

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

(第 1 3 回)

農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会

(第13回)

令和6年2月8日(木)

13:30～14:45

農林水産省消費・安全局第3会議室

(WEB会議形式による開催)

議 事 次 第

1 開 会

2 議 事

- (1) 農薬取締法(昭和23年法律第82号)第8条第1項の農薬の再評価に係る令和元年農林水産省告示第480号(農薬取締法第四条第一項第五号に掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める件)第1号に掲げる農林水産大臣が定める基準(農薬使用者暴露許容量)その他農薬使用者への影響評価に関する事項についての意見の聴取(チオベンカルブ(別名ベンチオカーブ)及びブタクロール)

- (2) その他

3 閉 会

13時30分 開会

○農薬対策室長 では、そろそろ定刻となりますので、委員の皆様方におかれましては、カメラをオンにさせていただいてもよろしゅうございますでしょうか。

ただいまから、農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会第13回を開催させていただきます。

委員の皆様におかれましては、大変お忙しい中、御出席いただきましてありがとうございます。

農産安全管理課農薬対策室長の●●●でございます。部会長に議事をお願いするまでの間、司会進行を務めさせていただきます。よろしくお願いいたします。

本日の農薬使用者安全評価部会は、再評価の対象となっておりますチオベンカルブとブタクロール、二つの有効成分の農薬使用者への影響評価について、御検討を頂きたいと思っております。

本日は、委員の方2名、臨時委員の方1名、専門委員の方4名に御出席いただいております。

今回の部会はリモートでの開催になります。進行に不都合が生じた場合は、チャットボックス機能もごございますので、音声トラブル等ございましたら、当該チャットボックスより御連絡を頂けますと幸いです。

委員の皆様におかれましては、差し支えなければ常時カメラをオンにいただきまして、発言希望等がございましたら、画面右側の参加者一覧の「挙手」のアイコンがございますので、そちらを押していただければと思います。

基本的には挙手制で進められればと思いますけれども、挙手以外でも、気になること等ございましたら、会議途中で御自身でミュートを外して、御発言していただいて構いませんので、何なりとお申し付けいただければと存じます。

さて、本部会は、農業資材審議会令第7条第1項で委員及び臨時委員の過半数の御出席で会議が成立すると規定されております。本日は3名全員の出席を頂いておりますので、本部会は成立しておりますことを御報告申し上げます。

本日は、個別の農薬についての農薬使用者への影響評価に関して御審議していただきます。農薬使用者への影響評価の検討には申請者の知的財産でもある各種の試験成績が必要であり、審議会の原則に従い公開にすれば、悪意のある第三者に自己の利益のために利用されるおそれがございます。申請者の知的財産権の侵害を防止して、審議に必要な資料が悪意のある第三者への漏えいを懸念することなく申請者から円滑に提出されるようにするため、個別の農薬使用者への影響評価に関する審議の議事・資料は非公開とさせていただきます。

なお、審議終了後は関連ファイルを削除していただきますようお願いいたします。

本日の配付資料について、御確認を頂きたいと思います。

資料1が議事次第、資料2が本部会の委員名簿となります。資料3がチオベンカルブ（別名ベンチオカー

ブ)の農薬使用者安全評価書(案)でございます。資料4がブタクロール農薬使用者安全評価書(案)、資料5が公表文献リスト(ブタクロール)に関してのものになっております。

さらに、参考資料1といたしまして、農薬使用者への影響評価ガイダンス、参考資料2、公表文献の収集・選択等のためのガイドライン、参考資料3が本部会での公表文献の取扱いについて決定していただいたものになります。参考資料4が農薬取締法、参考資料5が農薬使用者の安全に関します登録基準の告示でございます。参考資料6から8までが農業資材審議会及び分科会、部会の運営に関するルールに関するものでございます。

もし、足りないものがございましたら、会議途中でも結構ですので、事務局までお申し付けください。

では、これからの議事進行は●●●●にお願いいたします。

○●●● 本日は皆様、御多用のところを御出席していただきましてありがとうございます。

先ほど説明がありましたように、本日は個別の農薬に関する農薬使用者の影響評価について審議していただきます。

審議に当たっては公開することにより特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがありますので非公開ということになりますので、御承知おきください。

まず、審議に入ります前に、利益相反の状況について、御報告をお願いします。

○農薬対策室長 平成30年9月14日の農業資材審議会農薬分科会で決定していただきました利益相反の規程に基づいて、皆様に利益相反について事前に確認させていただきました。本日審議いたしますチオベンカルブ、ブタクロールについて、委員の皆様から利益相反に関して特段の申出はありませんでしたので御報告いたします。

○●●● それでは、議事(1)再評価に係る令和元年農林水産省告示第480号(農薬取締法第四条第一項第五号に掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める件)第1号に掲げる農林水産大臣が定める基準(農薬使用者暴露許容量)その他農薬使用者への影響評価に関する事項のチオベンカルブの審議に入ります。

事務局より資料3の説明をよろしくをお願いします。

○農薬審査官 事務局の●●●●でございます。

チオベンカルブについて御説明いたします。

チオベンカルブは、別名ベンチオカーブとして農薬登録を受けております。

経緯でございますけれども、令和4年に農業資材審議会への諮問をしております。

こちらはチオベンカルブの概要でございますけれども、クミアイ化学工業より申請されております。

一般名はチオベンカルブですけれども、農薬としての登録名がベンチオカーブとなります。本評価書内では基本的にチオベンカルブとして記載しております。

分子式等は御覧のとおりでございます。

また、有効成分の物理的・化学的性状については、お示ししているとおりでございます。

ページをめくっていただきまして、5ページになります。

申請に係る情報でございますけれども、令和3年12月に再評価申請を受けておりまして、令和4年9月の時点でアメリカ、オーストラリア、中国、韓国などで登録されております。我が国の初回登録年は昭和45年でございます。

