion

OECD Test No. 430: *In Vitro* Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER)

OECD Test No. 431: *In Vitro* Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test Method

OECD Test No.435: *In Vitro* Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion

OECD Test No. 439: *In Vitro* Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method

眼刺激性

1 . 目的

農薬の眼及び眼粘膜への刺激性／腐食性に関する科学的知見を得ることにより、農薬使用時の安全な取扱方法を確立すること等。

2 . 試験方法

OECD Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion

OECD Test No. 437: Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage (BCOP)

OECD Test No. 438: Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage (ICE)

OECD Test No. 460: Fluorescein Leakage Test method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants

OECD Test No. 491: Short Time Exposure *In Vitro* Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage

OECD Test No. 492: Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage

皮膚感作性

1. 目的

農薬の皮膚感作性に関する科学的知見を得ることにより、農薬使用時の安全な取扱方法を確立すること等。

2. 試験方法

OECD Test No. 406: Skin Sensitisation

OECD Test No. 429: Skin Sensitisation (Local Lymph Node Assay: LLNA)

OECD Test No. 442A: Skin Sensitization (LLNA: DA)

OECD Test No. 442B: Skin Sensitization (LLNA: BrdU-ELISA)

OECD Test No. 442C: *In Chemico* Skin Sensitization (Direct Peptide Reactivity Assay: DPRA)

OECD Test No. 442D: *In Vitro* Skin Sensitization (ARE-Nrf2 Luciferase Test Method)

OECD Test No. 442E: *In Vitro* Skin Sensitisation

in vivo 試験法ではない試験法（OECD Test No. 442C、442D 及び 442E）は、被験物質中の目的成分の純度が高く単一化学物質と考えられる被験物質（例えば農薬原体）に対して用いることを想定している。

3. 留意事項

in vivo 試験法ではない試験法（OECD Test No. 442C、442D 及び 442E）で試験を実施する場合は、OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 256: Guidance Document on the Reporting of Defined Approaches and Individual Information Sources to be Used within Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) for Skin Sensitisation の Annex I, Case study I 又は X に示された手順を参照すること。

附録二、日本農薬登記法規要求之水生生物毒理項目

(摘録自 『農薬の登録申請において提出すべき資料について』, URL: http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_touroku/attach/pdf/index-34.pdf)

