

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

(第14回)

議事(2)、(3)及び(4)

農林水産省 消費・安全局

農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会

(第14回) (非公開)

令和6年4月25日(木)

14:00～15:50

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

(2) 農薬取締法(昭和23年法律第82号)第3条第1項の農薬の登録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(キノフメリン)

(3) 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(イソチアニル及びチフルザミド)

(4) その他

3 閉 会

○●●● それでは、ここから非公開になりまして、個別の農薬についての審議に移ります。

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いただきました利益相反の規定に基づいて、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キノフメリン、イソチアニル及びチフルザミドについて、委員の皆様から利益相反に関して特段の申し出はありませんでしたので、御報告いたします。

○●●● それでは、二つ目の議題、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、キノフメリンの審議に入ります。

事務局より資料5の説明を、よろしくお願いします。

○農薬審査官 では、資料5の方をよろしくお願いします。こちらはキノフメリンについてでございます。

それでは、3ページ目をお願いいたします。

こちらのキノフメリンについては、三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社より申請いただいている新規化合物でございます。

4ページに有効成分の物理的・化学的性状を載せておりますけれども、水には比較的溶けにくい物質となっております。

6ページに申請に関わる情報を示しております。

令和4年12月に申請を受け付けておりまして、現在、諸外国での登録はございません。

こちら、●●●より、他国の登録状況、最新の状況を教えてほしいということで御質問いただいております。

事務局より申請者に確認しましたところ、現在、日本でのみ申請されているということで、海外での評価結果はないということでございます。一応最新の情報確認できましたので、諸外国での登録はないと、この日付のところは修文してはどうかと考えております。

また、作用機構のところですが、こちら、殺菌剤ですので、FRAC分類になります。こちらは誤字でございました。大変失礼いたしました。

こちら、申請いただいている剤、3剤ございまして、まず、キノフメリン20%水和剤でアイーナ20フロアブル、それから、8ページに移っていただきまして、水稻用の専用剤でキノフメリン5%水和剤、アイーナ5フロアブル、それから、芝用の専用剤でキノフメリン20%水和剤のリメリナフロアブル、この3剤につい

て申請を頂いていております。

9ページから、安全性に関わる試験の概要を示しております。

こちら、令和6年1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。

9ページから動物代謝をお示しておりますけれども、経口吸収率につきましては10ページから示しております。尿虫及び糞中排泄試験と、それから胆汁中の排泄試験がございます。

結果は11ページに、反復経口投与後の尿及び糞中排泄率ということで、表3に示しております。

それと、胆汁中排泄試験の結果としては、12ページに表4としてお示ししております。こちら、胆汁中排泄試験の結果ですけれども、低用量投与群で84.3～92.1%、高用量投与群で78.2～88.4%と推定されております。

次に、13ページを御覧ください。13ページからは毒性試験の結果概要をお示しております。

各種試験の結果概要につきましては表5として14ページからお示ししていますが、13ページの方で全体の概要ということで示しておりまして、下線引いている部分について、【事務局より】ということで、記載について御相談しているところでございます。

事前に御意見頂戴しておりまして、●●●より、こちら、一貫した線形性はなかったというのはどういう意味でしょうかということで御質問いただいております。こちらなんですけれども、投与量の増加とともに血漿中濃度も増加をしているんですけれども、こちらは用量比を上回って増加している場合、それから用量比を下回って増加している場合など、一貫した線形を示さなかったことを示したものでございます。反復経口投与毒性試験で血漿中濃度をいろいろと分析してはいるんですけれども、例えばマウスとかイヌだったり、雌雄ですとか、キノフメリン本体若しくは代謝物といったもので、それぞれで確かに投与量が多くなるほど増加はするものの、一貫したものではなく、やや多くなっていったって、濃度が高いほど増加の仕方が減衰してくるものもあれば、急激に濃度が上がるようなものもあったりというところを示した文言となっております。

また、●●●より、こちら記載することは問題ないのですけれども、より詳細に知りたい人は詳細をたどれるようになっていると良いのではないかとということで、御意見頂戴しております。こちら、詳細ですけれども、食安委の評価書になりますがURLを本評価書の資料一覧の方に記載しておりますので、そちらから詳細の方はたどることはできるかと考えております。

また、●●●より、ラットの代謝試験の方もそうですが、動態で性差があるというのが、そのメカニズムは何かしら調べられているのでしょうかということで、御質問いただいております。また、これはラットで動態に性差があっても、AOELやAAOELを決めるのに影響はないということなのではないかということで、御意見を頂いております。

こちらのラットの動態の性差についてですけれども、メカニズム試験としては実施されておられません。代

謝試験の低濃度区で、雌で尿中への排泄が多い、比率がちょっと多いというところはあるんですけども、食品安全委員会における毒性評価において論点とはなっておりませんでした。申請者の方で、90日反復経口投与試験においてTK解析を行っておりまして、雌の1,000ppm以上の投与区で、代謝物が被験物質の投与量に比べまして線形を超えて増加しているというような結果がございまして、そういった一定の濃度、1,000ppm程度の濃度以上で代謝経路の飽和の変換点があるのではないかと推定はしております。ただ、こちら、性差の理由については不明でございます。

事務局といたしましては、このラットの反復経口投与毒性試験で認められた毒性所見の内容に、やはり若干の性差はあると見ておりますけれども、ただ、主な影響として、腎臓及び肝臓への影響が主体となっていること、それから、体重増加抑制ですとか甲状腺ろ胞上皮細胞肥大などが共通して認められておりまして、いずれの試験においてもNOAELは雌雄で同等でございました。そういったことから、AOEL、AAOELの評価には影響はないのではないかと考えております。

また、代謝試験におきましても、主な排泄経路というのは尿が多いのか、胆汁の方が比率が高いのかといった性差はあるんですけども、経口吸収率という全体として見れば、いずれも80%以上でございまして、AOEL、AAOELの評価に影響はないのではないかと考えております。

では、続きまして、表5の御説明をさせていただきます。14ページから表5ということで示しておりますけれども、15ページを御覧ください。

こちらの表5の記載について、●●●よりコメントいただいております、記載について分かりづらい点があるので検討してほしいということで、御意見、三つほど頂いております。

まず、投与量が、ppmとmg/kg体重/日というのがいろいろと併記されていて、NOAEL及びLOAELはmg/kg体重/日、所見の欄になりますと、ppm表記となっていて、どのppm投与群がどのmg/kg体重/日の数字と対応しているのかが、そもそも分かりづらいというところがございます。

それから、ppmが混餌濃度でmg/kg体重/日が摂取量の実測値となるということが、そもそも分かりにくいのではないかと御意見。

それと、一部の試験で500/1000などの表記がございまして、こちらはこういった意味なのかがちょっと分かりづらいという御指摘いただいております。

こちらの、まず御意見の一つ目として、所見の欄と、それから投与量の欄とか、ppmとmg/kg体重/日というのがいろいろと入り乱れて書かれていて、すごく分かりづらいというところ、御意見いただいております。こちらの記載方法について検討してみましたが、繁殖毒性試験などは複数のmg/kg体重/日の値が出てきてしまって、ppmの横に併記してはどうかと考えてみましたが、更に見づらくなってしまうところもございまして、評価書の見やすさについては今後の課題として、全体的にそうなんですけれども、もう少し見やすい様式な

どないか今後も検討していきたいと思っております。ですので、今回は今までどおりのような形式となっております。

次に、二つ目なんですけれども、ppmとmg/kg体重/日の関係性といったところがやはり分かりづらいということで、いきなりppmが出てきてしまうのも反省点かと考えておりまして、こちら、15ページの下の方なんですけれども、表5の反復経口投与などは、タイトル行として一番上のところに入ってくるんですけれども、この投与量のところに注釈を付けるようにしてはどうかというふうに考えております。混餌投与試験については混餌濃度がppmとして出てきますけれども、これと投与量というのは平均検体摂取量ということで、摂餌量と試験動物の体重から算出される値ということで、そういった関係性を簡単に記載して、毎回この動物試験の概要を示す表のところに必ず注釈として付けるようにしておいてはどうかと考えております。こちら、内容について御確認いただければと思います。