作用機作についてはお示ししているとおりでございます。

適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法につきましては、以下に示している8剤につきまして別添1として資料をお配りしているところでございます。

水稲畑作物などの除草剤として適用がございまして、乳剤、粒剤などの登録がございまして。

次に、安全性に係る試験の概要についてでございます。

チオベンカルブは、令和5年11月に食品安全委員会において、食品健康影響評価がなされております。

過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験成績もございまして、チオベンカルブの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できているということで評価は可能と判断されております。

動物代謝についてですけれども、表1に示している標識化合物を用いまして、ラット、マウスで試験実施されております。

経口吸収率についてなのですけれども、それぞれの排泄試験の結果を基にして吸収率が求められています。ラット体内動態試験についてですけれども、こちらは低用量、高用量でそれぞれ単回投与して実施されている試験、それと低用量で反復経口投与して実施している試験の結果がございまして、こちらの試験結果は表2に示してございます。

投与後168時間までの尿及び糞中の排泄の結果を基に、尿の方で90%程度が排泄されておりまして、排泄ごとに投与量及び性別による違いはないというふうに考えられております。

また、反復投与による影響も認められておりません。

次に、マウス体内動態試験についてでございます。

こちらはマウスにチオベンカルブを50 mg/kg体重で単回経口投与試験が実施されております。投与後2日で、尿中に84%が排出されております。マウスにおける主要代謝経路は、ラットと同様であると考えられております。

また、③としてラット及びマウス代謝比較試験について記載しておりますけれども、こちらについては事務局より事前に試験の取扱いについて御相談しているところでございますけれども、ラットが1例ということで参考資料としてはどうでしょうかということで、御意見を頂いているところです。頂いた御意見の結果

なのですけれども、ラット1例ということで参考資料として記載することで問題ないのではないかとということで御意見を頂いておりますので、このまま参考資料というふうに記載を追記しまして、かつページの下の方に注釈としてラットの例数が1例であることから、経口吸収率の観点では参考資料としたということで、参考資料とした経緯をお示ししてはどうかというふうに考えております。

また、こちらはラット及びマウスの代謝比較試験ということで、この後に御説明いたします分布とそれから代謝のところでも同じように参考資料ということで記載を残すべきということで、そちらの方も記載してございます。

分布の方なのですけれども、こちらはラットの体内動態試験が実施されておまして、この結果を表3に示しております。

こちらは低用量群・高用量群で肝臓、腎臓で認められておりますけれども、いずれも0.02% TAR以下でございました。

次に、マウスの体内動態試験の結果ですけれども、こちら残留放射濃度は肝臓において血中より高い値を示しましたがけれども、尿に排泄されて蓄積性はないものと考えられております。

こちらラット及びマウスの代謝比較試験の参考資料ということで追記しております。

その結果は表4に示しているとおりでございます。

代謝についてでございますけれども、ラット体内動態試験の結果でございます。

代謝物の略称と化学名等の関係は32ページの別紙1の方で示してございます。御参考にしてください。

こちら尿中にはチオベンカルブとしては認められず、代謝物としてM-8などが認められております。

マウスの体内動態試験においても尿中代謝物としてM-8が主な代謝物として認められております。

ラット及びマウス代謝比較試験についても参考資料として記載を追記しております。

こちらラット及びマウスそれぞれで尿中での最も多い代謝物としてM-8が検出されております。

チオベンカルブのラット及びマウスにおける吸収、排泄及び代謝には大きな差はないというふうに考えられております。

こちらの主要な代謝経路として別紙3、35ページの方に代謝経路ということで図を示してございます。このような内容になっております。

毒性試験の結果概要については11ページから示してございます。

毒性試験の概要としては表5として、13ページから示してございます。

この中で、15ページの21日間反復経皮投与毒性試験の取扱いについて御相談していたところでございます。こちらはEPAの評価書を基に反復経皮投与毒性試験について、食品安全委員会では参考資料として取り扱っていたのですけれども、当部会ではどのような取扱いをすべきでしょうかということで、事前に御相談し

ていたところでございます。

御意見を頂いているところではやはり参考資料として記載することとしてよいのではないかとということで、御意見を頂いております。

こちらはEPAの方でどのように評価を受けているのかということで御指摘を頂いておりまして、確認いたしましたところ、EPAの使用者影響評価の方では、こちらの反復経皮毒性試験も利用可能な試験としてはあるのですが、使用者の短期暴露ということで、エンドポイントとしてはもっと低い、二世世代繁殖毒性試験のNOAELを用いて影響評価をしておりました。

こちらの試験は乳剤の試験であったということで、そのほかの製剤でも使えるのではないかと内容とか、2週間後に局所刺激が認められていたのが回復傾向であるというような記載もありますが、エンドポイントとしてはもっと低い方で試験のNOAELを用いているということでございました。

頂いた御意見を踏まえまして、この毒性の概要としては参考として記載を残しつつAOELの設定に用いる試験一覧には記載しないこととして整理したいと考えます。

参考として扱う経緯について、15ページに注釈を記載しております。

EPAの評価書を基に参考として概要を転記。製剤を用いた試験であること、経皮特異的な全身影響は認められないこと、EPAの使用者暴露評価においてエンドポイントとして用いられていないことから参考資料とした。ということで注釈を記載しております。こちらの記載についても後ほど御意見を頂ければと思います。

