

農業資材審議会農薬分科会農薬原体部会
(第19回)

農林水産省 消費・安全局

農業資材審議会農薬分科会農薬原体部会（第19回）

令和6年 6月6日（木）

13:30～14:30

農林水産省消費・安全局第3会議室（リモート開催）

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3条第1項の農薬の登録に係る同法第3条第2項第11号に掲げる事項（農薬原体の有効成分以外の成分の種類及び含有濃度）について

- ・キノフメリンを有効成分として含む農薬

- （2）その他

3 閉 会

午後1時22分 開会

○農薬対策室課長補佐 それでは、ただいまから、農業資材審議会農薬分科会農薬原体部会第19回を開催いたします。

先生方におかれましては、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。

本日、事務局を務めます農産安全管理課農薬対策室の●●●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。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の原体部会は第19回目の会合となります。

本日は、議事（1）といたしまして、新規化合物キノフメリンに関する農薬原体の成分規格についてでございます。また、5月30日に開催されました農薬分科会におきまして、ジフルベンズロンの原体混在物PCA（4-クロロアニリン）の遺伝毒性につきまして、不純物の毒性に関する記載を充実させる必要があるとの御意見がございまして、農薬原体部会において、その記載を検討いただくこととなりました。そのため、その他の議題といたしまして、この件について御検討いただきたいと思います。

本日は、本部会に属する委員の先生2名、専門委員の先生2名に御出席を頂いております。●●●は本日御欠席となっております。

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

本日の部会はリモートでの開催となりますので、進行に不都合が生じるかもしれませんが、御容赦いただけますと幸いです。

先生方におかれましては、差し支えなければ常時カメラをオンに、また、御発言希望ございましたら、画面右側の参加者一覧の「挙手」のアイコンを押していただきたいと思います。急を要する場合など必要がございましたら、座長からの合図を待たず、御自身でミュートを外して御発言いただいても支障ございません。

また、チャットボックス機能もございますので、音声トラブル等ございましたらチャットボックスより御連絡いただけますと幸いです。

本日も個別の農薬原体の成分規格に関して御検討いただきます。検討に当たっての審議及び審議に用いられる資料は、農薬原体の製造方法、不純物の種類など、製造者が公表していない情報も含まれます。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、個別の農薬原体の成分規格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、審議終了後には資料を回収させていただきますので、後日御返却のほど、よろしくお願いいたします。

それでは、本日の配付資料について御確認いただきたいと思います。

資料1といたしまして、本日の議事次第。

資料2といたしまして、委員名簿。

資料3といたしまして、本日御審議いただきます農薬原体の概要。

資料4といたしまして、4-1が評価の報告書、4-2が原体組成に関する審査報告書となります。

また、資料5といたしまして、その他の議事で御審議いただきますジフルベンズロンの原体中の不純物（4-クロロアニリン）の遺伝毒性についての経緯となっております。

その他、本部会に関わる参考資料もお付けしておりますので、併せて御参照ください。

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ございますので、事務局までお申し付けいただければと存じます。

それでは、ここからの議事進行は●●●をお願いいたしたく存じます。よろしくお願いいたします。

○●●● 本日は、皆様、御多用のところを御出席いただきましてありがとうございます。是非慎重かつ活発な御審議をお願いいたします。

本日は、一つの有効成分の農薬原体の成分規格に関して議論いただく予定としております。

キノフメリンについては、令和5年5月12日付けで農林水産大臣から諮問を頂いております。

審議に当たっては、先ほど事務局から説明がありましたが、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、非公開とさせていただき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いたします。

○農薬対策室課長補佐 事務局でございます。

平成30年9月14日の農業資材審議会農薬分科会で御決定いただきました利益相反の規定に基づきまして、先生方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につきまして、先生方から利益相反に関して特段の申出はございませんでしたので、御報告いたします。

○●●● 御報告ありがとうございます。

それでは、議事1、農薬取締法第3条第1項の農薬の登録に係る同法第3条第2項第11号に掲げる事項（農薬原体の有効成分以外の成分の種類及び含有濃度）について、キノフメリンの審議に入ります。

事務局より資料4-2の説明をよろしくお願いいたします。

○生産安全専門官 生産安全専門官の●●●です。資料に沿って御説明いたします。

まず、資料3に農薬原体の概要をまとめております。

キノフメリンですが、今回新規申請された殺菌剤でございます。

作用機作の詳細は明らかになってはおりませんが、既存の殺菌剤に対して感受性が低下した低感受性菌や耐性菌に対し活性を示すことから、既存の殺菌剤とは異なる新規作用機構であると考えられております。

