

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

(第 18 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18回)

令和6年12月19日(木)

13:30～16:25

農林水産省共用第5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3条第1項の農薬の登録申請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

- ・ジンプロピリダズを有効成分として含む農薬

- (2) 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

- ・フェリムゾンを有効成分として含む農薬

- ・プロスルホカルブを有効成分として含む農薬

- ・1,3-ジクロロプロペン(別名:D-D)を有効成分として含む農薬

- (3) その他

3 閉 会

13時30分 開会

○農薬対策室長 では、定刻になりましたので、委員の皆様におかれましてはカメラをオンにしていればと思います。

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18回会合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ので、よろしくお願いいたします。

本日の部会におきましては、ジンプロピリダズ、フェリムゾン、プロスルホカルブ及び1，3-ジクロロプロペンの四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いただきたいと思います。

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となりまして、進行に不都合が生じた場合には、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、当該チャットボックスより御連絡いただけますと幸いです。

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存じます。

なお、基本的には挙手制で進められればと思いますが、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いただいても構いませんので、何なりと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されておりまして、本日は3名全員に御出席いただいておりますので、本部会は成立しておりますことを御報告申し上げます。

本日の農薬使用者安全評価部会では、個別の農薬についての農薬使用者への影響評価について審議いただきます。

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ございます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、審議終了後には関連ファイルを削除いただきますようお願いいたします。

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が議事次第でございます。資料2が本部会の委員名簿となっております。資料3から5まではそれぞれジンプロピリダズ、フェリムゾン、プロスルホカルブの農薬使用者安全評価書案となっております、資料6が1, 3-ジクロロプロペンの農薬使用者安全評価書案で、それに関します公表文献のリストが疫学以外と疫学のものとそれぞれ資料7と8としております。また、資料9及び資料10についてはそれぞれブタクロール及びフェンメディファムについてパブリックコメントを実施した結果について御報告するものでございます。そのほか、参考資料についても1から12まで御用意しております。

もし足りないもの等ございましたら、会議の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を●●●にお願いします。

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

本日の議題ですが、まず議題1として登録申請された有効成分ジンプロピリダズの農薬使用者への影響評価に関して審議いただきます。次に、議題2では再評価の申請であるフェリムゾン、プロスルホカルブ及び1, 3-ジクロロプロペン（D-D）の農薬使用者への影響評価に関して審議いただきます。

また、議題3ではブタクロール及びフェンメディファムの農薬使用者への影響評価の結果に関するパブリックコメントの結果について審議いただきます。先ほど事務局から説明のありましたとおり、公開することによって特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがありますので、本日は非公開とさせていただきますので、御承知おきください。

それでは、まず審議に入ります前に、利益相反についての状況を事務局からお願いします。

○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いております。

本日審議いたしますジンプロピリダズ、フェリムゾン、プロスルホカルブ及び1, 3-ジクロロプロペンについて、委員の皆様から利益相反に関して特段の申出はございませんでしたので、御報告いたします。

○●●● ありがとうございます。

それでは、議事（1）登録申請に係る「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、ジンプロピリダズの審議に入ります。

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 事務局の農薬対策室農薬審査官の●●●です。

資料を説明いたします。

ジンプロピリダズでございますが、資料3でございます。経緯でございますが、令和5年、2023年12月25日に農業資材審議会への諮問が行われまして、本日の第18回部会で審議を行っていただくこととなっております。

3ページ目でございますが、ジンプロピリダズは申請者BASFジャパン株式会社でございます。分子式、構造式、分子量等は御覧のとおりでございます。

また、4ページ目、物理的・化学的性状でございますが、水への溶解度は34,600 mg/L、1-オクタノール・水分配係数は1.1等となっております。

また、5ページ目、申請に係る情報でございますが、新規有効成分ジンプロピリダズを含む製剤であるエフィコンSLの登録申請を令和5年4月27日に受け付けております。また、豪州をはじめとする5か国で農薬登録されてございます。

4の作用機作でございますが、ジンプロピリダズは昆虫類及び甲殻類の感覚器官である弦音器官の一過性受容体電位バニロイドチャネルの上流部分のシグナル伝達をブロックすることにより、害虫は摂食行動などに支障を来し、最終的に死亡すると考えられております。IRAC分類は36と分類されております。また、適用病害虫の範囲及び使用方法でございますが、御覧のとおり作物名、適用病害虫名、希釈倍数、使用液量、使用時期等は表のとおりとなっております。

8ページ目にまいります。

IIの安全性に係る試験の概要でございます。ジンプロピリダズは令和6年10月23日に内閣府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。動物代謝でございますが、ピリダジン環とピラゾール環を標識いたしました2種類のジンプロピリダズ標識体を用いて動物代謝試験が実施されております。1-1の経口吸収率でございます。胆汁中排せつ試験が実施されておまして、表2に投与後72時間の胆汁、尿及び糞中排せつ物が示されてございます。低用量群では経口回収率は88 %から91.4 %ということとなっております。また、二つ目の尿、糞中排せつ試験が実施されておまして、表3に投与後168時間の尿及び糞中排せつ率が示されております。こちらも低用量群に関しましては、御覧のと通りの経口吸収率となっております。また、1-2に分布、1-3に代謝の内容をまとめております。

続きまして、11ページ目、毒性試験の結果概要でございます。

資料1（食品安全委員会評価書）に示す各種毒性試験の結果の概要を表4に示しております。ジンプロピリダズの急性毒性は、経口の投与経路においてはラットでLD₅₀が300から500 mg/kg体重、経皮及び吸入のいずれの投与経路においても弱く、皮膚感作性は認められておりません。また、ジンプロピリダズ投与による影響は主に体重増加抑制及び肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）が認められております。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

食品安全委員会での評価でございますが、表4の下にございます15ページ目でございます。食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量または最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験の17 mg/kg体重/日であったが、より長期間実施されたラット2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験及びマウス18か月間発がん性試験の無毒性量は21 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.21 mg/kg体重/日を許容一日摂取量と設定しております。

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対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の120 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.2 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定しております。

続きまして、使用者安全の観点からⅢの農薬使用者暴露許容量の設定でございます。

急性毒性試験の結果において、経皮または吸入経路特異的な毒性は見られなかったこと及び農薬としての使用方法から、ジンプロピリダズの農薬使用者暴露許容量の設定に当たっては、経皮または吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと判断いたしました。よって、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を設定したいと考えております。

まず、マウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験において、雄の68 mg/kg体重/日投与群で認められた副腎絶対及び比重量増加により、雄の無毒性量が設定できなかったが、より低用量で長期間実施されたマウスを用いた18か月間発がん性試験では、雄の無毒性量として21 mg/kg体重/日が得られております。

また、各試験で得られたジンプロピリダズの無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた90日間反復経口投与試験の体重増加抑制等に基づく無毒性量17 mg/kg体重/日でございましたが、より長期間で実施されたラット2年間反復経口投与毒性試験、発がん性併合試験及びマウス18か月間発がん性試験の体重増加抑制等に基づく無毒性量は21 mg/kg体重/日であったことから、これをAOELの根拠とすることが妥当と判断いたしました。

また、最小の無毒性量に近い投与量におけるラットを用いた動物代謝試験の経口吸収率は胆汁中排せつ試験の30 mg/kg体重投与群の87.8から91.4 %であり、経口吸収率は80 %を超えることから、AOELの設定に当たっては、経口吸収率による補正は必要ないと判断しております。

以上の結果から、ラット2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験及びマウス18か月間発がん性試験の無毒性量21 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.21 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量（AOEL）と設定することを御提案します。

続きまして、21ページ目でございます。

急性の農薬使用者暴露許容量でございます。単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の120 mg/kg体重であり、得られた毒性所見を検

討した結果、これを根拠としてAOELと同様に経口吸収率による補正は必要ないと判断し、安全係数100で除した1.2 mg/kg体重を急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）と設定することを御提案します。

続きまして、23ページ目でございます。

Vの暴露量の推計でございます。ジンプロピリダズを用いたヒト皮膚試料を用いた*in vitro* 経皮吸収試験が実施されております。ピリミジンのジンプロピリダズ標識体をアセトニトリルに溶解し、ジンプロピリダズ原液を調製し、ジンプロピリダズ原液を乾固した残渣にジンプロピリダズ10.8%液剤を加え、119.06 g ai/Lになるように調製したものを製剤として準備しております。また、希釈液については、こちらの原液を乾固した残渣に製剤白試料及び水を混合して0.6 g ai/L及び0.14 g ai/Lになるように調製したものを用意しております。こちらはそれぞれ200倍希釈液と850倍希釈液となります。