もう1点としまして、ラット一世代繁殖毒性試験についてなんですけれども、こちらはラットの二世世代繁殖毒性の参考として食品安全委員会では取り扱われておりましたけれども、この扱いについて御意見を頂いていたところでございます。

●●●から使用者への影響としては一世代の親の毒性影響というのは重要な情報であるので記載しておいた方がよいのではないかとということで御意見を頂いております。

御意見を踏まえまして、こちら一世代繁殖毒性試験につきまして、18ページにこのような形で追記しております。こちらは二世世代繁殖毒性試験で、試験項目から抜けていた精子及び児動物の性成熟に対する影響などを見るために試験しているということで、そちらを確認した結果、影響は認められなかったということをごにに記載してございます。

また、こちらにつきましても、ページの下の方に注釈を付けておりまして、本試験は二世世代繁殖毒性試験において実施されていない試験項目について実施された補足試験であること。それから、親動物が1用量、児動物は2用量のみなのですが、使用者の影響評価において毒性影響は有益な情報と考えられることから評価資料として取り扱うということで注釈を記載しております。こちらについても御意見を頂ければと

思います。

21ページでございます。

こちらは毒性影響評価のところなのですが、AD I の評価、それとAR f D の評価の記載ぶりについて御相談をしていました。AR f D のところの記載なのですが、マウスのNOAE L のとり方についての記載がかなりウエイトを占めて長かったので、場合によっては少し簡略化した記載ではいかがでしょうかということで、御意見を頂いていたところでございます。

こちらはマウスについてどのNOAE L をどうして選んだのかという経緯が何らかの形で分かった方がよいのではないかとということで御意見を頂いておりました。

また、●●●から現行のとおりNOAE L の最小値である90日間反復投与試験の結果ではなくて、生体機能の試験の結果を用いた経緯というのがある程度ちゃんとこの評価書内で分かった方がよいのではないかとということで御意見を頂いておりました。

こちらはAOE L の方のNOAE L のとり方というのにもやはり反映してくるようなところかと思いますので、現行のとおり残しておいて、食品安全委員会の方の記載、こちらマウスのNOAE L をとった経緯、濃度設定などから鑑みて総合判断として生体機能の方のNOE L をとったという、この辺の経緯が分かる方がよいということで現行のままというふうに考えております。

めくっていただきまして、23ページになりますけれども、公表文献につきましては、ヒトに対する毒性の分野の論文数はゼロということで表6に示したとおりとなっております。

農薬使用者暴露許容量、AOE L についてでございます。

こちらの記載については21日間反復経皮投与毒性試験の取扱いによって記載を少し変更すべきところがあると考えて、御相談していたところでございます。

頂いた御意見から21日間反復経皮投与毒性試験については参考でよいのではないかと御意見を頂いておりましたので、こちらの下線部を削除するというような形で整えたいと思っております。こちらについても御確認を頂ければと思います。

AOE L につきましては、経皮又は吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと考えられますので、経口投与による試験の結果に基づいてAOE L を設定していきたいと考えております。NOAE L といたしまして、利用可能な試験としてこちらは表8に示しております。

最も低いNOAE L ということで、イヌの1年間反復経口投与毒性試験のNOAE L を用いて、AOE L を設定したいと考えております。

経口吸収率につきましては、ラットの代謝試験の結果からNOAE L に最も近い30 mg/kg体重投与群の吸収率を基にいたしまして、こちら80%以上でございますので、経口吸収率による補正は必要ないというふう

に判断いたしました。

以上のことから、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量1.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除しました0.01 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量AOELと設定する案をお示ししております。

続きまして、AAOELについてでございます。27ページでございます。

急性農薬使用者暴露許容量、AAOELについては単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響としまして、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量100mg/kg体重を根拠といたしまして、経口吸収率による補正を行わず、安全係数100で除しました1 mg/kg体重をAAOELの案としてお示ししております。

単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響等について、表9に示してございます。

チオベンカルブにつきましては、こちらAOEL、AAOELの設定までで一度御審議していただきまして、この続きとなります暴露量の推計、経皮吸収率などの審議につきましては、また次回以降に改めて御審議していただければと考えております。

チオベンカルブの説明は以上でございます。

○●●● ありがとうございます。

事前の説明で、出てきたそれぞれの委員の意見を幾つか事務局から頂いたポイントを基に問いを投げかけていただいて、それに対しての意見や説明を集約した形で御提示されたと思いますけれども、最初のポイントが三つの体内動態試験、どれだけ体に入るかということを決める試験が三つあって、1番はGLPなのだけれども、その他は非GLPが二つ、しかも3番目はラットが1匹ということで、これをどうするかということで、大体委員の皆様も、1と2で十分ラット、マウスの比較はできるのではないかとということで、3番目のラット1匹の試験は参考資料としてということでの取扱いということかどうかという御提案ですが、いかがでしょうか。

御発言はありますでしょうか。

よろしいですか。

では、これは事務局の提案どおり、③が参考資料ということで記載は削らないけれども、注釈を付けて記載していただくということにいたします。

2点目が毒性で、EPAの21日間反復経皮投与毒性試験を食安委では参考資料として掲載していますが、うちではどうしようかということで、先ほど事務局から説明がありましたが、やはりこの試験は記載するけれども、参考ということで15ページに注釈があるように、下に注釈を付けながら記載するという形になっていますが、これに関しても何か御意見はございますでしょうか。

よろしいですか。

それでは、こちらに関しても現在の記載で参考として扱い、そのような注釈付きの記載ということでいき

たいと思います。

次のポイントが一世代の繁殖毒性です。これは二世代を補完した形でやったのですかね。こちらでこれを記載するかということですが、●●●から御意見がありまして、使用者の影響評価においては大事ではないかと、GLPの試験でもありますし、これは評価資料として残してはどうかという御意見で、今の形としては評価資料として入れているという形ですが、これに関して御意見はございますでしょうか。