主な適用作物としましては、稲、野菜類、果樹類、茶及び芝となっております。

それでは、資料4-2の審査報告書の説明をさせていただきます。

審査報告書の1ページ目、申請者は、三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社でございます。

有効成分の基本情報、登録名、一般名、化学名、コード番号、分子式、構造式、分子量については、記載のとおりでございます。

続きまして、2ページ目、有効成分の物理的・化学的性状です。

溶解度ですが、水に余り溶けず、有機溶媒によく溶けるといった性質。それから、共役酸の解離定数としましては3.2。加水分解性については安定といった性質を持つものでございます。

続きまして、UVスペクトル、4ページから5ページに記載しております。

6ページ目がIRスペクトルでございます。帰属は下の表に記載しております。

続きまして、7ページがNMRのスペクトル、プロトンになります。こちらも帰属は下の表に記載させていただいております。

それから8ページ目、こちらが¹³C-NMRスペクトルになりまして、こちらも帰属は下の表となります。

最後に、マススペクトル、9ページになります。帰属は下の表のとおりです。

こちらで一旦切りたいと思います。

○●●● ただいまの御説明について、御質問、御意見等ございますでしょうか。ありましたら挙手をお願いいたします。

よろしいですかね。

それでは、続きの説明をよろしくお願いいたします。

○生産安全専門官 それでは、製造方法になります。10ページでございます。●●●。

続きまして、24ページから次のページの表にかけまして、農薬原体中の不純物でございます。●●●。

ここで一旦切らせていただきます。

○●●● ただいまの御説明につきまして御質問、御意見等ございましたら、よろしくお願いいたします。

よろしいですかね。

それでは、次の説明をよろしくお願いいたします。

○生産安全専門官 それでは、分析法です。●●●。

分析法は以上です。

ここで一旦切らせていただきます。

○●●● ただいまの御説明につきまして御質問、御意見等ありましたら、よろしくお願いいたします。

なさそうですので、次の説明をお願いいたします。

○生産安全専門官 それでは、農薬原体の組成分析についてです。●●●。

次に、農薬原体中の有効成分及び不純物の含有濃度でございます。●●●。

ここで一旦切らせていただきます。

○●●● ただいまの御説明につきまして御質問、御意見等ございましたら、よろしくお願いいたします。

●●●からコメントが入っていましたけれども、●●●、お願いいたします。

○●●● ●●●。

○●●● ほかに御意見、御質問等ございませんでしょうか。

ないようですので、次の御説明をよろしくお願いいたします。

○生産安全専門官 続きまして、有効成分の毒性です。

既に食品安全委員会の評価を終えておりますので、そちらから概要という形で取りまとめております。

まず、動物代謝です。単回経口投与ラットにおいて、79 %以上が糞中に、高用量区で7～13 %、低用量区で7.9～16 %が尿中に排泄されております。14日間反復経口投与用ラットにおいて、98 %以上が糞中に、5.2～16 %が尿中に排泄されております。単回経口投与胆管カニューレ挿入ラットにおきましては、胆汁中に42～81 %排出されています。キノフメリンの吸収率は78～92 %です。

臓器への分布についてですが、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、卵巣等で認められています。

主要代謝物については、尿中からM11のアセチルシステイン抱合体、それから、M4グルクロン酸抱合体とM5グルクロン酸抱合体の混合物が認められております。また、糞中では、M3及びM11のシステイニルグリシン抱合体が認められております。胆汁中からは、M4のグルクロン酸抱合体、M5のグルクロン酸抱合体が認められております。

キノフメリンのラットにおける主要代謝経路ですが、水酸化によるヒドロキシ体の生成、それからヒドロキシ体の水酸化・メチル化、さらに抱合体の生成という経路、もう一つが酸化によるM1の生成と考えられております。

続きまして、急性毒性ですが、急性経口毒性、症状は観察されておりますが、毒性値として高くはありません。

それから、刺激性については軽度の眼刺激性が認められております。

続きまして、短期毒性ですが、主に体重、肝臓、大腸に影響が認められております。

続きまして、38ページ、遺伝毒性はいずれも陰性。

それから、長期毒性及び発がん性についてですが、こちらは脚注の方を御確認いただきたいのですが、マウスを用いた18か月発がん性試験におきまして、雌雄で大腸がんの発生頻度の増加が認められましたが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると食品安全委員会で評価されております。

続きまして、生殖・発生毒性についてです。ラットを用いた二世代繁殖毒性試験におきまして、繁殖能に対する影響が認められております。催奇形性は認められておりません。

神経毒性についてですが、神経毒性は認められておりません。

一般薬理試験については表に記載のとおりでございます。

ADI等についてですが、ADIはイヌの1年間反復経口投与毒性試験のNOAELを用いまして、0.03 mg/kg体重/dayと設定されております。ARfDについては、ウサギを用いました発生毒性試験のNOAELを用いまして、0.3 mg/kg体重と設定されております。