表9 生活環境動物及び家畜に対する影響に関する試験成績

(1) 有効成分の評価に用いる試験成績		被験物質：農薬原体 (蜂群への影響及び花粉・花蜜残留については製剤)	
試験成績	提出の要否	条件付き要求 (Δ) の内容等	
① 水域の生活環境動物への影響			
A) 魚類急性毒性	○		
B) ミジンコ類急性遊泳阻害	○		
C) ミジンコ類 (成体) 急性遊泳阻害	△	甲殻類の成長度合いを勘案して評価する場合は、試験成績を提出することができる。	
D) 魚類急性毒性・ミジンコ類急性遊泳阻害共存有機物質影響	△	カチオン性の化学物質その他のフミン酸と著しい相互作用が推定される農薬 (金属元素を含有する農薬を除く。) を対象に魚類又はミジンコ類の実環境中の共存有機物質の影響を評価する場合は、試験成績を提出することができる。	
E) エヌリカ幼虫急性遊泳阻害	△	作用機作から殺虫活性を有する農薬は、試験成績の提出を要する。	
F) スマエビ・スカエビ急性毒性	△	甲殻類等の種間差を勘案して評価する場合は、試験成績を提出することができる。	
G) ヨコエビ急性毒性	△	甲殻類等の種間差を勘案して評価する場合は、試験成績を提出することができる。	
H) ミジンコ類繁殖	△	キチン合成阻害等長虫成長制御作用を有し、水中での推定半減期が4日以上の場合は、試験成績の提出を要する。	
I) 藻類・シアノバクテリア生長阻害	○	ムレミカヅキモを必須とし、藻類等の種間差を勘案して評価する場合には、ムレミカヅキモ以外の種の試験成績を追加して提出することができる。	
J) コウキナ類生長阻害	△	除草剤及び植物成長調整剤は提出を要する。藻類等の種間差を勘案して評価する場合には、追加して提出することができる。	
K) 水域環境中予測濃度	○		
② 陸域の生活環境動物への影響			
A) 鳥類急性経口毒性	○		
B) 鳥類予測暴露量	○		
C) 種子残留濃度 (水稻除く)	△	試験結果を鳥類予測暴露量の算出に使用する場合は、試験成績の提出を要する。	
D) 種子残留濃度 (水稻)	△	試験結果を鳥類予測暴露量の算出に使用する場合は、試験成績の提出を要する。	
③ ミツバチへの影響			
A) 成虫単回接触毒性	○		
B) 成虫単回経口毒性	△	農薬が残留した花粉・花蜜を摂取することによる成虫への経口暴露が想定される場合は、試験成績の提出を要する。	
C) 成虫反復経口毒性	△	成虫の単回経口暴露評価において、暴露量と毒性指標の比が、一定の水準(0.04)を超える場合、成虫反復経口毒性についても影響する可能性があるため、試験成績の提出を要する。*	
D) 幼虫経口毒性	△	農薬が残留した花粉・花蜜を摂取することによる幼虫への経口暴露が想定される場合は、試験成績の提出を要する。	
E) 蜂群への影響	△	蜂個体を用いた暴露評価の結果、暴露量と毒性指標の比が、個体への影響が懸念される水準(0.4)を超える場合、試験成績を提出することができる。*	
F) 花粉・花蜜残留	△	経口暴露評価における農薬の花粉・花蜜暴露量について、実測値を勘案して評価する場合は、試験成績を提出することができる。	
G) 暴露量の推計	○		
提出を要する試験成績の結果から、法第4条第1項第8号 (法第34条第6項において準用する場合を含む。) に該当しないことが明らかでない場合は、追加の生物種を用いた試験成績を提出することが望ましい。			
有効成分が農薬以外で広く利用されており、上記試験の対象動物に対して安全であることが明らかでない場合は、当該試験成績の提出を要しない。			
有効成分が河川等の水系に流出するおそれがないと考えられる次の (1) ~ (5) に該当する場合は、水域の生活環境動物への影響に関する試験成績の提出を要しない。			
(1) 誘引剤等、当該農薬の成分物質が封入された状態で使用される場合			
(2) 適用農作物に塗布し、又は適用農作物の樹幹に注入して使用される場合			
(3) 倉庫、温室等の施設内でのみ使用される場合			
(4) エアゾル剤等、一度に広範囲かつ多量に使用されないことがない場合			
(5) 粉衣など種子等に直接付着させて使用される場合			
鳥類が有効成分等に暴露するおそれがないと考えられる次の (1) ~ (5) に該当する場合は、鳥類急性経口毒性及び鳥類予測暴露量に関する試験成績の提出を要しない。			
(1) 誘引剤等、当該農薬の成分物質が封入された状態で使用される場合			
(2) 可食部以外の適用農作物に塗布し、又は適用農作物の樹幹に注入して使用される場合			
(3) 倉庫、温室等の施設内でのみ使用される場合			
(4) ほ場処理又は苗床処理等に使用される土壌くん蒸剤			
(5) 鳥類の忌避のみを目的として使用される場合			
ミツバチが有効成分等に暴露するおそれがないと考えられる次の (1) ~ (6) に該当する場合は、成虫単回接触毒性以外のミツバチへの影響に関する試験成績の提出を要しない。			
(1) 誘引剤等、当該農薬の成分物質が封入された状態で使用される場合			
(2) 忌避剤、殺そ剤、ナメクジ駆除剤等、配置して使用される場合			
(3) 倉庫等、ミツバチを放飼することがない施設内でのみ使用される場合			
(4) エアゾル剤等、一度に広範囲かつ多量に使用されないことがない場合			
(5) 開花前に収穫する作物及び開花しない作物 (管理により開花しない作物を含む。) に使用される場合			
(6) ミツバチが訪花しないとの知見がある開花作物に使用される場合			
* 評価及び要求試験成績に関する詳細は、別紙2「農薬のミツバチへの影響評価ガイドライン」による。			
ミツバチの影響に係る暴露量の推計は、剤型、作物及び使用方法の組合せ毎に行う。			