●●●、何かありますか。

○●●● ありません。私も記載を残している方がよいかと思ったので、そういう意味で、ありがとうございました。

○●●● こちらも特段御異論がないようですので、この事務局の記載でいきたいと思います。

続きまして、問題になっていたのは、ARfDの設定のところかどうかということで、マウスに関する記載が多くて、最終的にはラットの値を用いているということで、バランス的にどうかという話でしたが、省いてもいいのではないかと御意見の委員もございましたが、現行のままだでも特に問題はないのではないかと、マウスのNOAELの判断の経緯を書いておいて悪いことはないだろうということで、食安委と同じような形で残すという形になっていますが、これに関してはいかがでしょう。

やはり削った方がいいという方はいらっしゃいますか。

特にないようですので、これもこのままということにしたいと思います。

21日間反復経皮投与毒性試験の取扱いと最後のAOELの記載についてですが、この試験結果は参考資料としての取扱いでいいだろうということで、御同意を得られましたので、AOELの部分についても、21日間反復経皮投与毒性試験というのを省くという形でまとめたいと思います。

事務局から提示されたポイントに関しては、大方の委員の皆様の御同意が得られて、今の形になっているように私は理解しておりますが、何かコメント、御意見、御異論等がございましたら、御発言ください。

よろしいですか。

それでは、よろしいようですので、今日のこの御提示の形ということになります。

ここまででAOEL、AAOELについて、御審議していただいたということで、今度はこれを踏まえて、暴露評価、リスク評価の議論になります。我々が決定したAOEL、AAOELに基づき審議することになりますので、部会として申請者に対して、暴露量推計の計算シートについて、本日の毒性指標の審議を踏まえて確認の上、提出を求めたいと思います。

事務局はそのような形で御対応をお願いします。

○農薬審査官 承知しました。本日の御審議に基づき評価書を整え、次回に向け準備を進めてまいります。

○●●● それでは、次にブタクロールの審議に入ります。

事務局より資料4及び資料5の説明をお願いします。

○係長 事務局の●●●でございます。

評価書案は資料4、公表文献リストは資料5、事前にお送りしていたところで適合しない文献のリストとしては机上配布資料として御準備しておりますのでどうぞよろしくお願いいたします。

それでは、早速ですけれども、評価書案の御説明からさせていただければと思います。

資料4を御準備ください。ページおめくりいただきまして、2ページ目の経緯でございますが、令和4年9月に農業資材審議会へ諮問しています。

具体的な剤の概要でございますけれども、3ページに記載してございまして、申請者は日産化学、分子式、構造式等はこちらに記載のとおりとなっております。構造式としては、フェニル環にアセドアミド基が結合した構造となっております。

物理的・化学的性状ですけれども、次のページに移っていただきまして、こちらの表に記載のとおりとなっております。

水よりは脂溶性の高い物質で、水中でそれなりに安定というような特徴があります。

次のページに移っていただきまして、申請に係る情報でございますけれども、先ほどの剤と同じように令和3年の12月に再評価申請に基づく試験成績等を受理したものでございまして、アジア諸国、中南米で登録されているというものでございまして、我が国の初回登録は昭和48年でございます。

こちらの作用機作ですけれども、酸アミド系の除草剤で、超長鎖脂肪酸の合成阻害によって雑草を枯死させるというものでございます。

具体的な適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法ですけれども、詳細は別添に記載しています。16種類の使い方がありまして、メインは水稻用の除草剤として使用されているというものでございます。

次のページに移っていただきまして、安全性に係る試験の概要というところでございます。こちらの剤も食品安全委員会さんの方で、評価に用いた試験は過去のテストガイドラインで実施されて、ブタクロールの代謝・毒性プロファイルは適切に把握できるということで評価は行われているものでございます。

まず1. 代謝試験でございます。こちらの表に記載の標識化合物を用いて試験が実施されてございます。

事務局よりのボックスの中にも少し書かせていただいておりますが、代謝試験が複数提出されているので1-1として要約をさせていただきつつ、1-2として経口吸収率に直接関係する情報を詳しく書かせていただく形とさせていただいております。

まず、こちら要約ですけれども、一つ目がラットの経口投与の試験でございます。高用量として1,000 mg/kg体重で実施、低用量ですと10 mg/kg体重で実施されております。

主な排泄経路としては糞中がメインというところでございまして、胆汁排泄試験も実施されているところ

でございます。

こちら下の方に書いてあるのですけれども、投与後48時間までに胆汁のみの分析にはなりますけれども、高用量ですと15%から20%程度、低用量ですと44%から48%程度が胆汁中に排泄されています。

経口吸収率ですけれども、幾つかの考え方がありまして、一つ目が尿及び糞中の排泄試験の糞以外の放射能分布から、高用量だと27%から41%、低用量で29%から43%と経口吸収率を推定するやり方、もう一つが、尿及び糞中排泄試験と別で実施された胆汁試験の結果を合計するものでございまして、こちらの考え方ですともう少し大きな値にはなりますけれども、細かい数字については後ほど説明させていただき、御議論していただければと思っております。

臓器、組織中の分布でございますけれども、 T_{max} 付近ですと、肝臓、腎臓等において比較的高い放射能が確認され、試験終了時になりますと臓器組織中の放射能は僅かであったとの結果になっております。