次に、17ページの90日間反復経口投与毒性のイヌの試験なんですけれども、こちら、御指摘いただいていたとおり投与量に、最高投与量のところでスラッシュが間に入るような、こういった表記は一体何を示しているのかがとても分かりづらいということで、途中で投与量を変えたというような意味合いでございまして、こちらについては記載不足でございまして、注釈を追記してございます。こちら、最初は250mg/kg体重となる用量で開始していますが、摂餌量などが著しく減少したりというようなことで、一時的に検体投与を中止いたしまして、濃度を140mg/kg体重/日になるように変更して、また再開しているというような試験になっております。最終的に、再び摂餌量及び体重減少が観察されたことから、この最高投与群については、投与10週で投与は中止いたしまして、剖検されております。ですので、所見の欄は70mg/kg体重/日というのが最高の濃度という形になります。

次に、20ページのラットの反復経口投与発がん併合試験のところなんですけれども、こちらの最高投与量のところ、こちらが「500/750/1000」というふうに、非常に分かりづらいような内容になっておりまして、こういった意味合いかと申しますと、こちらの試験、体重当たりの被験物質摂取量を一定にするために、ラットの成長、体重の増加に合わせて、投与量を500ppmから750ppm、1,000ppmというふうに増量している試験になっております。珍しい増量の設定の仕方をしている試験でございまして、こういった濃度設定は適切だったのかということで食品安全委員会でも一度議論になっておりまして、申請者からこういった投与量の設定の仕方について考えを改めて聞いたり、考察をさせたりといったことをしております。もともと90日間反復経口投与毒性試験の結果などを基に設定していますが、体重増加抑制などの影響も出るので徐々に上げていったというようなことでございまして、珍しい濃度設定ですので、こういった試験は大丈夫なのかということで食品安全委員会の方でも少し議論になったような設定方法でございました。こちらは注釈の方に追加するというような形で修正しております。

次に、22ページを御覧ください。

21ページから22ページにかけまして生殖・発生毒性についてお示ししておりますが、こちら、二世代繁殖毒性試験などで、抗アンドロゲン作用、環境ホルモンのような毒性所見があるようだけれども、作業者安全という点では問題ないと思いますけれども、食品安全委員会では話題になっていないでしょうかということ、御意見いただいております。

食品安全委員会の議事録を確認したところ、精巣及び精嚢の絶対重量の減少、それから卵巣の絶対重量減少が認められておりますことから、これは体重増加抑制によるものではなく、こういった臓器の重量の増減というのはやはりホルモンなどの影響によるものというようなことがありますので、そういった可能性あるのではないかとということで議論になっている点でございます。やはり性腺刺激ホルモンですとかステロイドの影響などの可能性があるのではないかとということで、詳しく議論されている点でございましたけれども、ただ、ホルモンの影響の可能性はあるけれども、この試験の結果からだけではなかなか判断ができないとされております。これが、ホルモンの代謝が進んで作用がしなくなるというような間接的な影響による可能性もあるし、どういった作用点によって影響が出たのかが不明と評価されております。ただ、本剤のAOELの設定の際は、繁殖毒性でのNOAELよりもより低い一般毒性の方のNOAELを根拠とすることで、より安全側の御提案としております。

次に、24ページを御覧ください。

食品安全委員会における健康影響評価でADIの設定がされており、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験のNOAELを用いてADI設定されております。こちら、0.03mg/kg体重/日がADIとなります。

また、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、こちら、25ページでございますけれども、ウサギを用いた発生毒性試験のNOAELを用いまして、0.3mg/kg体重として設定されております。

ただいままで御説明した表5の中で、一部毒性試験の名称について慢性と反復経口投与が混在しておりましたので、こちら、反復経口投与の方に文言は統一しております。

●●●より、急性神経毒性試験について御意見いただいております、行動を見ると神経系の影響があるのではないかとということで、23ページ、急性神経毒性試験ございますけれどもいろいろな所見が出ておりまして、AAOELの設定については慎重に評価した方がよいのではないかとということで、御意見いただいております。

こちら、食品安全委員会の議事録を確認したんですけれども、急性神経毒性試験においては自発運動低下ですとか運動協調性失調などが認められておりまして、そういったことについては一般状態の悪化に伴う変化というふうに判断されております。また、反復経口投与神経毒性試験については、神経行動学的検査及び神経病理学組織学的検査において毒性影響は認められず、神経毒性とは判断されております。

急性神経毒性の試験成績の方も確認してみましたが、神経病理組織学的検査において被験物質投与に関連した影響は認められておりませんでした。

こういったことから、他に肝臓ですとか、摂餌量の減少ですとか一般症状などが出ているようなものでございますので、そういった影響が所見としていろいろと見られたのではないかとこのところでございます。

26ページに移っていただきまして、農薬使用者暴露許容量（AOEL）についてでございます。

こちら、急性毒性試験の結果及び28日間反復経皮投与毒性試験の結果において、経皮又は吸入経路特異的な毒性は見られなかったこと、また、農薬としての使用方法から、本剤の農薬使用者暴露許容量の設定に当たっては、経口投与による短期毒性試験及び生殖・発生毒性試験の結果に基づきAOELを設定することとして、今回御提案をしております。

今回、各試験で得られた無毒性量についてですが、対象となる試験は27ページからの表7に示しております。このうち、最小値はイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の3mg/kg体重/日でございました。また、最小の毒性量に近い投与量における動物代謝試験の経口吸収率ですが、こちらは胆汁中排泄試験の低濃度、5mg/kg体重投与群の84.3～92.1%でございまして、経口吸収率による補正は必要ないと判断いたしました。

以上の結果から、AOELの設定に当たりましては、イヌのNOAELの3mg/kg体重/日を安全件数100で除した0.03mg/kg体重/日をAOELの案として御提示しております。

AAOELにつきましては29ページを御覧ください。

こちら、本剤の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、表8に対象となる試験をお示ししております。このうち、最小値はウサギを用いた発生毒性試験の30mg/kg体重であり、得られた毒性試験を検討した結果、これを根拠といたしまして、安全係数100で除した0.3mg/kg体重をAAOELとして御提案しております。

続きまして、30ページからは暴露量の推計でございます。

本剤、20%水和剤を用いました経皮吸収試験が提出されておまして、製剤それから2,000倍希釈液及び4,000倍希釈液を用いた経皮吸収試験が提出されております。

その概要については31ページの表9に示しております。経皮吸収試験の結果については、こちら、お示しているとおりでございます。

32ページに移っていただきまして、こういった試験の結果から、キノフメリン製剤の経皮吸収率は、製剤は0.54%、2,000倍希釈液は14%、4,000倍希釈液は17%を経皮吸収率として推定しております。この値を暴露評価に用いております。

今回、圃場における農薬使用者暴露試験は実施されておられません。

暴露量の推計についてですけれども、申請された製剤について、Iの5の適用病害虫の範囲で示しました

使用方法に従って使用した場合の暴露量予測式により推計しております。推計する場合のパラメータとして用いました経皮吸収率は、表10～11に示してございます。

20%水和剤については、いずれも提出されている経皮吸収試験で得られました経皮吸収率を用いて暴露計算をしております。

キノフメリン5%水和剤につきましては、デフォルト値の製剤は10%、希釈液は50%の値を用いまして計算をしております。

こちら、計算した結果につきましては、34ページ以降、表12～14に示しております。いずれも申請されております防護装備を着けるなどすれば、推計暴露量はAOEL及びAAOELを下回っております。