また、試験容器にレセプター液を満たし、その上部にヒトの皮膚試料を接触させて、上記の調製した製剤、200倍希釈液及び850倍希釈液を皮膚試料の表面に均一に適用しております。処理8時間後に皮膚表面を洗浄剤で洗い、麵棒で拭き取り、表面へ残存する放射性物質を回収しております。処理24時間後に皮膚試料を採取し、テープにより角質層中の放射性物質を回収し、その濃度及び回収率を測定しております。また、レセプター液を経時的に採取し、皮膚を透過した放射性物質の濃度を測定しております。

試験例数でございますが、製剤、200倍希釈液及び850倍希釈液について、それぞれ皮膚の健全性の基準（経皮電気抵抗性（TEER）1 k Ω 以上かつ視覚的に無傷である）という基準を満たした8例で試験が実施されております。

試験結果は表8にお示ししております。

（イ）の経皮吸収率の推定結果でございますが、農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき、角質層中残渣量、試験の回収率による補正及びサンプル間の変動を考慮いたしまして、ジンプロピリダズ製剤の経皮吸収率は0.25 %、200倍希釈液の経皮吸収率は13 %、850倍希釈液の経皮吸収率は17 %と推定しております。また、本剤の成分の組成から有機溶媒を含有するため、液体製剤（有機溶剤ベース）と判断しております。

（ウ）の暴露評価に用いる経皮吸収率でございますが、申請されたエスフィコンSLは経皮吸収試験に用いた製剤と同一組成であることから、評価に用いる経皮吸収率は表9のとおり適用したいと考えております。表9にその暴露評価に用いる経皮吸収率をまとめてございます。

今回、農薬使用者暴露試験は提出されておられません。

3の暴露量の推計でございますが、Iの5の適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量を予測式により推計しております。推計に当たっては農薬使用者への影響評価ガイダンスに準拠しております。推計に用いたパラメータ等及び暴露量の推計結果は資料3の別添1にお示ししております。

資料3の別添1でございます。こちらに御提案しておりますAOEL、AAOEL案を入力いたしまして、

また、経皮吸収率につきましては先ほどの経皮吸収試験の結果を利用いたしまして、調製時の予測式及び散布時の予測式を用いまして暴露量を推計しております。その結果、%AOEL、%AAOELの列を御確認いただきたいのですが、いずれも100%未満となっております。

評価資料の方に戻ります。

VIのリスク評価結果でございます。「Iの5の適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量は、AOEL及びAAOELを下回っていた」でございます。

以上でジンプロピリダズの説明は終わりたいと思います。ありがとうございました。

○●●● ありがとうございました。

では、この剤について今までの説明で質問、御意見とかございますでしょうか。特にありませんか。

どうぞ●●●。

○●●● 恐れ入ります。すみません、今頃気がついた細かいことで恐縮なのですが、25ページの計算なんですけれども、物すごく小さいことで恐縮なのですが、③のサンプル間の変動というところなんですけれども、その製剤は $0.11 + 0.16 \times 0.84 = 0.249$ とあるんですけれども、これちょっと私の勘違いかもしれないのですが、計算がなかなか合わないんですが、25ページです。PDFだったら26ページの③、0.16と0.84に0.11を足して0.249と書いてあるじゃないですか。0.244にはなるんですけれども、0.249にならないので、細かくて申し訳ないですけれども、その次は合っていると思うので、ちょっとすみません、後でやっていただければと。

以上です。失礼しました。

○農薬審査官 ありがとうございます。

恐らく計算の式の値と、あともう一つ、こちらの表8の方でこちらはB f R計算シートを用いて算出しているのですが、その場合の補正吸収量0.11と標準偏差0.16、あと補正係数0.84を掛けた場合の最終吸収量が0.249というふうにエクセル上の計算でこのような値になっているということもございまして、あえてここはその値に合わせているというところが実はございます。若干丸め方の違いで、このような差が恐らく出ているのではないかなとは思っております。

○●●● なるほど。丸め方の問題ということですね。ただ、ここに数式をわざわざ書いてありますから、計算すると違うのはちょっとまずいなど。

○農薬審査官 そうですね。そのイコールが成立していないという御指摘はおっしゃるとおりと存じます。少し工夫をしたいと存じます。ありがとうございます。

○●●● お願いします。

○●●● 中学生が見たら怒るかもしれませんね。一番下の桁だけ計算しても4になるはずなので。では、

それ以外はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、少しここは表現を……

○農薬審査官 事務局の方で修正して、座長に御確認いただくということでよろしいでしょうか。

○●●● 分かりました。

それでは、ここ以外は御意見がないみたいですから、事務局案ということでいきたいと思います。今の数式の件に関しては、少し事務局で表現を工夫していただいて私の方で確認します。●●●、ありがとうございました。

それでは、この影響評価についての審議は終わりにしますので、事務局で所定の手続を進めてください。

事務局から何かございますか。

○農薬対策室長 ございません。

○●●● ありがとうございます。

それでは、議題（２）、ここからは再評価剤に入りますけれども、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、フェリムゾンの審議に入ります。

事務局より資料4の説明をよろしくをお願いします。

○農薬審査官 ありがとうございます。それでは、資料4の御説明に入りたいと思います。

資料4でございます。フェリムゾン農薬使用者安全評価書案でございます。

資料の3ページ目でございます。経緯でございますが、令和5年9月21日に農業資材審議会への諮問を行いまして、本日、農薬使用者安全評価部会において御審議いただくこととなっております。

4ページ目でございます。

フェリムゾンの申請者は、住友化学株式会社でございます。分子式、構造式、分子量は御覧のとおりとなっております。

5ページ目、物理的・化学的性状でございますが、水への溶解度は208 mg/L、オクタノール・水分配係数は2.9となっております。

また、次のページでございますが、申請に係る情報でございます。令和4年9月に再評価を受けるべき者から試験成績等を受理しております。フェリムゾンは2024年11月現在、韓国、ベトナム、マレーシア、台湾で登録されてございます。

作用機作でございますが、フェリムゾンはピリミジノンヒドラゾン系化合物であり、いもち病菌等の膜機能または脂質生合成系に作用して、菌糸生育及び孢子形成を阻害することで殺菌効果を示すと考えられてお

ります。FRAC分類はU14となっております。

続きまして、5の適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法でございます。評価対象となるフェリムゾンを含む有効成分として含有する40農薬について、適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法を別添1に示しております。

資料4別添1でございます。こちら40製剤につきまして使用方法を掲載しております。主にイネへの適用がございまして、適用病害虫、使用量、使用時期、本剤の使用回数等は御覧のとおりとなっております。

評価書案の方に戻ります。

7ページ目、II、安全性に係る試験の概要でございます。フェリムゾンは、令和6年10月30日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。食品安全委員会では、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き実施されている試験も確認されましたが、フェリムゾンの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断されております。

動物代謝でございますが、ピリミジン環及びヒドラゾン結合の炭素を標識した2種類の標識体を用いて動物代謝試験が実施されております。

1-1の経口吸収率でございます。まず、Wistarラットを用いてピリミジン環標識体とヒドラゾン結合標識体の2種類を用いて低用量もしくは高用量での単回経口投与での尿中・糞中排せつ試験が実施されております。投与後7日における尿及び糞中排せつ試験の結果は表2に示されております。

また、②といたしまして、胆管カニューレを挿入したWistarラットにピリミジン環標識体フェリムゾンを低用量で単回経口投与して胆汁中排せつ試験が実施されております。投与放射能は、投与後24時間で胆汁中に44.5 %TAR、尿中に18.1 %TAR、糞中に0.8 %TAR排せつされております。

胆汁中と尿中の排せつ物の合計から経口投与後24時間の低用量単回投与群の吸収率は62.6 %と推定しております。ただし、本試験の総回収率は63.4 %であり、90 %を下回ることから、排せつ物の収集期間が十分ではないと考えられました。

1-2に分布、1-3に代謝の概要を取りまとめてございます。

続きまして、10ページ目、2の毒性試験の結果概要でございます。

資料1（食品安全委員会評価書）に示す各種毒性試験の結果の概要を表3に示しております。

フェリムゾンの急性経口毒性のLD₅₀はラットで雄725 mg/kg体重、雌で642 mg/kg体重等となっております。経皮・吸入のいずれの投与経路においても急性毒性は弱く、眼に対しては強度の刺激性が認められ、皮膚に対しては正常皮膚では軽度の、擦過傷のある皮膚では強度の刺激性が認められております。皮膚感作性は認められておりません。