(2) 製剤の評価に用いる試験成績		被験物質：製剤	
試験成績	提出の要否	条件付き要求 (Δ) の内容	
① 水域の生活環境動物への影響			
A) 魚類急性毒性	△		
B) ミジンコ類急性遊泳阻害	△	適用農作物に水系作物を含む場合は、試験成績の提出を要する。	
C) 藻類・シアノバクテリア生長阻害	△		
② 蚕への影響			
農薬が河川等の水系に流出するおそれがないと考えられる次の (1) ~ (6) に該当する場合は、水域の生活環境動物への影響に関する試験成績の提出を要しない。			
(1) 誘引剤等、当該農薬の成分物質が封入された状態で使用される場合			
(2) 忌避剤、殺そ剤、ナメクジ駆除剤等、配置して使用される場合			
(3) 適用農作物に塗布し、又は適用農作物の樹幹に注入して使用される場合			
(4) 温室等の施設内でのみ使用される場合			
(5) エアゾル剤等、一度に広範囲かつ多量に使用されないことがない場合			
(6) 粉衣など種子等に直接付着させて使用される場合			
有効成分等が蚕に暴露するおそれがないと考えられる次の (1) 及び (2) に該当する場合は、蚕への影響に関する試験成績の提出を要しない。			
(1) 誘引剤等、当該農薬の成分物質が封入された状態で使用される場合			
(2) 忌避剤、殺そ剤、ナメクジ駆除剤等、配置して使用される場合			

附錄三、我國環境毒理動植物毒性的試驗要求項目（摘錄）

附表一、有機化學製劑農藥毒理試驗項目

資料項目	新有效成分		新劑型 或含量	混合劑	新增使 用範圍	已核准 登記	供試樣品		備註
	食用 作物	非食用 作物					原體	成品	

中略

六、環境影響試驗 (Environmental fate studies)									
水解 (Hydrolysis)	○	○	×	×	×	×	✓		
光分解 (Photodegradation)	○	○	×	×	×	×	✓		15
土壤代謝 (Metabolism in soil)	○	○	×	×	×	×	✓		16
水域代謝 (Metabolism in aquatic)	△	△	×	×	×	×	✓		17
移動性 (Mobility)	○	○	×	×	×	×	✓		18
消散性 (Dissipation)	○	○	×	×	×	×		✓	19
生物累積性 (Bioaccumulation)	△	△	×	×	×	×	✓		20
作物殘留消退試驗 (Residue field trials)	○	△	×	×	×	×		✓	21
七、非目標生物毒性試驗 (Nontarget organism toxicity test)									
水生生物毒性 (Aquatic toxicity)	○	○	△	△	△	×	✓	✓	22
鳥類毒性 (Avian toxicity)	○	○	×	×	×	×	✓		23
蜜蜂毒性 (Honey bee toxicity)	△	△	△	△	△	×	✓	✓	24
對土壤微生物影響試驗 (Effects on soil microorganisms)	△	△	×	×	×	×	✓		25
蚯蚓毒性 (Earthworm toxicity)	○	○	×	×	×	×	✓		26
捕食及寄生天敵毒性 (Predator/parasite toxicity)	△	△	△	×	△	×	✓		27