キノフメリンにつきましては、御説明は以上でございます。

○●●● ありがとうございました。

これも途中で出てきた説明のときのコメント等に対しても御回答を示していただいたところですけれども、委員の皆様、何か御質問、コメント等ございますでしょうか。

○●●● ●●●ですけれども、いいでしょうか。

○●●● はい。

○●●●

22ページのところで、私の質問のところで、念のためにというか、ちょっと補足をさせてください。この「作業安全という点では問題ないと思うが」というところなのですけれども、これは私、この事務局のところに書かれているとおり、エンドポイントとして何がAOELのポイント・オブ・ディパーチャーになったかという、そういう観点で見たときに、この生殖・発生毒性試験で影響が出た用量が最高用量のところだけだということで、それより下のところで別の毒性が出ているという意味ですので、用量という点で、リスク管理という点では問題ないという意味ですので、ここの文言を変えていただく必要はないかもしれませんが、念のために補足をさせていただきました。

以上でございます。

○農薬審査官 ありがとうございました。

○●●● ありがとうございました。

他はよろしいでしょうか。

記載については注釈を付けた対応になっていますが、●●●、これでよろしいですかね。

○●●● はい。対応ありがとうございました。

もう、これ、どうやっても込み入った形になってしまうので、注釈を中心に対応していただければと思います。今日あと2剤ありますけれども、こちらの評価書についても同様の対応をお願いできればと思います。

以上です。

○●●● 私も、いろんな他の評価書で、時々入り混じって困ったと思ったことがありました。ただ、いつの間にか換算されているので、それでいいのかなと思ったんですけども、こうしていただくと非常にはっきりしますよね。ありがとうございました。

他に何かございますか。

よろしいですか。

それでは、ないようでしたら、こちらは特に修正はないですかね。

修正は説明の時点で反映されているので、それでは、事務局で所定の手続きという形になりますかね。

○農薬審査官 はい。

○●●● 何かございますでしょうか、事務局から。

○農薬対策室長 ありがとうございます。

それでは、このキノフメリンの農薬使用者への影響評価につきましては、今後パブリックコメントの手続きを進めまして、また、その結果につきましてはこちらで御報告をさせていただきます。

○●●● ありがとうございました。

それでは、議事3、ここからは再評価2剤になります。

再評価に関わる、先ほどの農薬使用者への影響評価に関する事項なんですが、最初の剤、イソチアニルの審議に入ります。

では、資料6の説明をよろしくをお願いします。

○農薬審査官 では、イソチアニルについて、資料6の共有をお願いします。

イソチアニルについてでございます。

まず、3ページを御覧ください。

イソチアニルについては、住友化学株式会社より再評価の申請を受けております。

4ページに物理的・化学的性状を示しておりまして、水へは比較的溶けにくいような有効成分となっております。

5ページに申請に係る情報を示してございますけれども、現在、中国、韓国、それからオーストラリアなどで登録されております。

作用機作はお示ししているとおりでございます。

本剤の適用病害虫雑草等の範囲についてですが、このイソチアニルを含みます製剤が54製剤ございまして、かなりボリュームが多くなっておりますので、資料6の別添として示しております。

本剤につきましては、水稻の殺菌剤、水稻に発生するいもち病などに効果のある殺菌剤として広く利用さ

れております。主に育苗箱などに用いる粒剤として、他の有効成分などと合わせた混合剤として製品化されておりまして、広く使われている剤でございます。

安全性に係る試験の概要については資料6本体の方に戻っていただいて8ページからお示ししております。

イソチアニルにつきましては、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。こちら、再評価剤ということで、古い試験成績などもございますが、評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づいて実施されているような試験も確認されておりますが、本剤の代謝・毒性プロファイルを適切に把握できていることから、評価は可能と判断されております。

動物代謝については8ページからお示ししております。

経口吸収率につきましては10ページにお示ししております。

こちら、胆汁排泄試験が実施されているんですけれども、標識体の違いによって若干の差があるということについて御意見を頂いております。

まず、●●●より、この経口吸収率については、前例だと試験に相当の信頼性があれば算術平均を使っていたと思うので、過去の事例を確認してはどうかということで御意見いただいております。

また、●●●より事前に頂いております御意見は、こちら、標識する場所が異なることから、異なる試験データですので、吸収率は平均すべきではないのではないかということで御意見いただいております。

過去、本部会で評価していただいております剤について、どういった判断していたかということを確認しております。基本的な内容としては、胆汁排泄試験の結果を重要視するですとか、テストガイドラインに準拠してちゃんとGLPで試験されているものがまず優先というようなこと、方針として示されてきているところでございますけれども、11ページで、今回に似たような事例としては、あまり参考にできるところなかったのですけれども、1ブタクロール、前回第13回のときに御審議いただいた際には、複数のGLP試験などがある場合、どの試験の値を採用した方が良いかということで、この際に●●●より、総回収率を基に、きちんと全体的な回収率が取れている方の試験の方を採用した方がいいのではないかということで御意見いただいて、判断しております。ブタクロールの際は、他にもいろいろな試験が出ていたり、尿及び糞中の排泄試験と、胆汁のみ分析した試験があったりと、いろいろと複雑な解がございまして、この時はいろいろな数字を比較しながらエキスパートジャッジしていただいて、これとこれを足し上げましょうというようなことで御判断いただいた経緯がございました。

また、その他、供試動物の性別及び標識体により経口吸収率に顕著な違いがない場合は異なる標識体を用いた経口吸収率を算術平均してもよいということで、前例としてはジクロロメゾチアズですとかメフェントリフルコナゾールがございます。

ただ、ジクロロメゾチアズについては標識体による顕著な差というのはなく、全て合わせて3.1~3.6%ぐ

らいでしたので、こちら、ほぼ差はないということで、算術平均をしております。

メフェントリフルコナゾールにつきましては、標識体による顕著な差はなく性差もなかったことから算術平均しておりますが、この際、標識体の一部、雄の方で80%を下回っているが、残りの雌ですとか他の標識では80%超えており、悩ましい点がございました。ただ、メフェントリフルコナゾールにつきましては、別にバイオアベイラビリティも計算しております、そちらは80%以上ということで、80%以上であっても問題ないということで算術平均をし、81.6%を経口吸収率とした事例がございました。

他に、確認した中で、第2回のときにアフィドピロペンについて評価していただいた際には、算術平均をしたことはあったんですけども、その場合も、そもそも算術平均をするに当たってなんですけれども、片方の標識体の方が、試験動物で一部で異常な値が見られて、値としておかしいところがあったので、そちらの方は採用しないと判断したというような事例もございます。今回のように差があるか否か、どういう判断していいのか、判断しかねているところがございます、総回収率ということを考えますと、10ページに表2でお示ししているんですけども、フェニル環標識体の方が総回収率としては90%以上取れておりますので、こちらの値を採用というふうに考えますと80%を超えるというような判断にもなりますし、傾向としては同等であり、より安全側に立って考えるのであれば、イソチアニル基の値も一緒に合わせて算術平均してもいいのかと考えておまして、事務局としても判断に迷っているところでございます。ただ、本剤の主な排泄経路というのが胆汁でございまして、雌雄でも性差もないので、両標識体の吸収率を算術平均した値を用いてはどうかと考えております。

続きまして、毒性試験の結果概要についてでございますけれども、イソチアニルにつきましては、投与による影響は主に胃ですとか肝臓、腎臓に認められております。

11ページから表3として試験の概要をお示ししております。こちらについて、メカニズム試験、胃に影響が出ているというような、ちょっと特徴的なところもございまして、16ページのとおりメカニズム試験なども提出されております。

本剤については、特徴的なところは、14ページに戻りますけれども、発がん性試験においてNOAELが取れていないというようなところもございましたけれども、発がん性は認められなかったこと、投与濃度が、設定濃度がそもそも高かったというようなところもあってNOAELが取れなかったのではないかと。ただ、他の長期試験で、より低い濃度でNOAELが取れておりますので、こちらはADI等の評価は可能ということで判断されております。

18ページの方に食品安全委員会のADI、ARfDの設定の結果をお示ししております。

本剤は、ラットを用いた1年間慢性毒性試験のNOAELを用いましてADIを設定されております。

また、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、ARfDは設定す

る必要はないと判断されております。

公表文献について、机上配付資料の1としてお示ししておりますけれども、ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された公表文献9本のうち、評価の目的と適合するものはないと判断しております。こちら、全文に基づく適合性評価の結果、適合性なしとなった文献について一覧をお示ししております。一覧はホームページなどで公開しているところですが、その中からヒトについて該当するものがこちらになります。ただ、内容をよく確認したところ、薬効試験であったり総説であって二次情報で、評価に用いることができるような一次情報までは載っていないようなものだったということで、評価に利用可能なものはないと判断しております。