代謝物ですけれども、糞中だと親化合物は認められますが、尿、胆汁、肝臓中では親化合物は認められず、種々の代謝物が確認されているといった結果でございます。

(2) として静脈内投与の試験の結果を記載いたしました。用量は100 mg/kg体重、10 mg/kg体重、1 mg/kg体重で実施されております。ただ、排泄経路、代謝物等は経口投与と同じ傾向でございましたので、代謝経路は投与経路にかかわらず同じことが示されており、具体的な代謝経路は、グルタチオン抱合からそれに続くメルカプツール酸の生成、フェニル基、エチル基、ブトキシメチル基の酸化的水酸化、アミド結合の開裂、ブトキシメチル基のオメガ酸化が示唆されている状況でございます。詳しくは別紙3に記載しています。

三つ目の試験として、サルの静脈内投与の試験実施がされておりますけれども、静脈内投与なので経口吸収率はそのまま分かるわけではないですが、主な特徴としましては、排泄経路はラットと異なり、主に尿中に排泄されるというものでした。

四つ目として、次のページに移っていただきまして、ラットとマウスの分布と排泄の比較の試験が実施されてございます。主な特徴としましては、オートラジオグラフィーで局在パターンを確認すると、ラットでは鼻に局在が認められ、マウスですとそういった局在は認められないという結果になってございます。

最後、5番目の試験として、ブタクロールの血液結合性に関する種間差の比較がされてございまして、最終的な結論としましては、ラットのヘモグロ빈は、他の動物種に比べてブタクロールに強力な結合性を有すると考えられる結果となっております。

ここまでの要約的なところでございまして、11ページからが、1－2経口吸収率の説明でございます。

直接経口吸収率に関わる試験、ラットの体内動態試験の結果というのは2報が提出されているのですけれども、低用量10 mg/kg体重、高用量で1,000 mg/kg体重で実施されています。

まず一つ目のものですけれども、投与48時間と試験終了時の尿及び糞中の排泄率は表2に示してござい

す。

試験終了時の尿及び糞に加えてカーカス、ケージ洗浄液等における残留率を表3に示しています。投与後48時間の尿及び糞中排泄率は低用量ですと89.9%から90.5%、高用量ですと63.0%から80.9%ということで、高用量群でやや排泄が遅いというものでございます。

また、表2のとおり投与後48時間と試験終了時で排泄率に大きな違いはないという結果となっています。

表の下のところに移っていただいて、こちらの報告書には胆汁排泄試験の結果も収載されてございまして、投与後48時間の結果が示されてございます。

具体的な数字は次のページに示してございますけれども、表4に示してございます。

低用量群ですと胆汁中に投与後48時間で43.8%から48.1%が排泄されるといった結果でございまして、主に胆汁中に排泄されることが確認されております。高用量群ですと胆汁への排泄率は14.6%から19.7%といったところでございまして、低用量群と比べて明らかな相違が見られ、高用量群においては吸収速度が遅いことが反映されているという結果になってございます。ここまでの1報目の試験です。

(2)として示しているのがまた別の報告書として提出されている試験の結果でございます。投与後48時間と試験終了時の結果を表5に示しておりますけれども、こちらは試験終了時が240時間と先ほどより長くなっています。試験終了時の尿及び糞に加えて、カーカスとかケージ洗浄液等の値は表6にまとめて示しています。

大まかな傾向は、一つ目の試験の結果と同様でございますけれども、(1)に比べると総回収率が低い結果となっています。

(3)として、これらの値を用いて最終的にどの値を経口吸収率とするかについて記載させていただいております。当初、事務局としてお送りしたものは(1)と(2)の試験の結果を平均する形でまとめたものでございました。ただ、ほかにも考え方はございまして、具体的にはこの次のページのボックスの中に書いてございます。

具体的には三つの考え方を示しておりますけれども、1.胆汁排泄試験の結果のみから経口吸収率を考えるとということで、低用量群ですと43.8%から48.1%が経口吸収されましたというものでございます。

二つ目が、1報目の試験成績を総合的に見て、糞中の排泄試験に加えて、胆汁排泄試験の結果も合わせて経口吸収率を考えるとといったものでございまして、低用量群だと84.1%から90.7%といったものとする考え方。

最後のものが2報目の試験の結果のみから考えましょうというものでございまして、尿、糞中の排泄試験、その糞を除いたようなところの合計から算出して、低用量群ですと29.2%とか37.1%を経口吸収されたと推定する考え方がございます。

事前に、●●●より御意見を頂いてございまして、御説明しますと、一つ目の報告書の中で考えるのがいいでしょう。御提案2ということでございまして、1報目の報告書の尿・糞中排泄試験と胆汁排泄試験、その合計で考えるのがよいのではないかといたった旨の御意見でございました。

それを踏まえて、本文に戻らせていただきますけれども、●●●のコメントを受けて、評価書の方を書きますと、このような形になってございます。

(2) に比べて、(1)の方がより物質収支が適切に把握できていることから経口吸収率を考える上では、(1)の試験を用いることが適当と判断しました。というところでございます。

こういったことを書きますので、先ほど追記していましたが、総回収率等を表の一番下に追記する形でまとめさせていただきます。

加えて、尿・糞の排泄試験と胆汁排泄を合算して考えるということを新たに作成した表の下に書かせていただきます。尿・糞等への排泄率と胆汁への排泄率は異なるラットから求められていますが、胆汁排泄率は糞中の胆汁分ということがこの試験からだと考えられますので、最終的な経口吸収率は低用量で84.1%から90.7%、高用量で53.7%から55.9%と算出したという形とさせていただきます。

それに合わせて表の方も整理させていただきます。こちらの●●●のコメントを受けた修文の内容に沿って、表7のような形で書かせていただくのがすっきりするのかなということで、準備させていただいております。