22. (1) 水生生物毒性試驗應以原體進行，試驗項目包括：
- 淡水魚類急毒性 (Freshwater fish LC₅₀, 96 小時) 試驗：以虹鱒 (Rainbow trout)，藍鰓 (Bluegill)、斑馬魚 (Zebrafish) 或鯉魚 (Carp) 為佳。
 - 淡水無脊椎生物急毒性 (Freshwater invertebrate EC₅₀, 48 小時) 試驗：以 Daphniidae 科之水蚤為佳。
- (2) 藥劑使用於水域 (包括水稻田) 或原體魚毒高時 (LC₅₀<0.5mg/L)，應另提供以成品進行之魚毒試驗，試驗魚以虹鱒 (Rainbow trout)，藍鰓 (Bluegill)、斑馬魚 (Zebrafish) 或鯉魚 (Carp) 為佳。
23. 鳥類毒性試驗包括：
- 口服急毒性試驗 (Avian oral LD₅₀)：需一種陸禽或水禽，以鴨 (Duck) 或鶉鴉 (Quail) 為佳，其種類應與餵食急毒性實驗相同。
 - 餵食急毒性試驗 (Avian dietary LC₅₀)：需一種陸禽或水禽，以鴨 (Duck) 或鶉鴉 (Quail) 為佳。
24. (1) 農藥劑型為粒劑者，免提供此項試驗資料。
- (2) 作物為蜜源植物時需提供蜜蜂接觸急性毒性試驗 (Honey bee acute contact LD₅₀)，試驗以原體為試驗物質。蜜源植物包括：稻，玉米，高粱，蕎麥，柑桔，龍眼，荔枝，西瓜，香瓜，文旦，蓮霧，枇杷，楊桃，蕃石榴，梅，李，桃，紅龍果，梨，草莓，油茶樹，油菜，紫雲英，田菁。
- (3) 如蜜蜂接觸毒性 LD₅₀ < 2 µg/bee 時，應再提供藥劑噴灑對蜜蜂毒性試驗 (Honey bee toxicity-Spray method) 資料，試驗以成品為試驗物質。
- (4) 空中噴藥需提供藥劑噴灑對蜜蜂毒性試驗及殘留農藥對蜜蜂毒性試驗 (Honey bee toxicity of residues on foliage)，試驗以成品為試驗物質。
25. 對土壤微生物之氮及碳轉換 (Nitrogen and carbon transformation in soil) 試驗資料。
26. 使用於土壤環境之新有效成分應提供對蚯蚓毒性試驗資料。
27. 如對主要天敵生物，如寄生蜂、瓢蟲、食蟲椿或草蛉等捕食性或寄生性昆蟲毒害之考量時，應提供相關毒性資料或報告。

附録四、日本農薬環境流布予測濃度（PEC）階層式評価模組

（摘録自『農薬取締法第4条第1項第6号から第9号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準の改正について（平成31年3月18日 農業資材審議会農薬分科会（第19回）資料） - 【別紙1】PEC算定の考え方について』，URL: <http://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/19/attach/pdf/index-5.pdf>）

PEC算定の考え方について

1. 基本的事項

公共用水域への農薬の曝露経路としては地表流出とドリフト（水路等への直接飛散）が主なものであり、従来は地表流出のみを扱ってきたが、水生生物への影響を評価するPEC（環境中予測濃度）の算定に当たっては、地表流出のほかに散布時のドリフトも考慮する。

水田使用農薬の水質濃度の推定方法は3段階とし、第1段階は数値計算による算定、第2段階は水質汚濁性試験等のデータを用いることとし、第3段階では水田圃場での試験データを用いることとする。非水田使用農薬に関しては2段階とし、第1段階は数値計算による算定、第2段階では地表流出試験等のデータを用いることとする（表1参照）。これらの段階制試験は、より高次の段階の試験を要しないためのスクリーニング試験である。

なお、PECの算定は水質環境基準点の置かれている下流域の河川を想定し、以下に示す環境モデル及び標準的シナリオにより行う。

また、各生態毒性試験の期間に対応した期間の予測濃度を算定することとする。

表1. 段階的評価におけるPEC算出の根拠データ

曝露経路	使用場面	第1段階	第2段階	第3段階
表面流出 (Runoff)	水田	数値計算	水質汚濁性試験	水田圃場試験
	非水田	一定値 (0.02%)	地表流出試験	—
河川への ドリフト	水田 (地上防除)	ドリフト表 (表5)	同左	水田圃場試験
	非水田 (地上防除)	ドリフト表 (表5)	圃場試験	—
	航空防除	ドリフト表 (表6)	同左	同左 (水田のみ)
排水路への ドリフト (水田のみ)	地上防除	ドリフト表 (表5)	同左	同左
	航空防除	一定値 (100%)	同左	同左

(注) 第1段階で算出されたPECを用いたリスク評価の結果、登録保留基準に適合している場合には、第2段階の試験を要しない。第2段階試験についても同様である。

2. PEC算定に用いる環境モデル及び標準的シナリオ

(1) 環境モデル (図1参照)

我が国では農耕地等を流れた地表水はそのほとんどが河川等の公共用水域に流入する。このような我が国の地形条件等に鑑み、環境モデルは圃場と河川で構成する。

具体的には、

ア) 面積100 km²のモデル流域の中に国土面積に占める水稻作付面積及び農耕地面積の割合を考慮して、一定の圃場群 (水田の場合は500 ha、畑地の場合は750 ha) を配置する。