続きまして20ページ、資料6に戻っていただきまして、20ページ目に農薬使用者暴露許容量（AOEL）についてお示ししております。

こちら、急性毒性試験の結果から、経皮又は吸入経路特異的な毒性は見られなかったこと、また、農薬としての使用方法から、AOELの設定に当たっては、経口投与による短期毒性試験及び生殖・発生毒性試験の結果に基づき設定するという御提案をしております。

対象となる試験につきましては21ページの表5に一覧として示しております。この中で得られましたイソチアニルの無毒性量のうち、最小値はラットを用いた二世世代繁殖毒性試験の親動物のNOAELである無毒性量3.35mg/kg体重/日でございました。また、ラットを用いた胆汁中排泄試験の結果から、AOELの設定に当たっては、算術平均の結果得られた78.7%という経口吸収率を用いまして、補正の必要があると判断しております。

以上の結果から、ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験の結果から、3.35mg/kg体重/日を経口吸収率78.7%で補正し、安全係数100で除した0.026mg/kg体重/日をAOELとして御提案しております。

AAOELにつきましては22ページに記載しておりますけれども、本剤について、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、AAOELは設定する必要があると判断しております。

イソチアニルにつきましては、ここまで御審議いただきまして、暴露量の推計につきましては次回以降に御審議いただければと考えております。

イソチアニルにつきましては以上でございます。

○●●● ありがとうございました。

ただいまの説明について、何かコメント、質問等ございますでしょうか。

よろしいですか。

今、二つの標識体で違うところだけれども、結局、事務局案の算術平均を取れば補正が要る形になるんで

すよね。

○農薬審査官 そうですね。

○●●● 吸収率を基にして、こちらのフェニル環のラベルでいくと、補正が要らなくなるんですよね。

○農薬審査官 そうですね、はい。

○●●● ということで、ある程度、安全寄りに取ると事務局案になって、そうしなくても大きな違いはないから、これでいいんじゃないかなということ御判断されたようですけども、いかがでしょうか。よろしいですかね。

○●●● 先生、●●●でございます。

○●●● お願いします。

○●●● 今の事務局と●●●の補足で基本同意です。

○●●● ありがとうございます。

○●●● ただ、これ、ラベル体が違ってデータがちょっとだけ異なるというのは、あまり今まで気にしたことなかったんですけども、安全側を取るんだったら別に算術平均しなくても、フェニル環だけで、こっち側をより安全に取りましたというロジックの方が、わざと割らなくてもいいのかなと思ったのは説明を聞いてて感じました。結論は一緒だと思うからというのが感想というか、同意なんですけれどもと思いました。

以上です。

○農薬審査官 そうですね、安全側にとって小さい方を取るのか、平均をするのかという、その境目にあるようなデータですとなかなか悩ましくてですね。今後のことも考えますと、こういった悩ましいような案件が出てきた場合に、算術平均すると80%を超えるけれども、やらないと、小さい方を取ると経口吸収率は補正することになるというので、80%にするのか100%なのかという、差が出てきてしまったりというところがございますので、考え方としてはある程度はつきりさせておかなければいけないなと考えておりまして。小さい方を取るというのもなかなか悩ましいなというところがありまして、判断はつかないところでございまして。そもそも、●●●のおっしゃったように、単純に算術平均というのをしているのかなというような御意見もごもっともだなと思っております。本当に同程度で、あまり気にする必要もないぐらいのぶれ具合であれば、平均してしまっていたんですけども、こういった境目のときはちょっと悩ましいところがございます。

○●●● すみません、●●●ですが、私もちょっとコメントをさせていただいたので。

安全側に振るという考え方は、この本部会の目的にも合いますし、良いことだと思います。

ただ、評価に当たって、提示されているデータの信頼性というのが当然評価の前に考えるべきことということで、今回いろいろまとめて過去の事例を頂いたわけですけども、それを考えたときにも明らかなよう

に、信頼性をきちんと評価した上で、●●●おっしゃるとおり、ラベリングが違うから、サイエンティフィックかどうか、算術平均という手法がですね。非常に悩ましいところではございますけれども、今回のように特に大きな信頼性の差異はなさそうである経路から考えても、同等と考えてもいい——胆汁のところですよ——という考え方で、算術平均を取るということもあるのかな。

今後、個別の案件としてエキスパートジャッジで決めるということは、安全性を確保するという意味で大切だと思うのですが、今回のように安全性に悪影響を大きく及ぼすということではないのであれば、信頼性が同等のデータをあえてネグレクトするということは避けるというのも、公共性という意味では、公平性というんですか、考え方としてあり得るのかと思った次第です。

以上です。

○●●● ありがとうございます。

そうですね。一つは高い方が回収率は高かったということがあるから。でも、じゃあ、このデータだけでいくかという、低いのもあって困ったんですよね。

○農薬審査官 そうですね。

○●●● これ、代謝経路からして、この二つのラベル体が違うところに行くようなことってありますか。

○農薬審査官 ●●●。

○●●● ●●●、どうぞ。

○●●● ありがとうございます。

まさしく●●●おっしゃったとおりで、一番最初に考えたのは、ラベル位置の違いでこのような差が出るのかなというふうに思って、代謝物を探してみたんですけども、早めにこのイソチアゾール環とフェニル環が離れているという、48時間のデータですので、御覧いただけますように、尿も胆汁もほぼ同じような値を示しているということで、●●●がおっしゃったように、ほぼ同質のデータというふうに解釈していいのではないかなと思いました。

そういう点で、どちらを取るかということは余り考えずに、同質であれば算術平均していい。どちらも低用量で実施されていますので、素直に算術平均していいのではないかというのが私のコメントでございます。

○●●● そうですね。何かこの代謝の経路で、どっちともラベルしたのが同じ動態を示すなら、それは、nが増えたというふうに解釈すれば、算術平均でもいけるような感じだと思うんですね。

それで、片方の値がすごく小さくなっていたりすると本当に大丈夫かなというんだけど、この程度の違いというのはある程度は出てくると思いますね。

ただし、実務的に補正をする80を挟むというか、そこに近いところなので、また悩むところがあるようですね。

○農薬審査官 はい。

○●●● それでは、データが同等性のものだということで、事務局案でいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○農薬審査官 ありがとうございます。

○●●● 他に、この剤についてコメントございますか。

●●●、お願いします。

○●●● 大変マイナーな質問なんですけれども、単なる言葉の問題なんですけど、5ページのところに、これ、4番目のところの見出しが「作用機作」ってなっていますよね。作用機作だったり作用機構だったり作用機序だったり、もし、何かこの使い分けって、これ意味、定義が違うんでしょうか。すみません、教えてください。

○農薬審査官 いえ、こちらは特に意識して使っているものではございません。事務局で文言の統一ができていなかっただけかと思いますので、こちらは修正しておきます。失礼いたしました。

○●●● ありがとうございました。以上です。

○●●● では、それはよろしくお願いします。

○農薬審査官 はい。

○●●● あと、今回、机上配付資料という形で、適合性なしという文献を一応リストとして挙げまして、判断理由として、議事録の要旨であったり、薬効試験で毒性とかを論じるものじゃないというようなことで、全て不適だろうという判断になっておりますけれども、何かこれに関して特にコメント、これはやっぱり入れた方がいいんじゃないかというようなご意見はありますか。

よろしいですか。

では、文献もこれでよろしいということでもいいと思います。

では、マイナーな修正と、その他あるけれども、反映していただくということにします。

これは、また暴露評価は別になりますので、また継続してということになります。

部会としては、申請者に対して、先ほどのAOEL、AAOELの値につきましてフィードバックした上で、暴露量の推計の計算シートについて再度確認の上、提出を求めるということにしたいと思います。