頂いたコメント等を踏まえて、表の脚注に投与後の試料採取時間が違うけれども、48時間でおおむね排泄されているので、合算したとかそういうことも書かせていただきながらまとめたところでございます。

表の番号がずれていきますので、適宜、修正していきます。代謝、経口吸収のところは以上でございます。

それでは、次のページに移りまして、毒性試験の概要でございます。

ブタクロールの急性経口毒性、経皮毒性、吸入毒性のLD₅₀やLC₅₀は記載のとおりでございます。眼や皮膚に対して刺激性が認められ、皮膚感作性も認められています。

反復経口投与によって見られる影響は肝臓や腎臓等の臓器で認められています。繁殖能に対する影響、催奇形成、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったというものでございます。

発がん性試験ではラットで胃、甲状腺、鼻で腫瘍の発生頻度が増加しています。ただ、腫瘍の発生は遺伝毒性によるものではなく、メカニズム試験が複数提出されており、腫瘍の発生メカニズムはヒトへの外挿性、ヒトへの感受性は低いと考えられるという結果となっております。

個別の試験の毒性の所見と概要は表9にまとめてございます。

先ほど申し上げた発がん性のところだと、発がん性試験は3報出されていますが、2報目の高用量のラットで認められています。

遺伝毒性も一部陽性がありますけれども、生体にとって問題となる遺伝毒性ではないとの結論でございます。メカニズム試験の結果が複数報提出されており、総合的に考察しますと、ヒトへの外挿性等はないとまとめさせていただいているところでございます。

その腫瘍の総合考察のところ、後ほどの御説明にはなりますけれども、公表文献の知見を活用させていただきながらまとめさせていただいているところがございます。

実際には胃の腫瘍の発生メカニズムを解析したものがあまして、それを評価に用いたところでございます。ただ、結論といたしましては、ヒトへの外挿性は低いといったところでございます。

ここまでが各毒性試験の結果のまとめでございます。

AD I とかAR f Dの簡単な説明になりますけれども、AD Iは2年間の慢性毒性発がん性併合試験の結果を用いて設定されているというところでございます。ただ、複数報の発がん性試験が出されてございまして、2番目と3番目の結果を総合的に評価して、20 ppmの投与群、雄の1.02 mg/kg体重、これに基づいて100で除して0.01 mg/kg体重がAD Iとして設定されているというところでございます。

AR f Dの方は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量49 mg/kg体重に基づいて0.49という値が設定されてございます。

次が3.の公表文献になりますけれども、こちらに示しますデータベースを用いてキーワードで絞り込みが行われたというものでございます。

事前にお送りしたものに誤記等がありまして、見え消しで修正しております。申し訳ございませんでした。文献を絞り込んだ過程の数字は表10に示してございます。

Web of Scienceですと9報が該当する分野にありましたけれども、最終的には4報が適合したという判断でございます。J-STAGEの方ですと、5報が該当する分野にありましたけれども1報が適合したという判断でございます。

表の脚注にもありますけれども、重複がありましたので、結局4報の中で部会決定に基づきながらこれらの文献の評価を検討させていただいて、公表文献1報を先ほど申し上げた腫瘍の総合考察の方に使わせていただくという形としてございます。

先ほど申し上げた4報というのが資料5の方に記載してございまして、こちらにあるものでございます。今回評価に活用したのがこの資料の3番目のものになってございまして、それ以外のものについては、ドシエに収載されていたり、一次資料を確認できなかったり、あとマイクロアレイの結果とかですけれども、直接メカニズムの補足になるような情報ではなかったという理由から評価に用いず、最終的にはこちらの3番目のものを定性的データとして、腫瘍の総合考察に使用しました。

本文に戻りますけれども、●●●より事前に御意見がありまして、それら4報だけではなくて適合しなか

ったとした文献も示した方がよいのではないかと、どの文献を見たのかというのが外からもちゃんと分かるというような形がよろしいのではないかと御意見かなと理解してございまして、そういったこともありまして、今回、4報以外のものについても机上配布資料でお示しさせていただきました。

こちらの机上配布資料は、公表文献の報告書から事務局の方で抜粋してきているものでございまして、報告書自体は公表していますので、ここに記載の情報は外からも見られる形でございます。

今のところ事務局から御提示している案としましては、これらの情報は特に評価書や資料5には載せていないというところになってございます。もし、机上配布資料の文献について、これを実際に検討ということでありましたら、部会としても資料5と同様に公表文献全文の確認が必要というものがございましたら、申請者の方に伝えて全文を準備しますのでお申し付けください。ここまでが毒性のところでございます。

次が、AOELのところでございます。

こちらAOELですけれども、経皮とか吸入経路、特異的な毒性が見られなかったということでございまして、AOELの設定に当たりましては、経口投与による短期毒性試験とか生殖・発生毒性試験の結果に基づいて設定してはどうかといった案でございます。

そのときのブタクロールの無毒性量の最小値はイヌの1年間の試験ということでございまして、その値は5 mg/kg体重/日という値に基づいて設定してはどうかというところでございます。経口吸収率の書き方によって多少異なりますけれども、最初の方にありましたところの修文案ということでありましたら、見え消しで修正している方で書いてはどうかといったところでございます。

いずれにせよ経口吸収率が80%どちらも上回るということになりますので、値としては変わらないですけれども、本文を整えさせていただければと思っております。最終的な結論としましては、5 mg/kg体重/日を100で除して0.05 mg/kg体重/日という値をAOELとして設定してはどうかというところでございます。

次の急性の影響ですが、AAOELですけれども、こちらはウサギを用いた発生毒性試験の49 mg/kg体重、これも吸収率による補正を行わず、100で除して0.49 mg/kg体重という値で設定してはどうかという御提案でございます。