こちらで一旦切らせていただきます。

○●●● ただいまの御説明に対しまして御意見、御質問等、よろしくお願いいたします。

こちらもよろしいですかね。

それでは、次の説明をお願いいたします。

○生産安全専門官 それでは、不純物の毒性でございます。●●●。

それでは、製造に用いられる農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体の同等性についてです。●●●。
以上です。

○●●● ただいまの御説明に対しまして御意見、御質問等ありましたら、よろしくお願いいたします。
●●●。

○生産安全専門官 ●●●。

○●●● こちらもよろしいでしょうか。

今回、●●●のコメントに関しても特段修正は必要ではなかったもので、今回はこのまま修正はなしという形ですね。

○生産安全専門官 はい。

○●●● 分かりました。では、資料4-1の御説明をよろしくお願いいたします。

○生産安全専門官 資料4-1でございます。

まず、農薬原体の規格ですが、キノフメリンについて960 g/kg以上としております。

農薬原体中のキノフメリンの分析法ですが、キノフメリンの農薬原体に内部標準物質を添加し、アセトニトリルに溶解後、C18カラムを用いてHPLCによりアセトニトリル/リン酸二水素カリウム水溶液で分離し、紫

外吸収（UV）検出器、検出波長240 nmによりキノフメリンを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いるとしております。

次、2ページになりますが、申請者、基本情報は審査報告書からの転記でございます。

それから、3ページの有効成分の物理的・化学的性状も審査報告書からの転記でございます。

続きまして、4ページの農薬原体の組成分析について。組成分析に用いられた分析法は、キノフメリン及び1 g/kg以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ、併行精度が確認されており、科学的に妥当でありました。組成分析において、含有濃度の合計は991～1000 g/kgであったと整理しております。

続きまして、有効成分の毒性については審査報告書からの転記でして、資料番号の整理のみ行っております。

次に、13ページに飛びますが、不純物の毒性についてです。こちらは、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかったと整理しております。

また、農薬原体の同等性につきましては、組成及び毒性を比較した結果、同等であったと整理しております。

以上でございます。

○●●● ただいまの御説明に対しまして御意見、御質問等ありましたら、よろしくお願いいたします。

よろしいでしょうか。

そうですね、資料4-1と4-2、両方説明していただきましたが、ちょっと前に戻っても構いませんので、全体を通して何か御質問、御意見等ございましたら、よろしくお願いいたします。

大丈夫ですかね。

それでは、修正は、今回ないということですので、農薬分科会への報告については、審議いただいた評価書案、これを基に作成いただき、部会長に一任いただくということでよろしいでしょうか。

それでは、キノフメリンの原体規格の設定に関する審議は以上といたします。

○農薬対策室課長補佐 事務局でございます。ありがとうございます。今後、所要の手続を進めてまいります。

○●●● それでは、議事2、その他として、ジフルベンズロンの原体混在物PCA（4-クロロアニリン）の遺伝毒性について（経緯）に入ります。

事務局より資料5の説明をよろしくお願いいたします。

○農薬審査官 説明者、●●●に替わります。

資料5でございます。ジフルベンズロンの原体中の不純物PCA（4-クロロアニリン）の遺伝毒性について

ということで、経緯を御説明いたします。

詳細版は机上配付資料の1の方にあるので、参照していただければと思います。

このジフルベンズロンにつきましては、令和6年の1月29日、第17回の農薬原体部会で評価を頂きました。その後、令和6年の5月30日に開催された農薬資材審議会農薬分科会第41回において、原体規格の審議結果を御報告したところです。その際、考慮すべき毒性を有する不純物として規格を設定したPCA（4-クロロアニリン）について、遺伝毒性・発がん性に対する御議論がありました。そして、PCAの遺伝毒性に係る考察を更に追記する必要があるとの結論となりました。また、原体部会において再度議論し、部会からの報告資料に追記をして、再度、農薬分科会へ報告することとされました。

主な御意見でございます。PCAを用いた試験では遺伝毒性が認められたことから、この点について十分な考察が必要であるといったもの。それから、ジフルベンズロンを投与した動物代謝試験において尿中代謝物としてPCAが検出されている。これらを踏まえて、原体を用いた発がん性の結果は陰性であることも考察の材料になるのではないか。また、PCAのIARCの発がん性分類は2Bであるという情報提供もございました。