フェリムゾン投与における影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び血液（貧血）が認められて

おります。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

食品安全委員会での評価結果につきましては、こちらの表の末尾にございます18ページ目からでございます。ラットを用いた2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験において、雌雄ラットで鼻腔扁平上皮がんの発生頻度増加が認められております。刺激性のある本剤の鼻粘膜に対する長期暴露により炎症性変化が誘発され、細胞が損傷、修復を繰り返し、持続的な細胞増殖の亢進及び化生へと進んだ結果と考えられました。各種メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、ラットにおいて認められた腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられます。

食品安全委員会では、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験の1.94 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定しております。

また、フェリムゾン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対する無毒性量または最小毒性量のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験並びにイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の30 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定しております。

続きまして、公表文献における研究結果でございます。

表4に示すデータベース「Web of Science Core Collection、MEDLINE、KCI-Korean Journal Database、Russian Science Citation Index、SciELO Citation Index及びJ-STAGE」を用いて、それぞれ2007年1月1日から2021年12月31日を検索対象期間として、有効成分名及びフェリムゾンを含む製剤名をキーワードとして公表文献を検索し、評価対象となる影響、評価対象の生物種等についてガイドラインで定めるキーワードで絞り込みが行われております。

Web of Science Core Collection、MEDLINE等を用いた場合、全文に基づく適合性評価の対象となるヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）でございますが、該当する公表文献はゼロ報でございました。

一方で、J-STAGEを用いた場合には、全文に基づく適合性評価の対象となった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は1報ございましたが、評価の目的と適合するものはないと判断しております。

なお、フェリムゾンは、欧米で農薬として登録されておられません。また、JMPRでの評価も行われておりません。したがって、EFSA、USEPA、JMPRの評価書に引用されている公表文献は検索されておられません。

表4は今申し上げた内容を表にまとめてございます。J-STAGEにおいて、前文に基づく適合性評価の対象と

なったヒトに対する毒性の分野の論文が1報ございまして、これを評価に用いないという判断をしておりますので、机上配付資料1でその内容を示しております。

机上配付資料1でございます。文献といたしましては、農薬及びその環境変化体の変異原性物質生成能における定量的構造活性相関解析というものでございまして、判断理由といたしましては、本剤を含む21種類の農薬及び27種類の水環境中での様々な環境変化体の変異原性強度を評価しておりますが、使用した菌株はTA100株のみでありまして、試験法が適切ではないと判断しました。また、フェリムゾン及びそのPTPWsは陰性でございました。また、試験成績（資料13）の復帰突然変試験においてもフェリムゾンは陰性でございます。こういった理由からこの評価に用いる必要はないと考えてございます。

評価書案の方に戻ります。

21ページ目から使用者安全評価の観点から、農薬使用者暴露許容量（AOEL）の設定についてでございます。

急性毒性試験の結果において、経皮または吸入経路特異的な毒性は見られなかったこと及び農薬としての使用方法から、フェリムゾンの農薬使用者暴露許容量の設定に当たっては、経皮または吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと判断しました。よって、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を設定したいと考えております。

各試験で得られたフェリムゾンの無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の着床後胚・胎児死亡率の増加に基づく無毒性量8 mg/kg体重/日でございました。また、最小の無毒性量に近い投与量におけるラットを用いた動物代謝試験の経口吸収率は尿及び糞中排せつ試験の5 mg/kg体重投与群の尿中排せつ物から推定した42.1から69 %でございまして、供試動物の性別及び標識体により顕著な違いはなく、いずれの総回収率も90 %を超え十分に高いことから、AOELの設定に至っては、補正に用いる経口吸収率はピリミジン環及びヒドラゾン結合標識体の雌雄の値の算術平均値である56.7 %とすることが妥当であると判断いたしました。

こちらは事務局よりでございますが、上記のとおり経口吸収率につきましては、総回収率が良好なⅡの1の1-1の①の尿・糞中排せつ試験の低用量（5 mg/kg体重）単回投与群の尿中排せつ率42.1から69 %を根拠として、算術平均56.7 %としております。一方で、Ⅱの1の1-1の②の胆汁中排せつ試験では、ピリミジン環標識体フェリムゾンの低用量単回投与群の尿中及び胆汁中排せつ試験の合計から算出した経口吸収率は62.6%となります。しかしながら、総回収率は63.4%と90%を大きく下回る値となっております。事務局案では、こちらの経口吸収率は考慮しない案としておりますが、委員の御意見を頂けるとありがたく存じます。もしこちらの経口吸収率も平均に取り入れるとした場合には、算術平均値は57.4%となります。

こちらにつきまして、委員から御意見を頂いております。●●●より、事務局案のとおり②の胆汁中排せ

つ試験では、総回収率は63.4%と90%を大きく下回る値となっており、試験が成立していないので、胆汁中排せつ試験データは使用できないと考える。案どおり算術平均の56.7%でよいのではないかと御意見を賜っております。

説明を続けます。

以上の結果から、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量8 mg/kg体重/日を、経口吸収率56.7 %により補正し、安全係数100で除した0.045 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量（AOEL）と設定することを御提案します。

なお、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験において、3,000 ppm投与群の雌雄に鼻腔扁平上皮がんの発生頻度の有意な増加が認められております。各種検討試験の結果、刺激性のある本剤の鼻粘膜に対する長期暴露により炎症性変化が誘発され、細胞が損傷、修復を繰り返し、持続的な細胞増殖の亢進及び化生へと進んだ結果と考えられました。また、遺伝毒性試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられました。また、AOELの設定根拠試験といたしますウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量は8 mg/kg体重/日でございますので、腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められた投与量、3,000 ppm、雄で123 mg/kg体重/日、雌で145 mg/kg体重/日、これらより十分に小さいことから、発がん性に関しては十分なマージンが確保されていると判断しております。

続きまして、24ページ目のIV、急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）の設定でございます。

フェリムゾン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対する無毒性量のうち最小値は、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験並びにイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の30 mg/kg体重/日であり、得られた毒性所見を検討した結果、これを根拠としてAOELと同様に経口吸収率56.7 %による補正を行い、安全係数100で除した0.17 mg/kg体重を急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）と設定することを御提案します。

続きまして、Vの暴露量の推計でございます。

今回、フェリムゾンに関しましては、経皮吸収試験や圃場における農薬使用者暴露試験は提出されてございません。したがって、3の暴露量の推計でございますが、こちらはIの5の適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量を予測式により推計しております。推計に当たっては、「農薬使用者への影響評価ガイダンス」に準拠しております。推計に用いたパラメータ等及び暴露量の推計結果は資料4の別添2にお示ししております。

資料4の別添2でございます。40製剤につきまして暴露量の推計を行っております。御提案しておりますAOEL、AAOEL案を入力いたしまして、経皮吸収率はデフォルト値を用い、調製時と散布時の予測式

を用いまして暴露量を推計しております。％AOEL、％AAOELを御覧になっていただきますと、いずれも100％未満となっております。

評価書案に戻りまして、27ページのVI、リスク評価結果でございますが、Iの5の適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量は、AOEL及びAAOELを下回っていたということでございます。

以上でフェリムゾンにつきまして説明を終わりたいと思います。ありがとうございました。

○●●● ありがとうございました。

それでは、このフェリムゾンの再評価ですが、御意見、コメント等ございますでしょうか。

事務局からの投げかけは、先ほど四角囲みで説明した経口吸収率の話のところですね。先ほど読み上げられたとおりで、●●●は事務局案でいいだろうというお話ですが、●●●、何かございますか。

○●●● コメントさせていただいたとおりでございますが、本来であれば胆汁中排せつ試験のデータを重んじるのですけれども、試験が成立していなさそうなので、それは特に加えなくてもいいというふうに判断させていただきました。

以上です。

○●●● ありがとうございます。これは一緒にする方が異質になると思いますので、これでよかろうかと思います。

ほかにございますか。よろしいですか。

あとは文献ですね。全文に基づく適合性評価の結果、適合性なしとなった机上配付の文献ですけれども、これについて御意見ございますでしょうか。特段ありませんか。

それでは、事務局案で、修正なしということで行きたいと思います。万一微修正がありました場合、私に一任していただくということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、フェリムゾンの農薬使用者への影響評価についての審議は終了いたします。所定の手続を事務局で進めてください。事務局はいいですか。