イ) さらに、モデル河川は国土面積に占める河川面積を考慮した2.0 km²とし、このうち6割を本川、4割を支川とする。

ウ) なお、本川中の流量は、a) 一級河川の中下流域における流域面積100 km²当たりの平水流量 (50%値) の平均が3.0 m³/s、低水流量 (75%値) が1.9 m³/s、平均水量が5.0 m³/sであること、b) また、流域に農耕地を抱える上流域においては流量が更に少なく、また、上流域においては河川の漁業利用も多いことも考慮し、モデル河川の本川の流量は、原則3 m³/sとすることが適当である。

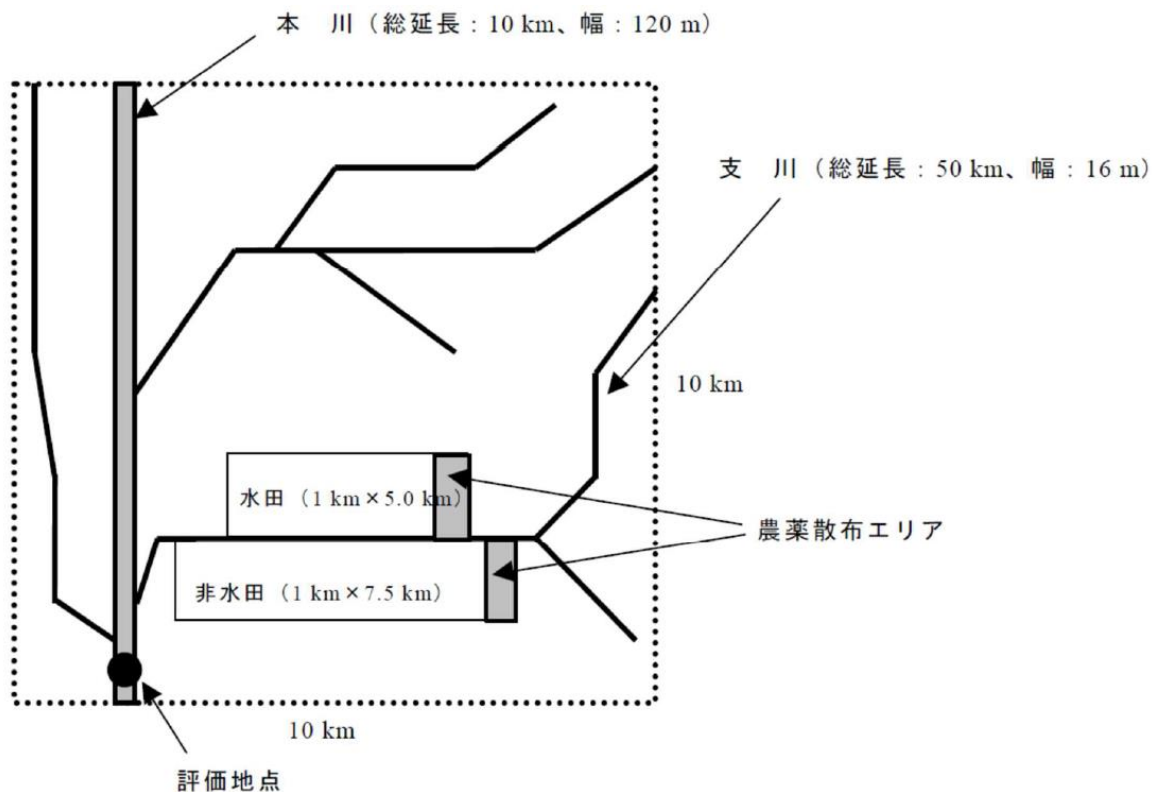
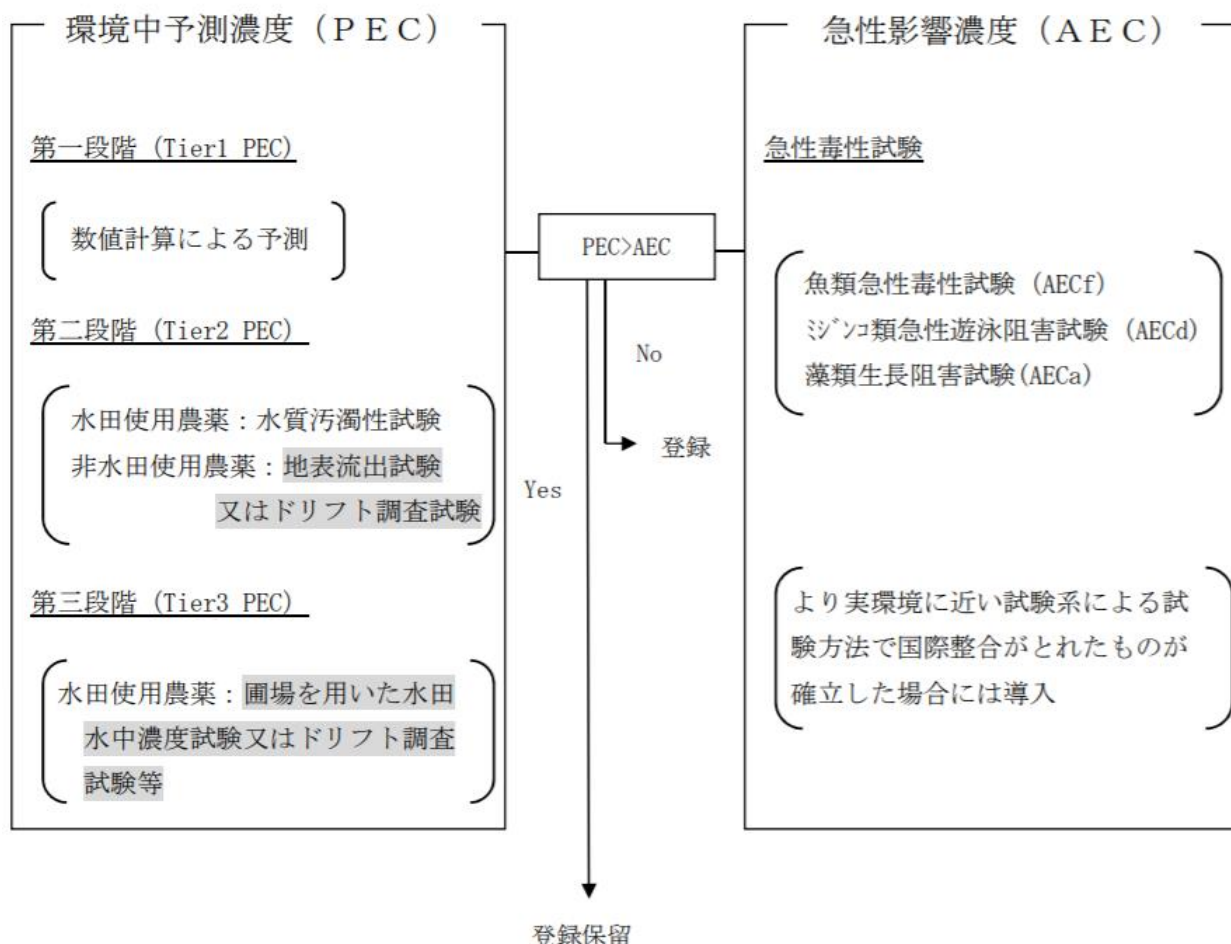