では、事務局にそちらの対応はお願いしたいと思います。

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

○●●● 事務局の方はよろしいですか。

それでは、再評価剤の2剤目、チフルザミドの審議に入りたいと思います。

事務局より資料7の説明、よろしくお願いします。

○農薬審査官 それでは、チフルザミドにつきましては●●●から御説明いたします。

先頭のページでございますが、本剤、第12回の部会におきまして、AOELとAAOELの設定まで御議論を頂いておりました。今回は暴露量の推計から御議論を頂ければ幸いです。

第12回におきまして●●●からコメントを頂きまして、毒性試験の名称を修正しております。具体的には20ページの辺りなんですけど、「2年間慢性毒性試験」と「反復経口投与毒性試験」という言葉が混在しております、こちらは通知のデータ要求の名称に基づきまして、「2年間反復経口投与毒性試験」に統一をいたしました。

それでは、27ページにまいりまして、Vの暴露量の推計に入ります。

【事務局より】の四角囲みでございますが、チフルザミドの水和剤について実施された経皮吸収試験が提出されておりますので、御審議をお願いいたします。

また、種子処理に当たる使用方法が1製剤についてございますので、そちらについては、第12回部会で御了承いただいた評価法に従って、暴露量の推定及びリスク評価をしております。

それでは、経皮吸収試験でございます。

カーボン14で標識しましたチフルザミドを用いたヒト皮膚を使用了 *in vitro* 経皮吸収試験が提出されております。

調製方法等はこちらにお示しするとおりなんですけど、濃度としましては、チフルザミド35%水和剤、製剤そのものと、それから、それを4,000倍に希釈しました希釈液、この2濃度で実施をしております。被験液をヒトの皮膚試料の上に貼付いたしまして、そこからレセプター液に透過した量を吸収量という形で測定を行います。試験は24時間まで実施いたしますが、途中、8時間後に皮膚表面に残る製剤を拭き取っております。24時間後に、途中、レセプター液、こちらは経時的にサンプリングをいたしますが、最終時点の24時間で皮膚試料を採取いたしまして、その表面の角質層をテープを貼って剥がすという操作を繰り返しまして、角質層中の放射性物質濃度を測定しております。

試験例数はそれぞれ10例で実施いたしました。ただし、経皮吸収率を推定する際に皮膚の損傷が確認された1試料、それから、異常に高い回収率（128%）を示した1試料、また、トリチウム水による皮膚透過性の適合性基準を満たさなかった3試料を解析から除いております。

試験結果は次のページの表の11に取りまとめております。

次のページに、こちらに至るまで、3点、先生方に御議論を頂きたい点がございます。

まず、評価書案では、局長通知にも引用しておりますB f Rの経皮吸収率計算シートを用いて、安全寄り

に算出した結果で記載をしております。試験結果から経皮吸収率を推定にするに当たりまして、3点御議論いただければと存じます。

一つ目の点ですが、先ほど申しましたように、一部のサンプルを本試験で除外しております。一つは皮膚の損傷が確認された試料、それから非常に高い回収率を示した1試料、それ以外に、トリチウム水による皮膚透過性の適合性基準を満たさなかったとして3試料を解析から除いております。その妥当性について委員の御意見を頂ければと存じます。

トリチウム水による皮膚の透過性は、皮膚の治験に用いる皮膚の健全性を検証するテストといたしまして、OECDあるいはWHOのガイダンスに推奨されている試験方法の一つでございます。その適合であるという判断をする目安としまして、ガイダンスの方には透過係数のKP値が $2.5 \times 10^{-3} \text{ cm/h}$ を超えないという値が示されております。こちら、ガイダンス中にもまだ議論中だということは記載をされているのですが、今回提出された試験成績では、これと少し違う値でありますKpが 4.5×10^{-3} という値を判断基準として、それを超えたKpであった3試料を除いて解析をしております。こちらなのですが、値がWHOガイダンスよりも高い値で切るという判断をしております、より安全側の推定としているということで、事務局としてはこの判断は受入れ可能と考えておりますが、この点について御議論いただければと考えております。

続きまして、二つ目の点でございます。2でお示したところです。本剤の経皮吸収試験におきまして、「LOQ未満、あるいはND」と書かれていますが、LOD未満となった測定値が幾つか存在いたします。経皮吸収率を推定する際に、こういった値を入力するかということについて御議論いただければと存じます。

OECDのガイダンス（2022年）には、LOQ未満及びLOD未満の値の取扱いについて、こちらの（1）、それから（2）という形で記載をされております。すなわち、LOQ未満の場合はLOQとLODの中央値、LODが報告されていない場合はLOQ値の2分の1の値、そして、LOD未満の場合はLODの値を入力するということが記載されております。

基本的にはこのガイダンスに基づいて我が国も判断すべきではないかと考えておりますが、本剤の経皮吸収試験成績を確認いたしますと、LOQ未満の場合には、こちらにありますように、0.01%未満というようにLOQの値が明記されております。

一方、NDの、LOD未満の方につきましては、各画分のパーセント値ではなくて、放射性物質を測ったときのバックグラウンドのdpm値の2倍未満と、こういう規定で記載されておまして、パーセント値としては換算のファクターが不足しておまして、決められないような状況になっております。

そのため、本剤の経皮吸収率の推定では、LOQ未満につきましてはLODが報告されていない場合に該当しますので、LOQの2分の1の値であります0.005%を入力すると。それから、ND（LOD未満）につきましては、標識体を用いた試験であり、総回収率も良好だということで、NDの寄与が小さいということ

で、また、実際に数値が確定できないということで、「0%」を入れてはどうかと考えております。

なお、「0%」を入れたとしても、今回使用いたしましたB f Rの経皮吸収率の計算シートでは、吸収率の平均値及びSDを求める際には、その「0」のサンプルは除いて、測定値が入力されたサンプルだけを認識して算出するというような設計になっておりますので、「0」を代入することによって平均値とかSD値を過小評価することはないような設計となっております。

続きまして3点目、このページの一番下です。こちらが経皮吸収率に一番大きく響いてくるところです。角質層に残る放射性物質を吸収率に含めるかどうかの判断でございます。

*in vitro*試験結果から、経皮吸収率は、レセプター液、皮膚を透過してレセプター液中に落ちた放射エネルギー、それからチャンパーを洗浄した放射エネルギー、皮膚のサンプル、角質層、それらを合算して経皮吸収率といたします。この最後の角質層を加えるか加えないかという基準なのですが、これはガイドライン上、 t の0.5という値で判断をすることとしています。こちらは、試験は24時間までですが、そのちょうど真ん中の時点、12時間後におきまして、どれだけ吸収されたかというパーセント値、すなわち最終的に吸収されるものの何%が吸収されたかという値なんです、これが75%を超える場合には吸収が完結していると考えて、最終時点の角質層はもう吸収率に含めなくてよい、低ければ角質層に残っているとして吸収率に加えると、そういう判断となっております。

先ほど申し上げましたB f Rの計算シートで、今回、事務局案を作成させていただいているんですが、このシートを使った場合に、この t の0.5の判断、より安全側に推定されるような設計になっております。具体的には、個々のデータの平均値ではなくて、個々のデータの変動も考慮に入れまして、 t の平均値の95%信頼区間の下限値、LLC of t 0.5という値が75%を超えるかどうかで判断をしております。こちらで判断しますと、LLCの値が75%以下であったということから、角質層に残る放射性物質の量を吸収率に加算するという推定になりまして、この場合、経皮吸収率は、製剤が0.36、希釈液の方を5.8%と推定いたします。

一方、申請者が提出しておりました試験成績のSDが記載している内容は、LLCではなくて平均値の方を根拠として、こちらで判断しますと75%以上なるということで、吸収は完結したとして角質層に残る放射性物質は加算しないということを提案しております。この申請者の陳述は、EFSAのガイダンス上、LLCを使う評価は平均値としての t の0.5が75%付近の場合に要求をされており、本試験は、75%未満を示したサンプルは製剤で2サンプル、希釈液で1サンプルと少ないこと。さらに、平均値は75%を超えているということで、除外可能と判断しております。こちらを取れば、製剤の経皮吸収率は0.033%、希釈液は1.4%と推定をされます。ただ、この t の0.5が75%付近がどの範囲なのかということは、OECDのガイダンスもEFSAのガイダンスも明確に数字を示していません、専門家判断とされております。