○農薬対策室長 はい。

○●●● それでは、議題（２）、次の再評価剤ですね。プロスルホカルブの審議に入りたいと思います。

それでは、事務局より資料５の説明をお願いします。

○農薬審査官 ありがとうございます。それでは、資料５を説明させていただきます。

資料５、プロスルホカルブ農薬使用者安全評価書案でございます。

２ページ目でございます。経緯でございますが、令和５年９月21日に農業資材審議会への諮問が行われて

おりまして、本日、農薬使用者安全評価部会において御審議いただくこととなっております。

3 ページ目でございますが、プロスルホカルブは、シンジェンタジャパン株式会社より申請していただいております。分子式、構造式、分子量は御覧のとおりとなっております。

4 ページ目、物理的・化学的性状でございますが、水の溶解度は13 mg/L、オクタノール・水分配係数は4.48等となっております。

申請に係る情報でございますが、令和4年9月29日に再評価を受けるべき者から提出された農薬取締法第8条第3項に基づく試験成績等を受理しております。プロスルホカルブは、令和6年12月現在、欧州、豪州、ニュージーランド等の国々で登録されております。

5 ページ目の作用機作でございますが、プロスルホカルブはチオカーバメート系化合物であり、主に脂質生合成系を阻害し、生体膜変性を誘起し、細胞分裂に影響を与えて雑草を枯死させると考えられています。副次的な作用として、クチクラ層のワックス形成を阻害すると考えられております。HRA C分類は15でございます。

また、5の適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法でございますが、評価対象となるプロスルホカルブを含有する農薬3製剤につきましては、資料5の別添1に適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法を示しております。

資料5の別添1でございます。除草剤でございますが、作物名、適用雑草名、使用時期、使用薬量、希釈水量、使用回数等は御覧のとおりとなっております。

評価書案の方に戻ります。

6 ページ目でございます。Ⅱの安全性に係る試験の概要でございます。プロスルホカルブは、令和6年10月23日、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。食品安全委員会では、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き実施されている試験も確認されましたが、プロスルホカルブの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから評価は可能と判断されております。

まず、動物代謝でございますが、フェニル環を標識した標識体を用いて動物代謝試験が実施されております。

1-1の経口吸収率でございます。こちらは単回経口投与での尿・糞中排せつ試験が2試験、それから、反復経口投与での尿・糞中排せつ試験が1試験、それから、単回投与での胆汁中排せつ試験が1試験の四つ実施されてございます。

まず、一つ目の尿・糞中排せつ単回経口投与試験の結果でございますが、投与後、試験終了時までの尿及び糞中排せつ率は表2に示しております。

表2でございますが、低用量群5 mg/kg体重の方につきましては投与後120時間まで、高用量群500 mg/kg体

重投与群に関しましては、投与後96時間までの尿・糞中排せつ率を示しております。経口吸収率といたしましては、尿、ケージ洗浄液及びカーカスの合計を示しております。

また、二つ目の試験、単回経口投与での尿・糞中排せつ試験でございますが、こちらは投与後96時間の尿及び糞中排せつ率が表3に示されております。経口吸収率は、尿、ケージ洗浄液、組織及びカーカスの合計として算出しております。

また、三つ目の試験といたしまして、非標識プロスルホカルブを14日間経口投与した後、15日目に標識体を単回投与したもので尿・糞中排せつ試験が実施されております。最終投与後168時間の尿及び糞中排せつ率は表4に示されております。経口吸収率といたしましては、尿、ケージ洗浄液、組織及びカーカスの合計として算出しております。

また、呼気中排せつでございますが、呼気中の標識体 CO_2 はいずれも検出限界以下でございました。

また、四つ目の試験でございますが、胆汁中排せつ試験が実施されておまして、投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排せつ率は表5に示されております。表5のとおり経口吸収率に関しましては、胆汁、尿、カーカス、血液及びケージ洗浄液の合計として算出しております。

また、1－2に分布、1－3に代謝の概要をまとめてございます。

続きまして、11ページ目でございます。2の毒性試験の結果概要でございます。

資料1（食品安全委員会評価書）に示す各種毒性試験の結果の概要を表6に示しております。

プロスルホカルブの急性経口毒性試験の LD_{50} はラットで1,049mg/kg体重等でございます。経皮、吸入のいずれの投与経路においても急性毒性は弱く、眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対しては軽度の刺激性及び皮膚感作性が認められております。

プロスルホカルブ投与における影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大、肝細胞空胞化等）及び血液（貧血）に認められております。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められておりません。

発生毒性試験において、ラットでは骨化遅延等が認められておりますが、ウサギ、ラットにおいて、いずれもプロスルホカルブに催奇形性はないと考えられました。

食品安全委員会での評価の結果でございますが、この表の巻末でございます。19ページ目でございますが、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の親動物の雄における0.48 mg/kg体重/日であったが、より長期の試験であるラットを用いた2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験の無毒性量は0.5 mg/kg体重/日であった。2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験の方が2世代繁殖試験より長期の試験であることに加え、この無毒性量の差については用量設定の違いも考慮し、ラットにおける無毒性量は0.5 mg/kg体重/日とするのが妥当であると考えられた。したがって、食品安全委員会は、ラ

ットにおける2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験の毒性量0.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定することとしております。

また、プロスルホカルブ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対する無毒性量または最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の10 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定しております。

続きまして、公表文献における研究結果でございます。

表7に示すデータベース、STN、Web of Science (Core Collection) 及びJ-STAGEを用いて、それぞれ2004年10月7日から2016年3月31日、2016年3月1日から2022年1月31日、2007年1月1日から2022年1月31日を検索対象期間として、有効成分名及びプロスルホカルブを含む製剤名をキーワードとして公表文献を検索し、評価対象となる影響、評価対象の生物種等についてガイドラインで定めるキーワードで絞り込みが行われております。

STN及びWeb of Science (Core Collection) を用いた場合、全文に基づく適合性評価の対象となった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4報のうち、評価の目的と適合するものはないと判断いたしました。

また、J-STAGEを用いた全文に基づく適合性評価の対象となるヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当する公表文献はゼロ報でございました。

また、プロスルホカルブは、アメリカで農薬登録されておらず、JMPRによる評価も行われておりません。欧州では登録がございまして、EFSAの評価書を確認した結果、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当する公表文献は引用されておりませんでした。

そちらの表7の方に今申し上げた内容を取りまとめてございます。STNのデータベースを用いた場合に、全文に基づく適合性評価の対象となったヒトに対する毒性の分野の論文数が4報ございまして、こちらは評価の目的と適合するとして文献数はゼロ報でございますので、その判断に至った理由といたしまして、机上配付資料2の方でその内容をお示ししております。

机上配付資料2です。いずれの4報とも英文の論文でございまして、こちらの評価に用いなかった理由でございますが、ヨーロッパの農薬をレビューした疫学論文でございまして、プロスルホカルブは個別に試験されていないため、毒性や作用機序に関する現在の立場を変えるような新しいデータは提示されていない。2報目、3報目、4報目に関しましてもプロスルホカルブは個別に試験されていないため、毒性や作用機序に関する現在の立場を変えるような新しいデータは提示されていないということで、いずれも評価に用いることは必要性がないというふうに判断しております。

評価書案の方に戻ります。

続きまして、23ページ目の農薬使用者安全評価の観点からの農薬使用者暴露許容量（AOEL）の設定についてでございます。

急性毒性試験の結果において、経皮または吸入経路特異的な毒性は見られなかったこと及び農薬としての使用方法から、プロスルホカルブの農薬使用者暴露許容量（AOEL）の設定に至っては、経皮または吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと判断しております。よって経口投与による短期毒性試験、生殖・発生毒性試験及び神経毒性試験の結果に基づき、AOELを設定することを御提案します。

各試験で得られたプロスルホカルブの無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験の親動物の雄における遠位尿管細管過形成（繊維化を伴う）に基づく無毒性量0.48 mg/kg体重/日でございました。しかしながら、より長期の試験であるラットを用いた2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験の無毒性量は0.5 mg/kg体重/日でございました。2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験の方が2世代繁殖試験より長期の試験であることに加え、この無毒性量の差については用量設定の違いも考慮いたしまして、ラットにおける無毒性量は0.5 mg/kg体重/日とするのが妥当であると考えられました。

また、最小の無毒性量に近い投与量におけるラットを用いた動物代謝試験の経口吸収率は、胆汁中排せつ試験の5 mg/kg体重投与群の55.2から78.7 %でございまして、そのほかの尿・ふん中排せつ試験の結果を含めて供試動物の性別による顕著な違いはなく、いずれの総回収率も90%を超え十分高いことから、AOEL設定に当たっては、胆汁中排せつ試験の雌雄の経口吸収率の算術平均である67.0 %を用いて補正することが妥当であると判断いたしました。