図1. PEC算定に用いる環境モデルの概念図

附録五、日本水生物毒性與環境濃度的安全評估

(摘録自『農薬取締法第4条第1項第6号から第9号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準の改正について(平成31年3月18日 農業資材審議会農薬分科会(第19回)資料) - 【別紙3】PEC算定の考え方について』, URL: <http://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/19/attach/pdf/index-5.pdf>)

評価スキーム体系図



※魚類急性毒性試験 $96\text{hr-LC}_{50} \times 1/10 (1 \sim 1/10) = \text{AECf}$
 ミジンコ類急性遊泳阻害試験 $48\text{hr-EC}_{50} \times 1/10 (1 \sim 1/10) = \text{AECd}$
 藻類生長阻害試験 $72\text{hr-EC}_{50} \times 1 = \text{AECa}$

※網掛け部分は、今後試験方法等を作成

※既登録農薬については、PEC に代えて環境モニタリング調査の結果も活用可。

附録六、日本の農薬的職業暴露評価模組

(摘録自『農薬の登録申請において提出すべき資料について - 【別紙 1,2】農薬使用者への影響評価ガイダンス』, URL:http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_touroku/attach/pdf/index-26.pdf)

4. 評価法の各論

反復影響評価は、一年のうち農薬散布が行われる時期に継続的に農薬に暴露した場合を想定し、急性影響評価は、農薬を散布した1日に暴露した場合を想定する。それぞれについて、評価に必要な暴露許容量を設定し、1日農薬暴露量を推定しリスク評価を行う。

(1) 農薬使用者暴露許容量(毒性指標)の設定

食品以外から農薬に暴露した場合の健康影響を評価する指標。反復影響を評価する場合と急性影響を評価する場合とで、それぞれ指標を定める。具体的な設定法は、別添1を参照。

① 反復影響を評価する農薬使用者暴露許容量： AOEL(Acceptable Operator Exposure Level)

(ア) 一年のうち農薬散布が行われる時期に、期間中毎日、ヒトが農薬散布作業等を通じて農薬に暴露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの上限値。体重当たりの量として設定する。

(イ) 通常、90日程度の反復毒性試験の無毒性量(NOEL)に、投与経路に応じた吸収率(0-1)を乗じ、安全係数(一般的に100)で除して算定。農薬の性質により、より短期の試験(催奇形性試験、神経毒性試験、等)の無毒性量を用いて設定する場合もある。

② 急性影響を評価する農薬使用者暴露許容量： AAOEL(Acute Acceptable Operator Exposure Level)

(ア) ヒトが農薬散布作業等を通じて24時間又はそれより短い時間農薬に暴露した場合に健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの上限値。体重当たりの量として設定する。

(イ) 通常、食品からの急性暴露評価における毒性指標(ARfD)の設定と同様の考え方にに基づき選択した無毒性量を根拠として設定する。ただし、無毒性量を選択する際には、食品以外から摂取した場合の毒性指標であることを考慮する。

(ウ) AOELと同様、選択した無毒性量に、投与経路に応じた吸収率(0-1)を乗じ、安全係数(一般的に100)で除して一日当たり、体重当たりの量として算定する。

(2) 農薬使用者の1日当たりの農薬暴露量の推定

農薬使用者の作業を考えると、農薬を暴露するのは、散布液の調製作業と散布作業中であり、この間に使用者が吸気や皮膚から吸収する農薬量を推定する。農薬暴露量は使用する作物や農薬の剤型、使用量、使用方法により異なるため、登録を取得する使用方法で作物ごとに推定する必要がある。暴露量は、「予測式を用いた推定」、又は「実際の測定結果の活用」で決定する。

① 予測式を用いた1日暴露量の推定

(ア) 予測式の考え方

- 農薬使用者が農薬を調製、散布する際の暴露量を調査したデータを集約し、類似した使用方法や製剤タイプで分類。その結果に基づき農薬使用者への暴露量を予測する計算式（予測式）を策定。
- 予測式は、一般的な原則として以下を仮定
 - ◇ 使用者の暴露量は、有効成分の化学的性質によらず、調製方法や散布法、散布対象の作物、製剤タイプによる。
 - ◇ 経皮および吸入暴露量は、使用した有効成分の量に比例する。
 - ◇ 暴露量は1日の作業を基本単位とする。

(イ) 予測式の構成

農薬使用者の1日当たりの農薬暴露量

$$= (\text{対象農薬の面積当たり有効成分使用量}) \times (\text{単位暴露量}) \times (\text{1日作業面積}) \times (\text{吸気や皮膚からの吸収率})$$

- 使用方法に従って農薬を調製および散布した場合に、呼吸と皮膚を通して体内に吸収される農薬量（暴露量）を推定し、その合算を農薬使用者の暴露量とする。
- 暴露量を推定する比例係数として「単位暴露量」（ $\mu\text{g ai/g ai}$ 使用量）を設定。
- 「単位暴露量」に、単位面積当たり散布する有効成分量と、1日に農薬散布作業する面積（「1日作業面積」）を乗じて、吸気や皮膚からの吸収率を考慮した上で、農薬使用者が1日に暴露する量を推定。
- 日本において農薬使用者への暴露量調査、使用実態、経営面積等を調査した結果に基づき、「単位暴露量」や「1日作業面積」を設定する。