個々のデータは机上配付資料の2でお示しをしておりますが、書いてある以外にNDとなったサンプルが

幾つかあるという点も考慮いたしまして、先生方に御意見を頂ければと存じます。

事前に先生方からいただいた御意見を、この33ページから34ページにまとめております。

1個目の点、一部のサンプルの不採用についてでございます。

●●●から、WHOのガイダンスで記載されているKp値で判断というのも考えられますが、皮膚の厚さ、それから個体差等によってKp値が変動することから、実施ラボごとに皮膚の健全性の閾値を設定していると聞いておりますので、今回採用しているKp値の 4.5×10^{-3} でもよいのではないかと思います。しかし、ただ、この値がSOPあるいは試験計画書であらかじめ規定されたものであるべきではないかと考えます。それから、1試料で回収率が128%ということで、こちらは、*in vitro*の皮膚吸収率性試験で余り見ないマスバランスということで、この要因の一つで投与液が均一ではなかったのではないかという疑念が生じますという御意見を頂いております。

それから、●●●から、より安全側の推定としてKp値を 4.5×10^{-3} にするのはよいとして、その際に4.5という数値にした理由や根拠を引用すべきではないでしょうかという御意見を頂いております。

両先生から頂いた御質問について、申請者の方に確認をして回答を得ておりますので、後ほど御紹介をいたします。

また、●●●からは、基準よりも透過性が高い基準を採用しているということから、受入れ可能と考えますという御意見を頂きました。

●●●からは少し、もっと大きな観点なんですけど、ヒトの皮膚を今回使っているんですけども、どの部位の皮膚を使うのかということは決まっているのでしょうか。その部位によって厚さが違うので経皮吸収率が異なるということが予想されるので、どの部位の皮膚を使っているかが重要ではないかと思いますという御意見を頂きまして、こちらの回答も36ページに御用意しております。

このまま進んでよろしいですか。

○●●● そうですね。一応この回答をちょっと説明してください。

○農薬審査官 それでは、回答の方を先に御説明します。ラボから受領した回答でございます。

まず、このKp値、あらかじめSOPあるいは試験計画書で定めたものなのかという質問につきましては、試験計画書に文献を引用して、こちらに記載された推奨値をプロトコールに書いて試験を実施していますという回答です。

こちらの文献を●●●にお送りしたときに、当該論文の閾値に関して御意見を頂いております。この論文では四つの化合物についてトリチウム水での皮膚健全性の試験を行っているんですけど、この四つの化合物について正常な透過率を示すような皮膚について、Kp値が2.5と4.5で解析をされているんですけど、2.5だとインバリッド (invalid) としてかなり棄却をされている状況で、4.5にすることによってインバリッドの数が

減少して、より使えるサンプルが増えているということで、4化合物のデータですが、閾値として有益だと考えられますという御意見を頂きました。

それから、2番目の点ですが、総回収率が128%になったサンプルがあったことの要因でございます。こちらは実験手技上の問題で、まず処理液は均一で、均一性を確認したときは試料ごとの差異は5%未満だったということです。その後、サンプルを皮膚の試料に処理をするときに、マイクロピペットで処理をするんですが、その後チップに残る処理液を回収して、引き算することで実処理量を算出しているとのこと。そのときにチップの外側に付着した処理液が多かったサンプルがございまして、そのサンプルがこの11番の試料だったということで、実処理量が小さくなったということです。このサンプルが結果的に回収率が高くなってしまったという結果になったということで、これを除きましたとのこと。採用・不採用の基準はOECDのテストガイドラインに引用されている100%±10%としていて、11番の試料だけがこの基準に該当しませんでしたという回答でございます。

続きまして、●●●からの御質問への回答です。皮膚が体の部位によって厚さが異なるのでという御懸念でございます。まず、要求している試験は、OECDテストガイドライン428、それから経皮吸収ガイダンスに従ってGLPで実施をされております。委員から御指摘がありましたように、皮膚の厚みは体の部位によってかなり異なるということもOECDのガイダンスに記載されておまして、その中で、経皮吸収試験に使用する皮膚については以下のようなものを用いるということで記載がされております。まず、部位につきましては、腹部、背部、胸部、それから足の上部、これのいずれかを用いること。そして、その皮膚を試験のときにデルマトームで厚さが200マイクロから400マイクロに加工して、厚さを統一したものを供試いたします。このような形で供試したものを、さらに、試験の前に、トリチウム透過性試験などの健全性試験を行って検証して、基準に合致した皮膚を試験に使用するとしております。今回提出された試験成績も、こちらのOECDガイダンスで定められた手順に従いまして作成、そして検証した皮膚のサンプルを使用しております。

以上が、まず1番目の点につきましての先生方から頂いた御意見、そしてラボからの回答でございます。

二つ目の、その次のページ、LOQ未満、あるいはNDの取扱いにつきまして、●●●から、「OECDの2022年のガイダンスの改定は、我が国で使用者安全評価の導入に合わせたタイミングで、欧米それから日本で論議されたガイダンスですので、こちらに従って実施すべきと考えます。NDにつきましては、バックグラウンドのdpm値の2倍未満と規定されているので、ゼロと取り扱ってもよいと考えられます」という御意見を頂きました。

●●●からも「事務局案に同意いたします。」という御意見を頂いております。

それから、3番目の角質層に残る放射性物質を吸収率に含めるかどうかにつきまして、●●●から御意見

を頂いておりまして、「提出された試験結果で、セルごとに変動が大きいために、 t の0.5の平均値は75%以上で、LLC、信頼区間を考えると75%以下であった。この結果はレセプター透過性の変動が大きいということで、吸収が完結していないと考えてよいと判断されますので、角質層に残る放射性物質を吸収率に加算すべきと考えます」という御意見を頂きました。

以上が、事務局側から先生方に御議論を頂きたい点としてお示しした点につきまして事前に頂いた御意見と、それに対する回答でございます。また御検討いただければと存じます。

それでは、評価書案はBfRのシートに従って求めた経皮吸収率でございますが、「以上から」のところでは、チフルザミド製剤の経皮吸収率は0.36%、それから、4,000倍の希釈液の経皮吸収率は5.8%と推定をいたしました。

申請されたイカルガ35SCの製剤は、今回経皮吸収試験を実施しました製剤と同一処方であることから、評価における製剤の経皮吸収率はこの0.36%を適用、それから、申請された製剤の希釈倍率は333倍～4,000倍ということですので、一番薄い濃度で経皮吸収試験を実施しておりますので、こちらから推定しました経皮吸収率5.8%を適用することといたします。

本剤、圃場における農薬使用者暴露試験は提出されておられません。

したがって、暴露量の推計は、申請された製剤について、申請された使用方法に従いまして、予測式によって推計をいたしました。推計に当たりましては、表の13～23に示しますパラメータを使用しております。

表の14、先ほど申しましたように、表の14のイカルガSC、こちらの経皮吸収率は、経皮吸収試験から求めた吸収率を適用しまして、その他は全てデフォルト値で算出をしております。

それぞれ、算出した結果は別添の2にお示しをしております。

少し補足といたしまして、別添1の4ページ、チフルザミド製剤は育苗箱施用が多いのですが、通常の播種、標準的な播種による育苗箱施用と高密度播種、二つ育苗箱施用があります。ただ、高密度の場合は、育苗箱の標準的な密度で処理した場合とトータルの施用量は同じになるように、播種を高密度にした分、処理する箱数を減らすということで、トータルの処理量が同じようになるように処理をするというような使用方法でございまして、暴露評価は標準的な育苗箱、こちらを代表値として算出を行っております。