事務局よりの四角囲みでございます。上記のとおり経口吸収率は、胆汁中排せつ試験の結果について、低用量投与群には供試動物の性別による顕著な違いはないと考えまして、雌雄の経口吸収率の算術平均値を求めておりますが、この取扱いについて委員の皆様のお意見を頂けるとありがたく存じます。

Ⅱの1の1-1の①及び②の単回投与による尿・糞中排せつ試験及びⅡの1の1-1の③の反復投与における尿・糞中排せつ試験の経口吸収率を以下に再掲します。いずれの尿・糞中排せつ試験の低用量投与群の経口吸収率にも性差はないと考えられたため、上記のとおり、胆汁中排せつ試験の低用量試験群の結果も雌雄に性差はないと考え、雌雄の算術平均値としております。

表2は単回投与での尿・糞中排せつ試験をお示ししております。②も単回投与での投与後96時間の尿・糞中排せつ試験の結果をお示ししております。③が反復投与の標識体投与による最終投与後168時間の尿・糞中排せつ率をお示ししております。いずれも60 %から70 %の範囲の間で安定しており、かつ高回収率であるという点が共通していることと思われまます。

委員の皆様からの御意見でございます。●●●から、性別に顕著な差がないことについて、尿・糞中排せつ試験においても性別に顕著な差がないと言えるのであれば、そのことに言及してもよいかもしれませんと

いう御意見を頂いております。

●●●より、G L Pで実施された回収率の良好な胆汁中排せつ試験があるので、事務局案どおり、胆汁中排せつ試験での低用量投与群の雌雄の経口吸収率を優先して評価に用いることでよいとの御意見を頂いております。

●●●より、これまでG L Pで実施された高回収率の胆汁中排せつ試験がある場合、それを重視するとしてきた部会の方針を踏襲することでよいのではないかと御意見を頂いております。

事務局よりでございますが、●●●の御意見を踏まえまして、本文中に「その他の尿・糞中排せつ試験の結果を含めて」と追記しております。下線部でございます。御確認いただければと存じます。

説明を続けさせていただきたいと思います。

以上の結果から、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験の0.5 mg/kg体重/日を経口吸収率67.0 %により補正し、安全係数100で除した0.0034 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量（AOEL）と設定することを御提案します。

なお、プロスルホカルブは、EUにおいて登録されておりまして、2007年に評価が行われています。AOELの提案値としましては、0.007 mg/kg体重/日、設定根拠試験は90日間反復経口投与毒性試験でございます。

続きまして、急性の農薬使用者暴露許容量（AAOEL）の設定についてでございます。

プロスルホカルブ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対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の10 mg/kg体重/日であり、得られた毒性所見を検討した結果、これを根拠として、AOELと同様に経口吸収率67.0 %による補正を行い、安全係数100で除した0.067 mg/kg体重を急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）と設定することを御提案します。

なお、EUの方でございますが、2007年当時にはAAOELを検討するということがされておりません。なお、ARfDは0.1 mg/kg体重とされております。

続きまして、31ページ目の暴露量の推計でございます。

経皮吸収試験でございます。今回プロスルホカルブに関しましては、三つの経皮吸収試験が提出されておりまして、ラットの皮膚を用いた*in vitro*、ヒトの皮膚を用いた*in vitro*経皮吸収試験、更にラットの*in vivo*での経皮吸収試験が提出されております。これら三つをトリプルバックという手法を用いて経皮吸収率の精緻化を図るというのが申請者からの主張でございます。

それでは、まず標識体プロスルホカルブを用いたラット*in vitro*経皮吸収試験についてでございます。製剤（New Boxer）白試料に非標識プロスルホカルブと標識体プロスルホカルブを添加し、800 g ai/Lになるように調製したものを製剤としております。また、希釈液については、上記のとおり調製した製剤を水で希釈して20 g ai/Lになるように調製したもの（40倍希釈液）でございます。

試験方法ですが、試験容器にレセプター液を満たし、その上部にラットの皮膚試料を接触させて、上記の調製した製剤及び40倍希釈液を皮膚試料の表面に均一に適用しております。処理6時間後に洗浄剤を塗布した天然海綿で皮膚表面を拭き取り、表面へ残存する放射性物質を回収しております。また、処理6時間後に皮膚試料を採取し、皮膚試料中の放射性物質の濃度及び回収率を測定しております。一方、被験物質の処理期間6時間中、レセプター液の経時的な採取は行われておりませんで、処理6時間後にレセプター液を採取し、皮膚を透過した放射性物質の濃度及び回収率等を測定しております。

試験例数ですが、製剤及び希釈液のいずれも皮膚の健全性の基準（経皮電気抵抗性（TEER）が2.5 kΩ）を満たした6例で実施されております。後述いたしますが、この2.5 kΩに関しまして申請者に確認いたしまして、その根拠となった論文を脚注7の方に記載しております。

次に、試験結果でございます。なお書きのところでございますが、本試験成績には処理期間24時間の試験結果も含まれておりましたが、農薬使用者への影響評価においては、農薬使用者が農薬に直接暴露する期間としてより適切な処理期間6時間の試験を用いることが妥当であると事務局としては判断いたしました。

四角囲みのところでございます。事務局案では、処理6時間の試験結果を採用することとしておりますが、処理6時間と処理24時間の試験結果を以下に掲載いたします。委員の皆様の御意見を頂けると幸いです。

こちらのテーブル2ですが、こちらは800g ai/L、製剤のデータを試験成績より掲載しております。6時間暴露の場合のトータルの総吸収量は5.21 %TAR、24時間暴露の場合には24.3 %TARでございます。表の下の方には、処理6時間と処理24時間の個体値を掲載しております。

また、次のページはテーブル3ですが、こちらは40倍希釈液に対して6時間暴露での吸収量が41.8 %TAR、24時間暴露では83.1 %TARでございます。個体値をその表の下にお示ししております。

こちらにつきまして、委員の先生方より御意見を頂いております。●●●より、6時間が使用者暴露の観点から若干短いということでないのであれば事務局案で問題はないとの御意見でございます。

●●●より、事務局案どおり6時間処理試験群を評価に用いることでよい。●●●からも同様の御意見、●●●からも同様の御意見を頂いております。

●●●から、農薬散布実態の知見を有する方が6時間で十分というのであれば事務局案で問題はないという御意見を頂いております。

説明を続けさせていただきます。

事務局案に基づき、6時間処理した試験群を結果に用いるとしたときの仮定で評価書案を作成しております。角質層中残渣量や試験の回収率による補正を行っておりますが、まず試験の回収率による補正のところにつきまして四角囲みを設けております。本文中をまず読み上げますが、製剤の使用は6例で平均回収率が

95%未満（94.36%）でございました。一部の試料の回収率が95%未満であったため、95%以上の適切な回収率が得られた試料（セル14、24）と95%未満の回収率の低かった試料（セル13、18、19、23）の試験結果を比較しております。その結果、回収できなかった被験物質が吸収されたか否か判断できなかったが、適切な回収率が得られた試料が2例のみと少なく、適切な回収率が得られた試料のみを用いて経皮吸収率を推定することができないと判断いたしました。このため、95%未満の回収率が低かった試料については、回収できなかった被験物質は吸収されたと安全側に立って判断することとし、これらの試料の吸収率が5%以上であったことから、各吸収率を各回収率で補正するという算出方法を取っております。

事務局よりでございます。今申し上げたことと同じなのですが、前回（第17回）で御審議いただいたチオベンカルブと同様に、平均回収率が95%未満で、かつ一部の試料の回収率が95%未満の場合に該当するケースでございます。取扱いについて委員の皆様の御意見を頂けるとありがたく存じます。

使用者影響評価ガイダンスでは、平均回収率が95%未満の場合で、かつ一部の試料の回収率が95%未満の場合、以下のとおりとすることとされております。まず前提といたしまして、適切な回収率が得られた試料と回収率の低かった試料の試験結果を比較し、回収できなかった被験物質が吸収されたか否かを検証する。その結果に基づきまして、A）、B）、C）の三つの選択肢があるということでございます。また、OECDガイダンス、前回、●●●より御紹介いただきましたこちらの方でも、もし回収率が95%未満であっても未回収物質が吸収されなかったか、吸収される可能性が非常に低いことを示す十分な説明がある場合は、未回収物質を含める必要がないと考えられる。具体的には、例えば吸収されたマトリックス（レセプター液、カーカス及び排せつ物）中の量が、低回収率と適切な回収率の試料間で同様であり、かつ非吸収マトリックス（例えば皮膚洗浄液）の量が、低回収率群の方がより低い場合は、未回収部分は非吸収物質によるものであると合理的に推測が可能といった具体的な評価ガイダンスが示されてございます。