(摘録自『農薬の登録申請において提出すべき資料について - 農薬使用者暴露計算シート計算程式, URL: http://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_touroku/attach/other/index-1.xlsm)

入力シート	
①製剤情報	登録番号 種類 名称
②評価対象有効成分	
③-1 AOEL	(mg/kg体重/日)
③-2 AAOEL	(mg/kg体重)
④有効成分濃度・含有率	%
⑤製剤の形態 (製剤/散布時)	
⑥調製時の予測式	

除草剤_選択 (除草剤が否かを選択する場合にクリック)

出力シート作成 (①~⑥に入力後、クリック → 「出力シート」タブへ ※項目を修正した場合は、その都度)

使用番号	⑦作物名		⑧投下量 (該当する項目を入力。その他は空欄) (原液過水散布の場合は、希釈倍数が1倍となる希釈水量を入力)					⑨使用時期	⑩使用方法	⑪使用回数		⑫散布時の予測式
	作物名	(備考)	希釈倍数(倍)	使用液量 (L/10a)	薬量 (mL/10a)	希釈水量 (L/10a)	使用量 (kg/10a) 粒剤等希釈しないもの			使用液量 (L/箱)	使用量 (g/箱) 粒剤等希釈しないもの	
1												
2												
3												

出力シート		登録番号 () の使用者暴露量の推定											
①製剤情報	登録番号	0	【補助1】農薬使用者暴露量の試験成績について デフォルト値を使用					⑭経皮吸収率	希釈倍数(倍)	経皮吸収率(%)			
②評価対象有効成分	種類・名称	()						製剤	1				
③-1 AOEL		設定不要						希釈液					
③-2 AAOEL		設定不要											
④有効成分濃度・含有率		0 %											
⑤製剤の形態 (製剤/散布)		0											
⑥調製時の予測式		0											

使用番号	⑦作物名	使用方法等 (投下量/使用時期/使用方法/有効成分の使用回数)	本剤の使用回数	希釈倍数	散布時の予測式	防護装備なし				防護装備あり				備考 (1日作業面積上限等)			
						反復 (µg ai)	急性 (µg ai)	%AOEL	%AAOEL	マスク	手袋	防護服	マスク		手袋	急性 (µg ai)	%AOEL
1		/0/0/有効成分の使用回数	0回	####	#N/A	ERROR	ERROR	#####	-					#N/A	#N/A	#N/A	-

輸入農薬の使用方式資料後即可算出推定暴露量如下表，其中經皮吸收率的部分可使用MAFF 提供的默認值或是經試驗所得資料。

出力シート(サブシート)		登録番号 () の使用者暴露量の推定										
使用番号	作物名	反復暴露の計算に用いる面積 (1日平均作業面積)			急性暴露の計算に用いる面積 (1日標準作業面積)			投下有効成分量		1日あたり有効成分投下量(g)		備考 (1日作業面積上限等)
		面積 (a)	(箱)		面積 (a)	(箱)		g/10a	g/箱	反復	急性	
1		#N/A			#N/A			0		#VALUE!	#VALUE!	

若推算出的暴露量超過 AOEL 或 AAOEL，則申請廠商可以另外提供試驗所得之單位暴露量來精緻推算結果。

【補助シート1】農薬使用者暴露量の試験成績を用いる場合		※それぞれの部位について、デフォルト値に代えて入力した単位暴露量を用いて計算する。										
使用番号	作物名	使用方法	手散布 機械散布 育苗箱	単位暴露量 (µg ai/g ai使用量)				【入力方法】 ※入力シートで「出力シート作成」を実行した後に操作すること。 ① 「使用番号」水色セル：使用番号 (出力シート) に対応した番号) を入れる。 ② 【自動入力】入力シートに入力した作物名・使用方法、出力シートに対応の散布方法 (手散布/機械散布/育苗箱) が選択される。 ③ 「単位暴露量」オレンジセル：それぞれの部				
				頭	手	その他身体	吸気					