それぞれの結果が別添の2にお示しするとおりで、いずれの製剤、使用方法とも、使用方法に従って使用した場合の推計暴露量はAOEL及びAAOELを超えないものでございました。

チフルザミドにつきましては以上でございます。

○●●● ありがとうございました。

これは皮膚の吸収試験ですね。今のところの解釈が問題だったんですけども、今、幾つか議論のポイント

を挙げていただきまして、それに対して回答、一部に関しては実際ラボに問い合わせたというか、そのやり方も示していただいて、結局、皆さん、事務局の算出でよろしかろうという話だったわけですね。

○農薬審査官 はい、結論としては。

○●●● そうですね。

○農薬審査官 結論は、はい、それを頂いています。

○●●● だから、角質層も、これはまだ皮膚のストリップに残っているだろうという判断でしょうし、サンプルの値についてもこれでよろしかろうということで、あとは、そのトリチウム透過性がどうかという、それだけです。

○農薬審査官 はい。

○●●● Kp値に関しては、申請者から根拠とした文献が出てきまして、●●●に読んでいただくと、一応これはこれでちゃんと信頼性があるというような御回答でありましたので、よろしいかと思えますけども、やっぱりこのところは一番問題ですね。

○農薬審査官 そうです。

○●●● 多分これが出てしまえば、あとは計算して求められるという話になりますので、ただいまの皮膚の試験、これに関して大体答えは出ていて、事務局案でよからうという感じなんですけども、何かコメントとか、更に質問だとかございますでしょうか。

よろしいですか。

○農薬審査官 ●●●、1番のところのKp値の件で、「引用するべきではないでしょうか。」というコメントを頂いているんですが、結論について合意いただけた場合、引用となりますと、一例としては、評価書の中に、適合性基準のところ、アスタリスクをつけて脚注に、この論文、タイトルとか論文情報をちょっと入れるとかではいかがでしょうか。

○●●● そうですね、4.5という値の辺りに脚注を入れていただければいいんじゃないかなと思います。

○農薬審査官 はい。

○●●● そうですね。

○農薬審査官 承知いたしました。それでは、論文を脚注に入れるような形で、修正をさせていただきます。

○●●● ●●●、これで大丈夫ですね。先生のコメントからして、閾値としては有益だということで御返事いただいているんですけども、入れても大丈夫ですね。

○●●● はい、大丈夫でございます。

○●●● ではこの形で。根拠がないと、安全側だけれども、じゃあ10ならいいのかとか言われ出すと大変なので、きちんとした根拠でやっているということでよろしいかと思います。

ほかにありますか。よろしいですか。

どうぞ。

○●●● 事前のときには気が付かなかったんですが、念のために確認なんですけれども、これって製品としては、複数の剤の合剤になっている粒剤がありますよね。これは、だけど、AOEL、AAOELとも単剤としての評価をしているという、そういうことでよかったですか。

○農薬審査官 混合剤、他の有効成分との混合剤のことをおっしゃっているんだと思います。

○●●● そうです、そういう意味です。

○農薬審査官 今回の評価につきましては、その中に含まれているチフルザミドについて評価をしたという結果となります。一緒に混ぜられている有効成分は、その有効成分の評価のときにもう一度、それについてはそちらのAOEL、AAOELを設定した後に評価を行うと、そういう形にさせていただいております。

○●●● 分かりました。作用機序、作用機構が全く違うものについては、全くそれ、今のでいいと思うんですけれども、もしこれが標的の臓器が一緒のもので、かつ、その暴露評価したときの対AOEL、AAOEL値に対する比がそれなりに高いものについては、本当にそのままでいいのかどうかという議論がちょっとあるので、あるんじゃないかなというふうにちょっと思いましたので、その辺りはどうでしょうか。

○農薬審査官 多分、蓄積暴露評価とか複合暴露評価のような概念だと思うんですが、まだ国際的にもいろいろ議論がございます。同じ作用機構の作用性のものと、暴露量を足し算してやるというような議論が国際的にはなされていますけれども、これ多分、本試験の最初に評価法を作るときに、●●●から同じような御意見を……

○●●● ああ、そうです。

○農薬審査官

多分、農薬の場合、混合剤にするときに、同じ作用性のものをあえて混合することは可能性としては低いんじゃないかなと思うのと、あと、抵抗性の問題がありまして、同じ作用性のものを何度もまくと、すぐに病害虫に抵抗性が出てくるということで、そちらを繰り返すというか何回もまくような場面は、使用者の影響評価という観点から申し上げますと、そういう可能性は食品とかに比べまして低くて、欧米でも、この評価の中で複合暴露評価というのを取り上げてやっているという事例はまだないような気がしますので、基本、単剤としての評価を行っているというような現状でございます。

○●●● 分かりました。いや、私も以前の議論を繰り返しているようで申し訳ないのですが、作用機作が違うということが前提にあった議論だというふうに理解しております。それで、今申し上げたのは、作用機構が違っていても、その標的細胞、標的臓器が一緒だった場合の話はちょっと違うんじゃないかなと思って。取りあえず、その対AOEL比が、例えば各剤が10%とかそういう程度だったら、ここにある2剤

足しても、それぞれのA O E Lに対する暴露量の比を足しても、この分数の合計が1は超えることはないの
で、そういう点では、実質的には今の評価でいいと思うんですが、ちょっとそういう問題意識を少し持って
いるということについては、頭の中に事務局としても入れていただければと思いました。

以上でございます。

○農薬審査官 ありがとうございます。

○●●● この複合している剤は、それぞれの成分が通ればオーケーという感じなんですかね、今は。

○農薬審査官 そうですね、はい。評価法自体がコンサバというか、かなりファクターを安全寄りに作って
おりまして、それぞれですね。海外でも混合剤を、例えば各成分の暴露量を足し合わせてというようなこと
はしていないような現状ですので、単剤として評価をするというような形としております。

先生おっしゃった同じ標的臓器というのは、ヨーロッパとかでまだ検討中、検討はなされているよう
ですが、今まだ明確な評価法というかりリスク評価のパラメータとか、そういったものまで決定はしていないよう
な段階と聞いておりまして、重要とか必要なものであるという検討は進められているような状況と把握して
おります。

ありがとうございました。

○●●● ありがとうございました。

●●●おっしゃったように、実際にはコンサバに評価をしているものを足すのだってこともあることは承
知していますので、今回は、特にこれに対して、もちろん異存があるということではありません。

以上です。

○●●● ●●●、私もそれは分かります。抗菌薬なんか考えると、同じパスウェイで葉酸の合成のところ
を2か所で止めるとよく効く、S T合剤なんて結局そういう使い方しているわけじゃないですか。だから、
やっぱり先生のおっしゃるような発想がないのかなと思って。今、僕ここで聞いて、違うのを混ぜた方がい
いんだというので、ちょっとびっくりしました。抗菌薬だとかほかの薬で、ワンパスウェイ中の分子に、必
ずしも同じ標的じゃなくても、同時に作用させて薬効を高めるというのは、ふつうにある話だと思います。
それでヨーロッパで混合剤の評価を検討しているというのは、そのこともあって、問題意識としては大事じ
ゃないかな。

もちろん、病原菌を対象にすることと、その使用者安全としてどうかっていう話とはまたちょっと別にな
るかもしれない。でも、ちょっとそれは頭の隅に置いていただいて、情報をよそからも見ていただければと
思います。

○農薬審査官 ちょっと補足をさせていただきますと、農薬の混合製剤というのは、例えば殺虫剤と殺菌剤、
あるいは殺虫・除草剤とか、そういう混合のものが多くてですね。作用性が、多分先生方が頭で描かれてい

るような、同じ例えば殺虫剤で機序が近いという……

○●●● そうそう。

○農薬審査官 ものよりも、そういうターゲットが違うものを混ざっている場合が多いです。1回で除草と殺菌もしてしまうとか。

○●●● なるほど。もう菌も草もという感じですね。

○農薬審査官 はい、そういう、ですね。ちょっとターゲットが遠いものが多いかなと思います。

○●●● その辺はちょっと現実に合わせてですけども。ただ、●●●の言っていることは僕もとてもよく分かるので、もしそういうことがあったら、また個別の剤のところで考えていくことにしましょう。