こちらは38ページ目の方の四角囲みの中段に個体値をお示ししております。セル14とセル24が総回収率98%と97%で高回収率となります。それ以外のセル13、18、19、23は95%未満でございますので、これらに関しまして吸収された部分と吸収されなかった部分、あと未回収分の比較を行った場合に、事務局といたしましては、前回のチオベンカルブのようにきれいに未回収分が回収されなかったと判断できるようなデータではないと判断いたしまして、ガイダンスに基づき、C）の回収できなかった被験物質が吸収されたか否か判断できない場合に該当すると判断いたしました。ただ、吸収されたか否か判断できなかった場合には適切な回収率が得られたサンプルだけで吸収率を推定するというので、この場合2例しかございませんので、その2例では吸収率を推定できないということで、そうしますと、A）、B）のどちらかを選択するということになりますが、事務局といたしましては、より安全側に立った補正を行うA）の方を採用いたしまして、吸収率5%以上の場合には回収率で補正するというのを判断しております。こちらにつきまして、委員の

先生方から御意見を頂きたいと思います。

こちらに関しまして、事前に御意見を頂いております。●●●より、本文中の「保守的に判断することとし」という表現は分かりづらい。安全を重視したという意味であれば、そのように記載した方がよいかもしれないという御意見を頂いております。●●●より、事務局案で問題ないという御意見を頂いております。

事務局よりでございますが、●●●の御意見を踏まえまして、安全性を重視したという意味合いでございましたので、「安全側に立って判断することとし」というふうに修文しております。御確認いただければと思います。回収できなかった被験物質が吸収されたと安全側に立って判断することとし、すなわちガイダンスのA)の方を選択したということでございます。

説明を続けさせていただきます。

続きまして、38ページ目の後段、一番最後の方の paragraph ですがすけれども、40倍希釈液の試料は6例で平均回収率が95 %未満であった。全ての試料の回収率は95 %未満であり、かつ吸収率は5 %以上であったことから、全ての試料について各吸収率を各回収率で補正したというふうに記述しております。こちらもこれまでに部会では経皮吸収試験を多数御審議いただいておりますが、今回が初めて御審議いただくケースでございます。農薬使用者影響評価ガイダンスでは、平均回収率が95%未満の場合で、かつ全ての試料の回収率が95%未満の場合には、A) 吸収率が5 %未満の場合は、未回収率を吸収率に加算する、B) 吸収率が5 %以上の場合には、吸収量を総回収量として、吸収率を回収率で補正する、ただし、回収できなかった被験物質が吸収されたと判断する場合は、未回収率を回収率に加算するという方針が示されております。このガイダンスに従いまして、今回のケースですと、事務局としては、吸収率を回収率で補正するように計算しております。

委員からの御意見でございます。●●●より、事務局提案のように回収率が95%未満の試料（セル13、18、19、23）では、これらの試料の吸収率が5 %以上であったことから、ガイダンスのB) に従い各吸収率を各回収率で補正していただければと思いますということでございます。ありがとうございます。

また、サンプル間の変動、これを考慮いたしまして、以上の結果からラットの *in vitro* の皮膚経皮吸収率は、製剤に関しましては29 %、40倍希釈液は75 %と推定しております。

続きまして、二つ目のヒト *in vitro* 経皮吸収試験でございます。こちらは同じ試験施設が同じ年に試験をしております。調製方法や試験の実施方法は先ほどの *in vitro* のラットの皮膚試料と同じでございます。違いはヒトの皮膚試料を用いているというところでございます。したがって、事務局といたしましては、処理期間6時間を採用するというふうに考えております。

また、試験例数のところでございます。製剤については皮膚の健全性の基準（電気抵抗性（TEER）が10 k Ω 以上）を満たした5例で実施されております。40倍希釈液については、TEERが10 k Ω 以上を満た

した6例で試験が実施されております。

事務局よりの四角囲みでございますが、先ほどの（ア）の*in vitro*ラット皮膚試験では、皮膚の健全性の基準がTEER 2.5 k Ω でございました。一方でこの試験に関しましては、ヒトの場合は皮膚の健全性の基準がTEER 10 k Ω より大きいとなっております。この違いに問題はないか委員の皆様の御意見を頂けるとありがたく存じます。

なお、先に御審議いただいたジンプロピリダズでは、*in vitro*皮膚試験においてTEERは1 k Ω 以上を健全性基準として採用しております。

OECDの428 *in vitro*経皮吸収試験では、事前に皮膚の健全性を確認することということが示されておりますが、明確な基準は示されていません。一方で、OECDガイダンスのNo. 156 Guidance notesの方では、適用前に皮膚の健全性については決定されるべきであるということで、様々な方法が使用されるということで、その例としてtrans-epidermal resistance、すなわちTEERが引用されております。ただ、こちらにも具体的な値が示されておりました。また、このOECD, 2004cとされている引用文献に関しましても確認いたしました。そちらの方にもTEERの内容は記載されているのですけれども、具体的な数値というのを見つけることができなかったという状況でございます。

これを受けまして委員の先生方から、●●●より、標準的な値があるのか、試験施設ごとに違うものなのか等確認した方がよいという御意見、●●●より、ラットとヒトで差異を設けていることについて妥当な根拠が示された方がよいのではないかという御意見、●●●より、ラットとヒトで皮膚の構造が違うため、健全性の基準が違うのは理解できる。出典までは分からないが、この違いに特に否定的な印象はないとの御意見、●●●より、健全性の基準の差異の根拠が示された方がよい。何例の試料を準備して基準を何例がクリアしたかの確認が必要ではないかとの御意見を頂いております。また、●●●より、ラットとヒトで種差があるので差異を設けることは理解できる。科学的根拠を持って妥当と言えるのであれば受入れ可能との御意見を頂いております。

事務局よりでございますが、委員の皆様の御意見を踏まえまして、以下のとおり、申請者にラットとヒトの皮膚の健全性の基準の差異があることについて質問し、回答を得ましたので御確認ください。

質問の内容としましては、2001年に試験施設「Central toxicology laboratory」で実施した*in vivo*ラット経皮吸収試験と*in vitro*ヒト経皮吸収試験において、皮膚の完全性を確認する際にTEERを設けておりますが、ラットでは2.5 k Ω 、ヒトでは10 k Ω と差が設けられている。こちらについて理由を確認させていただきたいという質問を投げかけております。

こちらに関しまして、申請者から回答がございました。*in vitro*ラット経皮吸収試験及び*in vitro*ヒト経皮吸収試験については、OECD draft guidelines for *in vitro* percutaneous absorption measurementに従って実施

をしております。*in vitro*経皮吸収試験における皮膚試料の完全性の確認手法については、当時より検討がなされ、2011年にOECDのNo. 156、GUIDANCE NOTESがまとめられ、現在は第2版が最新版となっております。こちらは先ほど事務局の方で調べたけれども、具体的な数値が分からなかったと申し上げたガイダンスと同じガイダンスでありまして、事務局側が探した部分とは違うパラグラフを参照して回答が来ております。

具体的には、本ガイダンスのパラグラフ30に皮膚試料の完全性の確認手法の一例として、経皮電気抵抗性を用いる方法（Daviesら（2004））というものが参照されています。このDaviesら（2004）という文献においては無傷皮膚の確認として従来使用されてきたトリチウム水を用いた経皮透過性試験の透過係数（ K_p ）と経皮電気抵抗値の相関性から、生物種ごとにそれぞれ完全な皮膚試料の電気抵抗性許容値が提案されています。ラットでは $2.5k\Omega$ 以上、ヒトでは $10k\Omega$ 以上というものが K_p 値との相関を見たときに妥当な値であるとされています。2001年に実施されたこれら二つの試験については、本文献における許容値に沿った検証がされていたことを確認したということです。

なお、Daviesら（2004）の試験に関しまして、このデータ自体はCTL自体が作成しているデータでございまして、この文献にもCTL特有のデータスタンダード、CTLの標準的な経皮吸収試験で実施した場合のデータなので、ほかの試験施設でこの $k\Omega$ が適用できるかどうかまでは分からないということでございます。