それらを受けまして、既に審議いただきましたPCAの考察部分に追記をしていきたいと考えております。

本日御欠席の増村委員から、このような観点で考察をすればよいのではないかというコメントを頂いておりますので、読み上げさせていただきます。

ジフルベンズロンに関して、PCAの考察に盛り込むべき事項として、以下が考えられると思います。PCAがIARCでグループ2Bであることを追記する。PCAは原体の代謝物としても検出されているが、食品安全委員会の農薬評価書において、ジフルベンズロン原体については発がん性及び遺伝毒性は認められなかったということから、代謝物を含めた安全性は評価されていると考えられる。このような内容を追記する。

ただし、その代謝物の暴露量は分からないので、そこまで踏み込まずに、原体部会は飽くまでも原体不純物としてのPCAの評価を行うということ。

それから、PCAの発がん機序に関して、ICHのM7の補遺の42ページ、机上配付資料の3ということで事前送付させていただいたところですが、こちらが、4-クロロアニリンの発がん性機序に関して、医薬品の中の混在物として検出されたときの考察をしたものとなっております。

これらも踏まえて、増村委員からは、「間接的な発がんメカニズムが示唆される」ということを記載した上で、それでも「雄マウスの肝臓腫瘍の作用機序として変異原性の関与を否定できない」ということで、遺伝毒性・発がん性物質として取り扱うことが妥当と判断したといったような方向での考察の修正、追記でいかがでしょうかといったコメントを頂いております。

以上、今回は先生方からこういった観点で何か追記をすればいいのではないかというコメントを頂いた上で、それらを踏まえて、事務局の方でまず考察の修正案を作成させていただいて、次回また改めてその部分

を御議論いただきたいと思います。

そうしましたら、先生方からの御意見等、よろしくお願いいたします。

以上です。

○梅田部会長 ただいまの4-クロロアニリン、PCAに関しての御説明いただきましたけれども、委員の先生で、さらにこういったことが追記したらいいんじゃないかとか、そういったような御意見、また、この御説明いただいた資料に対しての御質問でも構いませんので、よろしくお願いいたします。いかがでしょうか。

特にないですかね。

事務局の方ではこれ、9月の次の審議会までに、この考察を充実させたものを案として出すという、そういう予定でしたよね。

○農薬審査官 まず、8月に予定してる、こちらの原体部会の方で御審議いただいて、その後に予定している分科会の方に、どこかのタイミングで報告したいということです。

○梅田部会長 では、次回の部会までに案を作るという、そのようなスケジュール感ですかね。

○農薬審査官 さようございます。

○梅田部会長 増村委員がコメントを作ってくださっていて、内容としては、食品安全委員会の評価書で書かれているような、ジフルベンズロン原体については発がん性も遺伝毒性もないということと、あとは、パラクロロアニリン、4-クロロアニリンの発がん機序が、間接的なメカニズムが示唆されると。ラットの結果で、主にメトヘモグロビン血症を引き起こして脾臓に腫瘍が出ているという、そういったところで間接的なメカニズムではないかと。ただ、マウスの肝臓の腫瘍の作用機序は変異原性を否定できないということで、遺伝毒性発がん物質だとPCAを取り扱うという、そういったところを少し詳細に記載するといった方向性で案が出ているということですよね。

いかがでしょうか。よろしいですかね。

これについては、次回の部会までに御意見があったら頂くとか、そういうの形でもいいですかね。

○農薬審査官 できるだけ早く修正案を見ていただいて、そこに対して御意見を頂く。あるいは、それまでに何か材料があれば御提供いただいて、それらも踏まえて、最後は事務局の作った考察の修正案について審議いただくのが良いかと思っております。

○梅田部会長 分かりました。

もう1点気になるのは、審議会で代謝物のことを言われておりますけれども、特段その代謝物に関しては、増村委員がおっしゃるとおり、代謝物も含めてこのジフルベンズロン原体の試験で評価されているという、そういう考え方ですね。

○農薬審査官 はい。

○梅田部会長 こちらの代謝物に関しても、ほかの委員の方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、まず案を事務局の方で作っていただいて、それで確認していくということで進めていただきたいと思います。

○農薬審査官 承知しました。

○農薬対策室課長補佐 ありがとうございます。

事務局で案を作成いたしまして、次回以降の原体部会で先生方に御審議いただきたいと存じます。

○●●● 本日の農薬原体部会の議事は以上となります。

その他、何かございますでしょうか。

ないようであれば、議事の進行は事務局にお返しいたします。

○農薬対策室課長補佐 本日は長時間にわたりまして熱心に御審議賜りまして、厚く御礼申し上げます。

本日の議事概要及び議事録につきましては、事務局で案を作成した後に、先生方の確認を取らせていただきました後に公開いたします。事務局案ができましたら確認等、どうぞよろしくお願いいたします。

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原体部会を閉会いたします。御審議いただきましてありがとうございました。

午後2時30分 閉会