ここまでが値の設定でございまして、それ以降の暴露量の推計、リスク評価につきましては今回、AOEL、AAOELの案が設定されれば次回の審議に向けて準備していきたいと存じます。

事務局からの説明は以上でございます。

○●●● ありがとうございました。

こちら再評価の剂で、いろいろなデータが錯綜してしまてなかなか大変だったですけれども、今のようない形でまとめていただきました。

事務局から頂いたポイントについて確認していきたいと思っておりますけれども、最初は代謝試験の結果から経

口吸収率を決める場所ですね。最初は（１）と（２）の試験の平均を採用してはという話でしたが、●●●からコメントがあって、（１）の方がデータがよかったということで、（１）の試験の結果に基づいて修正した値になっていますけれども、●●●、ここら辺の経緯を少し説明していただけますか。

○●●● ●●●でございます。

事務局から御提案されたものについて、まずどの試験が適切であるかということを考えました。それで事務局からの提案の中ではなかったのですが、総回収率、マスバランスを考えた場合、試験１と試験２で、試験１の方が精度が高いということがまず考えられました。

試験１の中に胆汁排泄試験を実施されていることから、その二つをコンバインドする方が経口吸収率の計算には適しているという考え方です。

ただし、通常の胆汁排泄試験においては、尿、排泄等々も分析しているのですが、この中ではなかったもので、コメントにも書かせていただきましたけれども、このコンバインドした場合に、尿中のパーセントTARが腸循環で再吸収されているという、多少再吸収されているとは思いますが、吸収率が少し高い方に流れている可能性がある。そういうこともありますけれども、それを考慮してもトータルで低用量の10 mg/kg体重で80%を越えているという結論には変わらないだろうということで、そこで試験１の排泄試験に試験１でまた実施された胆汁排泄率を合算する考え方を御提案させていただいた次第でございます。

○●●● ありがとうございます。

ほかの委員の先生方、これに関して御意見、コメント等がありましたら、お願いします。よろしいですか。

それでは、試験１の回収率が高く、胆汁排泄試験もこちらで実施されているので、このデータを主にして、ややオーバーエスティメートになっている可能性はあるけれども、80%は越えていることはいいだろうということで、●●●の御意見を参考にした今の事務局案で採用ということにしたいと思います。

○●●● すみません、●●●です。

今の●●●の御提案を受入れというのに異論はないですが、その場合に15ページに事務局が用意してくださった新しい表ができていますが、表７の値を確認させていただきたいのですが、1,000 mg/kg、高用量の方の、例えばなのですが雄の尿の値が27.4になっていますよね。上にある基の表８からとったのかなと思うのですが、試験１の尿だと27.2だと思うのですが、これは参照先、私が間違っているのですか。それと1,000 mg/kg体重の雌の尿も赤の方では36になっているのですが、表８が参照先で間違っていないとすると、数字が違うようなのですが御確認していただいてもよろしいでしょうか。

○係長 ありがとうございます。ここと比べてということですか。

○●●● 参照先がここでないのだったら、私の誤解です。

○係長 一番正しいという言い方は変なのですが、表３のところからとってくるのが正しいというこ

とでございますので、そこは最後確認しまして、今、赤くなっている表7を一番正しくするということで進めさせていただければと思います。

○●●● それなら数字は、少なくとも尿に関しては合っています。

○●●● そうですね。尿は大丈夫ですね。

○係長 申し訳ございませんでした。評価書案の修正を反映していく過程でも再度、確認いたします。

○●●● ほかはよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、再確認して進めてください。

これで経口吸収率はよくて、文献について今回はラットで発がん性が認められたということで、それに関する文献が抽出されて、1件は評価書に使ったということです。これでAOELを決めるとか、そういう話ではないのですが、発がんのメカニズムが、参照された文献から考えるに、ヒトへの外挿性に関して、どのように判断できるかということかと思います。これに関して、前の剤と同じようにデータベースがどれで、どれだけの文献が残ってという表はこの評価書の中に入るわけですが、採用された文献も入るわけですね。

適合されないとした文献はどうなのだろうということで、●●●から御意見があって、机上配布資料として入れてあるというのが今の形なのですが、ということはこれらは評価書自体には含めないということですね。

○係長 評価書自体にも入りません。適合しなかった文献については、全文は先生方にお送りしていないですけれども、もし資料5に示したものと同じように、全文まで農薬使用者安全評価部会の方で御確認していただいてということであれば、事務局の方にお申し付けいただければ、申請者の方に文献を依頼するといった形かなと思っているところでございます。

○●●● ということで、こういう途中で不適合とされた文献、ここら辺をどういうふうに扱うかということで、まず●●●、御説明していただけますか。

○●●● この文献の公表文献の収集方針については、今、明確に整理され直して、それでこれまで検討した剤でもフローチャートに準じるような絞り込み過程が示されるようになってきたかなと理解しています。

それで、今回、この四つについては具体的に示されて、資料5ですか、いいのですが、結局今後、資料5、こういうところにも入ってこないような文献の扱いについて、その過程がどういう形で透明性を担保したらいいのかというふう考えたときに、事前の御説明を頂いた時点ではこの資料5までの中身は必要ないけれども、論文のタイトルとかジャーナルの巻、号ぐらいの情報は引っ張っただけの話だと思いますので、それはどこかにたどれるようにしておいてもいいのではないかとこのように申し上げたつもりでした。