したがって、申請者からは、2001年に実施された二つの試験における皮膚の電気抵抗の許容値は生物種ごとの完全な皮膚試料の電気抵抗値から科学的根拠を持って決定され、現在の規制に沿った基準として妥当であると考えておりますということでございます。

なお、先ほどのGUIDANCE NOTESの部分でございますが、パラグラフ30のところで皮膚の健全性に関しては適用前に確認されるべきということで、その例示としてDaviesら（2004）の文献を参照という記載がございます。

また、質問2では、皮膚の完全性の検証に関連して、何例の皮膚試料を調製して、何例が基準に合格して試験に用いられたかについて、試験成績を確認しても情報が得られないので、その情報も提示いただきたいと申請者に対して質問しておりました。

その結果、試験施設に確認したところ、2001年に実施された*in vitro*ラット経皮吸収試験と*in vitro*ヒト経皮吸収試験では、供試サンプル数35に対して、ラットでは29が合格、*in vitro*のヒトに関しては27サンプル用意したところ、24例が合格ということで、故意に透過率の低いものだけを選んだとは言えないのではないかと思います。

したがって、事務局よりですが、申請者の回答を踏まえまして、31ページの評価書本文の脚注7として基準値の根拠とされる「Daviesら（2004）」の文献情報を追加しております。御確認いただければと思い

ます。

説明を続けさせていただきます。

こちらは*in vitro*のヒトの皮膚試料での試験でございますが、今回も24時間のデータがありますが、農薬使用者への影響評価を考えると、処理期間6時間の試験を用いることが妥当と考えております。四角囲みにその内容を記載しておりますが、先ほどのラットと同じでございますので割愛したいと思います。

以上のことを踏まえまして、角質層中残渣量及び試験の回収率による補正及びサンプル間の変動等を考慮いたしまして、ヒト*in vitro*経皮吸収率の製剤につきましては1.1 %、40倍希釈液のヒトの*in vitro*経皮吸収率は5.1 %と推定しております。

続きまして、(ウ)でございますが、ラットの*in vivo*経皮吸収試験が提出されております。こちらの試験も同じ試験施設が同じ年に試験を実施しております。製剤白試料に非標識プロスルホカルブと標識体のプロスルホカルブを添加し、製剤を調製しております。また、これを40倍希釈したもの、先ほどのラットの*in vitro*とヒトの*in vitro*と同じ製剤希釈液を準備しております。

試験方法としては*in vivo*でございますので、*in vitro*と違いまして、雄ラットの両肩の後部の皮膚に上記の製剤及び40倍希釈液を処理期間6時間で適用しております。適用から6、24、72及び120時間の試験群で試験が実施されております。適用から6時間後に全ての試験群の動物の適用部位を、洗浄剤を塗布した天然海綿で拭き取り、皮膚表面に残存する放射性物質を回収しております。

また、各試験群におきましてテープストリップにより角質層を除去しております。さらに、尿、糞及びケージ洗浄液は、適用から6、24、48、72、96及び120時間に採取し、放射性物質の濃度及び回収率等を測定しております。

事務局といたしましては、こちら49ページ目の試験結果のなお書きのところでございますが、試験成績には、被験物質の適用から72時間の試験群の試験結果のほかに、被験物質の適用から6、24及び120時間の試験群の試験結果も含まれておりましたが、OECDテストガイドライン427「*in vivo*経皮吸収試験」では、排せつ物の収集は通常3回で十分であるとされていることから、排せつ物の収集が4回目に当たる「被験物質の適用から72時間の試験群」の試験結果を用いることが妥当であると判断いたしました。また、下線部の追記は、先生方の御意見を踏まえて追記した箇所、後で御説明いたしますが、「また、適用から24時間の試験群の経皮吸収量（製剤15%、40倍希釈液33%）と適用から72時間の試験群の経皮吸収量（製剤16%、40倍希釈液29%）の比較から、適用から72時間の試験群で経皮吸収は完了していたと判断した」ということを追記しております。

事務局よりの四角囲みでございます。今申し上げたとおりでございますが、この試験に関しましては、四つの試験群が設けられております。また、糞と尿の排せつ物の回収に関しましては、合計6回、時間を空け

て実施されております。

それで、どの試験を代表値として使うかということで、テストガイドラインを確認いたしましたところ、排せつ物のサンプリング間隔というのは通常3回で十分とされているというところでございます。したがって、排せつ物の回収が4回目に当たる適用から72時間の試験群の結果を用いるということを事務局としては御提案しておりました。3回目に当たる適用から48時間というのは試験群が設定されていないため、4回目を採用してはどうかという御提案でございました。

なお、適用から6、24、72、120時間の試験群での経皮吸収率を比較した場合は以下の表のとおりとなります。6時間試験群ですと、製剤吸収率は23 %、希釈液吸収率は36 %となっております。特に希釈液に関しては、各試験群で全て吸収がほぼ同じでございますので、吸収自体は完了していると見て差し支えないのではないかと考えます。製剤に関しましても、6時間と120時間で少し上振れておりますが、4匹での例数ですので、この程度のばらつきは許容されるのではないかと考えてございます。この24時間の試験群で見たときに、既に24時間の段階でほぼ吸収は完了していた、72時間で完全に吸収が完了していたと見て、この72時間試験群を用いることではないかというのが事務局からの御提案でございます。

これに関しまして委員の先生方から、●●●より、テストガイドラインで排せつ物の採取が3回で十分とされている点だけでなく、72時間で吸収が完了していると根拠を持って言えるのであれば、その旨も追記してはどうか、●●●より、事務局案どおり72時間試験群を評価に用いることでよいのではないかと、●●●より、「*in vivo*皮膚吸収試験では、6時間あるいは24時間群を配置して初期の皮膚吸収率を確認し、その後吸収率が一定となるまでの期間観察することを述べている。このため、6時間試験群の1例で低回収率である個体を除いて3例となる場合には、6時間群での皮膚吸収率が使用できないので、同群を削除することによりよいのではないかと。また、*in vivo*試験では動物に経皮投与するため、保定用の包帯に付いて低回収率となる場合もある。120時間の試験群の設定は動物代謝試験の吸収排せつ試験の最大期間に合わせたものと考えられる。そこで、適用から6、24、72及び120時間の試験群での経皮吸収率を比較した場合、24時間及び72時間試験群で吸収率がほぼ安定、特に希釈液回収率に関しては安定していることから、120時間試験群を除外した24時間及び72時間試験群での吸収率算出が適切であると考えられる。」、●●●より、事務局案どおり72時間試験群を評価に用いるのでよいのではないかと御意見を頂いております。

事務局よりでございますが、●●●の御意見を踏まえまして、本文中に「また、適用から24時間の試験群の経皮吸収量と適用から72時間の試験群の経皮吸収量の比較から、適用から72時間の試験群で経皮吸収は完了していたと判断した」ということを追記いたしました。上記の下線部です。御確認いただければと思います。

また、●●●の御意見を踏まえまして、試験成績を確認したところ、6、24、72、120時間試験群の総回収

率は、それぞれ95、95、95、96 %と高い回収率でございました。また、上記の表のとおり、24時間試験群での吸収量は製剤で15 %、40倍希釈液で33 %、72時間試験群での吸収量は製剤で16 %、40倍希釈液で30 %であるため、72時間試験群の時点で吸収は完了していたと考えました。

説明を続けさせていただきます。

以上を踏まえまして、角質層中残渣量や試験の回収率による補正、サンプル間の変動などを踏まえまして、このラット *in vivo* の経皮吸収率は製剤で16 %、40倍希釈液で29 %と推定しております。

以上、(ア) (イ) (ウ) で *in vitro* と *in vivo* のラット、*in vitro* のヒトの試験を見てまいりましたが、(エ) でトリプルパックという考え方でこれらの試験を用いて、ヒトの *in vivo* 経皮吸収率を推定するということをしております。

こちらは事務局の四角囲みでございますが、農薬使用者影響評価ガイダンスでは、複数の試験からの経皮吸収率の推定について記載されておまして、ヒトを用いた *in vitro* 試験、ラットを用いた *in vitro*、*in vivo* 試験の3種類の試験成績を利用できる場合は、ラットとヒトにおける吸収率の差を考慮し、以下の式を用いて経皮吸収率を推定するとなっております。この *in vivo* ヒト = *in vitro* ラット × *in vitro* ヒト / *in vitro* ラットという計算式に先ほどの三つの試験の結果を当てはめまして、その結果、ヒト *in vivo* 経皮吸収率は製剤で0.61 %、40倍希釈液は2.0 %と推定いたしました。また、試験製剤は成分の組成から有機溶媒を含有するため、液体製剤（有機溶剤ベース）と判断しております。