ほかにありますか。

よろしいですか。

○●●● では、それで評価書の修正とすると、さっきの文献を示したり、あとは何か修正はありますかね。そんなところぐらいですよ。

○農薬審査官 大丈夫です。

○●●● 大丈夫ですね。

○農薬審査官 確認ですけども、キノフメリンで出ていた毒性試験の投与量の記載、ppm等の補足説明は、必要なところがありましたら、修正をさせていただければと思います。

○●●● せっかく前の有効成分の審議で出た分かりやすくという趣旨にも合うと思いますので、では、そういうところを修正して、私の方で確認するというところでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

じゃ、事務局から何かありますか。

○農薬対策室長 ありがとうございます。

チフルザミドの評価書につきましては、今後、修正をさせていただきまして、パブリックコメントに向けて作業を進めさせていただきます。また、その結果については、併せてこちらで御報告いたします。

○●●● それでは、長くなりましたが、最後、もうちょっとだけお付き合いください。

これは議事4ですね。

○農薬審査官 議事の4になります。

○●●● これは前のジメスルファゼットへのパブリックコメント、これに関する検討ということになります。

資料8の説明をお願いします。

○農薬審査官 事務局の●●●より説明いたします。

では、資料の8について、よろしくお願いいたします。

ジメスルファゼットについて、以前御審議いただきました結果をもちまして、御意見の募集を令和6年の1月26日から実施しておりました。その結果、御意見を1件頂いております。その御意見に対する回答の方針について御審議いただければと思っております。

まず、御意見ですけれども、こちら読み上げさせていただきます。「外国では登録されていない農薬で、詳細な作用機作が不明な除草剤を使用することは危なくないんですか。評価資料のほとんどが申請書提出の未公表資料であることも、内容が申請者有利なものになっていないか懸念があります」という御意見を頂いております。

この御意見に対する考え方ということで、回答は右側の方にお示ししております。

まず、外国では登録されていないというところについてですけれども、病虫害の発生状況などが国によって大きく異なりますし、必要な農薬も各国で大きく異なりますので、条件の異なる国の間で単純に農薬数ですとか登録状況というのは比較することは適切ではないと考えております。

また、新たな有効成分を含む農薬がどの国で最初に登録されるかということですが、農薬を開発しました製造者の所在地ですとか販売戦略、それから、各国で評価に要する期間などがそれぞれ異なっていたりということで、そういった要素により決まるものでございます。また、外国での登録の有無により当該農薬の安全性が左右されるものではないということで、まず回答としてお示ししたいと考えております。

ただ、いずれにせよ農薬というのは、様々な試験成績に基づきまして、関係府省で連携の下、専門家により構成される審議会等における安全性の評価を経て、問題がないと判断し、農林水産省が登録する仕組みとなっております。

また、農薬は登録されたものしか使ってはいけないということはもちろん、登録の際に使用できる作物ですとか使用方法ですとか、こういったものも定めておりますので、使用するときこういった使用方法などを遵守することで安全性が確保されております。

この農薬の作用機作ですが、農薬の効果を示す対象となる病虫害などに対してどのように効果が発揮されるかに関する知見でございまして、人の健康に対する安全性を評価する上で不可欠な情報ではありません。また、人の安全性は、各種の毒性試験に基づき、専門家らの意見を踏まえつつ、関係府省で評価しております。特殊な毒性が示唆される場合にあっては、毒性発現のメカニズムを解明するための資料などを求めるなどしておりますし、また、そういった関連する全ての毒性試験を考慮して、毒性影響の出ない用量というものを決定しております。こういったところできちんと評価をしているところをお示ししたいと考えております。

また、AOELの評価については、本部会で御議論いただいている内容などにつきまして回答しているよ

うなところでございます。

また、御意見の後半として、評価資料のほとんどが未公表であるという点についてなんですけれども、農薬の評価に用いられる試験成績というものが、大部分が申請者によって提出されたものではございますけれども、諸外国における農薬の評価においても同様でございますし、また、これらの試験成績は申請者の知的財産に該当するものですので、その詳細は非公表としております。ただ、こちら、非公表としている方針は諸外国でも同様の扱いとなっておりますこと、日本だけではなく海外でも同じように、グローバルスタンダードでやっている方法だということはお示ししたいと考えております。

ただ、こういった審議の際に用いられた資料について御心配なさっている御意見ではございますが、こういった資料は、解毒方法又は救命措置方法の検索に関するものを除いて、試験成績の信頼性を確保するために、G L P基準に従って実施された試験でなくてはいけませんし、また、試験の実施に当たっては、O E C Dのテストガイドライン、ガイダンスなどに沿って、若しくはそういったガイドラインなどを参考にし、て実施することとしております。

申請者から提出された資料は、農業資材審議会農薬分科会の各部会を構成する各分野の専門家の委員らに厳正に審査していただいておりますし、こういった資料に不備などがありましたら、部会又は事務局におきまして資料の追加提出を求めるなどの対応をしているところでございます。

こうした制度を通じ、農薬の登録申請に伴って提出される試験成績の信頼性を確保しているということで、頂いた御意見に対しまして、未公表ではあるけれども、国際的にも、どうして未公表にしているのかという理由はきちんとお示ししつつ、ただ、信頼性は確保しておりますし、きちんと審議をしておりますということで、回答としております。 事前に御意見を頂いておりまして、修文など入れ込んでおります。

●●●から、諸外国で登録がないことについてなんですけれども、用途ですとか対象作物、農地の面積など、地域差があるということもうまく伝わるというのではないかとということで御意見いただいております。例えば水稻用途などですと、ある程度使われる国などが限られてきたり、地域差があるのではないかと、そういったところも書いていければいいのではないかと御意見を頂いております。

また、作用機序についてなんですけれども、いただいたご意見は人への毒性機序について言及しているかもしれないので、慎重な記述にしてはどうかということで御意見いただいております。

また、●●●より、申請者が提出した資料に基づき審査するというのは、日本だけではなく欧米でも広く行われていることであることを記載してはどうか。こういったことを知っていただく方がよいのではないかとということで御意見いただいております。

頂いたこの御意見を踏まえまして修文しておりますので、内容について御確認いただければと思います。

以上でございます。

○●●● ありがとうございました。

最初に、私のコメントはちゃんと反映されているようですので、ありがとうございました。

●●●、よろしいですか、これ、こういう感じで。

○●●● そうですね、伝わることを期待して。

○●●● そうですね。

○●●● これ以上はなかなか、スペキュレーションとかそういうことは書けませんので。

○●●● そうそう、そうなんです。

○●●● これが限界かなと。

○●●● この聞き方からすると、稲なんてよその国にはないでしょって書きたいですよ。恐らくその説明しないと分かりにくいかもしれないけれども、この辺りでよろしいでしょうか。

○●●● はい。

○●●● ほかに、この回答について、コメントについて問題のある方、いらっしゃいますか。

よろしいですか。

そうすると、これを踏まえての評価書の修正というのは特に必要ないと思いますが、それでよろしいでしょうか。

よろしいですね。

それでは、特になので、これは農薬分科会へ報告ということですね。

○農薬対策室長 そうですね。

○●●● ありがとうございました。

それではこれ、事務局から何かありますか。

○農薬対策室長 いえ、特にございません。修正した形のパブコメの結果を添えまして、部会長の方から分科会にて御報告いただくことになりますので、よろしくお願いいたします。

○●●● はい。

ちょっと長くなりましたけれども、本日の農薬使用者安全評価部会の議事は以上となります。

その他、委員の先生から御発言ありますでしょうか。

よろしいですか。

では、進行を事務局の方にお返しします。

○農薬対策室長 本日は長い時間にわたりまして熱心に御審議いただきまして、大変ありがとうございます。

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、委員の皆様に事前に確認を頂きました後、公開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いては現在準備中でございます。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。

では、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。

15時50分 閉会