なので、そのときに私の理解では、この評価書そのものかどうかは別として、どこかに採用しなかったものが見られる形になるというふうな理解をそのときはしたのですけれども、今の表現を見ますと、机上配布資料という書き方なので、この場でしか見られないようなふうにも受け取れるような気がしたものですから、そこについてどういう扱いかをもう少し御説明していただきたいなと思います。以上です。

○●●● その辺、事務局から御説明を頂きたいと思います。

○係長 御意見を頂きまして、検討させていただいたところでございます。資料5となりますと、部会の資料となりますので、こういった形となる。適合性なしも適合性ありもすべての情報を1つの資料に記載する方法もある一方、剤によっては適合性なしのものが多く、その中の少数が適合性ありとなった場合に、一つの資料でまとめるのがどうなのかというところがありまして、色分けをする形にはなってしまうのですけれども、全文をお送りして議論したものを資料5でお示ししつつ、そういった議論をしなかったものはこういった形に、机上配布という形にはなりますけれども、先生方に見ていただいて、その中で全文を確認した方が良いものについては、資料5に追加していくという形ではどうかという御提案でございます。

○●●● どこかのウェブサイトなどで、どういう文献が上がってきたとか、そういうようなことは別に資料として見られるのですか。

○係長 もちろんこちらにありますように、公表文献の報告書でございますので、資料60とか61とか、後ろの方になってしまうのですけれども、評価資料一覧の方には公表しているウェブサイト等を載せてはいるので、これの中身を抜粋してきて事務局で並べ直しているだけになりますので、見ることはできるのかなというところでございます。

実際に、この備考と書いてあるところに示している5-31とか、そういった番号が公表文献の報告書にある文献番号ですので、情報はたどれる形となっていると思っていますところでは。

○●●● そうすると、これは評価資料に実際にくっついていくわけですね。この資料番号をたどっていったら、その60とか61になると、ブタクロールの公表文献報告書というのがPDFで確認できると。だから、この評価書がオープンになれば、一般の人がどなたでも見られるということになるわけですね。

○係長 見られる形となっています。今回はこちらの分野だけということなので、事務局の方で報告書の内容を抜粋してこちらに示したというところでございます。ですので、報告書に必要な情報は載っているということになります。

○●●● 御説明、ありがとうございました。よく分かりました。

要するに、この資料60、61もこれはオープンになるものということですね。

○係長 そうですね。こちらに記載のとおりPDFのURLが載っていて、実際にクリックすれば農林水産省のホームページに飛んでいけます。このような形で整理を試みたところでございます。

○●●● 色分けするのは全然異論がないので、こうやってどなたでもたどれるという、そこだけが私が申し上げたかったポイントですので対応していただいて、もう既にされているということが分かりました。結構です。ありがとうございます。

○●●● ありがとうございます。

そうすると、この報告書の中では、実際に議論した論文を載せて、適合ありとしたものを載せて、それ以外のものに関してはどれぐらいが上がってきたかというのは表の形として出ているし、具体的に見たければリンクがあるということになるので、ここで適なしの文献が資料の大半を占めるような形になってしまうと、非常に格好が悪いので、現段階ではこういった形でいいと思うのですが、今後もこれで大丈夫ですか。

○係長 これで作らせていただきつつ、不都合等がありましたら、また先生方と御相談しながらこういった形でお示ししながら透明性のある形がよろしいのかというのをまた御意見を頂きながらまとめていければと思っております。

○●●● それでは、評価書には拾った文献を入れていただいて、ほかはこういう形で必要に応じて事務局の方から剤の検討のときに提示していただくという形でよろしいでしょうか。

特に御異論ありますか。

よろしいですか。

ということで、ではこれはこちらで大丈夫ということです。

あとはAOELの記載は先ほどの経口吸収率の記載と関連するので、そこがオーケーであれば大丈夫ということですね。

というので、それで大体我々のコメントと事務局の対応の方は集約できたと思いますが、ここままでブタクロールに関して、御発言したい方はいらっしゃいますか。よろしいですか。

ありがとうございました。

では、先ほどの表は確認していただいて、御意見をきちんとした形で反映していただくということにしたいと思います。

○●●● 先ほどの数字は大丈夫そうでした。

○●●● 私も見ましたが、大丈夫そうですね。

○●●● 吸収率の説明が脚注にあって、ちゃんと読めば合計が出るのですが、経口吸収率の合算も含めない値が重複するために、含めない値が表には残っているので、15ページですけど、そこが最初は分かりにくいかないかと思いましたが、重複する部分を除いてとか何か脚注に一言加えていただくにより分かりやすくなるかなと思いました。

それ以外の数値は全て表3とか表4とかで合っていましたので、失礼いたしました。

○●●● 記載をどうするか、それはまた事務局で検討していただくということをお願いしたいと思います。

先ほどと同じで、AOEL、AAOELについては、これでいいということになれば、申請者に対して暴露量の推計の計算シートについて本日の毒性指標の審議を踏まえて、確認の上、提出を求めるという流れでいきたいと思います。

では、事務局の方で御対応をお願いいたします。

○係長 承知いたしました。本日の御審議に基づきまして、評価書を整えまして次回に向けて準備を進めてまいりたいと思います。よろしくお願いいたします。

○●●● それでは、本日、御用意した議事は以上となります。

ほかに何かございますでしょうか、委員の先生方、よろしいですか。

それでは、進行を事務局の方にお返ししたいと思います。

○農薬対策室長 では、今回の議事要旨及び議事録につきましては、事務局で案を作成の後、委員の皆様に御確認させていただきまして公開とさせていただきます。

また、次回の農薬使用者安全評価部会につきましては、現在準備させていただいているところでございます。準備ができましたら委員の皆様には後日連絡させていただきます。

以上をもちまして、本日の農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

14時45分 閉会