続きまして、こちらの経皮吸収試験（トリプルパック）で得られた試験結果を実際に申請されている製剤に用いるという点に関しまして、(オ) の暴露評価に用いる経皮吸収率でございます。申請製剤3剤のうち2剤に関しまして、この経皮吸収試験の結果を使いたいと申請者から主張されております。

まず、①のボクサーでございます。申請されたボクサーは経皮吸収試験に用いた製剤と組成が同じであることから、プロスルホカルブのリスク評価に用いる経皮吸収率は農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき、表14のとおり適用するということで御覧のとおりとなっております。

また、もう一つ、ムギレンジャー乳剤というものがございます。こちらはプロスルホカルブ46 %乳剤なのですが、こちらは経皮吸収試験に用いた製剤と異なる組成であるということで、皮膚刺激性、皮膚感作性及び剤型の比較から同等性を判断しています。その同等性の判断結果は表15に示しておまして、同等であると判断しております。また、表16には、こちらのムギレンジャー乳剤に経皮吸収試験の結果を用いる際の経皮吸収率を線形外挿法等により算定しております。

続きまして、55ページ目でございます。今回、経皮吸収試験が出されておりますので、3の暴露量の推計でございますが、Iの5の適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量を予測式により推計しております。その結果につきましては、資料5の別添2にお示ししております。

資料5の別添2でございます。3剤でございます。ボクサーの方につきましては、先ほど申し上げましたとおりAOEL案、AAOEL案を代入いたしまして、経皮吸収率はトリプルパックの経皮吸収試験から得られた値を代入いたしまして、調製時の予測式、散布時の予測式を用いまして%AOEL、%AAOELを評価しております。100 %未満となっております。

二つ目のムギレンジャー乳剤に関しましては、経皮吸収試験はトリプルパックの経皮吸収率を用いまして、%AOEL、%AAOELは100%未満となっております。

三つ目の製剤に関しましては、経皮吸収率はデフォルト値を用いまして、いずれも%AOEL、%AAOELが100%未満となっております。

評価書案の方に戻ります。

VIのリスク評価結果でございますが、Iの5の適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の暴露量は、AOEL及びAAOELを下回っていたということでございます。

大変長くなりまして、申し訳ございません。以上でプロスルホカルブの説明について終わりたいと思います。ありがとうございました。

○●●● ということで再評価剤なのですが、長かったところは、経皮の吸収試験でヒトの値を推計するのにラットの*in vitro*と*in vivo*の結果を使いながらトリプルパックという手法を採用したというところ、それからまた、どの時間をどう取るかというような話で大分通常よりもいろいろなことがここで話されたということだと思います。あとは経口吸収試験のところでしたか。

○農薬審査官 AOELの設定に係る経口吸収率で23ページ目です。

○●●● そこですね。ここについては、皆さん、胆汁中排せつ試験がGLPで総回収率もいいことだし、これは事務局案でよろしいでしょうということですよ。この●●●のコメントもこの中で追記してあるということなので、これは大丈夫でしょうか。●●●、これでよろしいですか。

○●●● よろしいと思います。

○●●● ありがとうございます。

それでは、経皮吸収試験についてですね。32ページ目のところですね。ただ6時間処理というのは使用者暴露の観点、実態という点ではいかがでしょうか、事務局。

○農薬審査官 我々としては6時間ぐらいが適切かと思うのですが、●●●にその辺りの御見解を伺えればと思うのですが。

○●●● ●●●、よろしいですか。

○●●● この剤のサンプルであれば、6時間というのはまずこういうことではないかなというふうに私は思います。

○●●● ありがとうございます。では、作業実態にも合っているということで。

○●●● そうですね。

○●●● ありがとうございます。皆さん結局使用者の実態と合っているのかということが懸念としてあるみたいですので、これはクリアされたということで、これは6時間でよいことにします。

次はどこでしたか。

○農薬審査官 36、37ページです。

○●●● そうですね。吸収率が得られなかったので、どうするかという話なのですが、これは安全側に立って判断するというので、出なかったものは吸収したというみなしで処理したということで、ここ自体は委員の御意見でも特に反対の御意見はなかったようですが、先生方、事務局の処理で特に問題あると言われる方はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

特にないみたいですね。

では、それで次が。

○農薬審査官 次が39ページ目ですが、これはガイダンスどおりにやっているものでございます。

○●●● そうですね。これはガイダンスどおりですので、特に御意見はないかと思います。

次が、電気抵抗、TEERを使った場合にラットとヒトで違うのかということで、皆さんやはり私もそうなのですが、差異の根拠は何かあるのかという点です。ガイダンスの中でDaviesさんの文献で根拠は示されているということですね。それから、先ほど御説明ありましたとおり、採取したサンプルがそれなりの確率で合格して試験に使われているということなので、特に有利にしようとしてTEERの高いものだけを一生懸命選んだという感じには受け取れないのではないかなというのが結論ですね。

ここに関して何かコメントのある先生、御質問ある先生はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

そうしたら、次はどこになりますかね。

○農薬審査官 49ページ目から51ページまで、72時間の試験群を用いることでよいかどうかという点です。

○●●● そうですね。吸収の時間を72時間までで取ったということですよ。3回で十分だということで、6時間からずっと時間の経過を追っていても大した変動はなくて、ある程度安定した状態になっているだろうという判断でここを取ったわけですが、大体委員の皆さんも72時間でよろしいのではないかなというお話ではないかと思いますが、72時間で取るということで問題があるとお考えの先生はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

それでは、ここもクリアで、最後のトリプルパックはここに書いてあるので、そのとおりですね。今さっと見たのですが、暴露量、これは*in vitro*のヒトの試験では多分通らないですね。*in vivo*のラットになると吸収率が落ちてきますので、これでヒトを入れて、ヒトはラットよりもまた随分吸収率が減っていま

すから、そこでまた*in vivo*と*in vitro*の比ということで、また減ってということで、それでも高いのは九十何%ぐらいになっていますけれども、さきほど確認した通り恣意的なことをやっていることはなさそうだと思います。これでよろしいでしょうか。

特にこの剤について実際に使われているところから問題があったとか、そういうような話は今のところないわけですね。

○農薬審査官 そういったものは伺っておりません。

○●●● 分かりました。ということなので、リスク評価としてAOEL、AAOELを下回っていたということなので、大丈夫ということになりますね。

それで、あとは文献の方ですが、これは全文評価なのですが、この剤、個別のデータはないということなので、評価には使えないんじゃないかというアセスメントなのですが、これについて御意見ある先生はいらっしゃいますか。よろしいですか。

そうすると、長くなりましたが、事務局案でいくということによろしいですかね。

では、ここでももし微修正が生じるようでしたら私の方で確認いたしますので、御一任をよろしく願います。

それでは、プロスルホカルブの農薬使用者への影響評価についての審議は終了しますが、手続の方をよろしくお願いします。

○農薬対策室長 はい。ありがとうございます。

○●●● 次の剤に行く前に、次はちょっと文献の検討とかで時間がかかるかと思いますので、ここで小休止を入れたいと思います。現在15分ですから、20分再開ということで、そこまで休憩ということにいたします。

では、20分になったらまた再開いたしますので、よろしくお願いします。

15時15分 休憩

15時20分 再開

○●●● それでは、20分になりましたので、議事を再開したいと思います。

委員の皆様、カメラをオンにしてください。ありがとうございます。

それでは、議題（４）再評価に係る１，３－ジクロロプロペン（別名：D-D）の審議に入ります。事務局より資料６、７、８の説明をよろしくお願いします。

○農薬審査官 農薬対策室農薬審査官の●●●でございます。

資料６に従いまして説明いたします。今回は１，３－ジクロロプロペンの公表文献の評価部分について御審議いただければと存じます。

本有効成分、多数の公表論文が提出されておりますので、的を絞って議論させていただきたく、論点を整理して4ページからの四角囲みに記載をしております。後ほど御議論いただければ幸いです。

1, 3-ジクロロプロペンにつきましては、申請者より四つのデータベースを用いて、英文についてはSTN Toxicology Database Cluster及びDialogで2004年から2014年、Web of Science (Core Collection) でその後の2014年から2021年を調査、日本語の論文につきましては、J-STAGEを用いて2006年から2021年の15年間を検索期間として、有効成分名及び1, 3-ジクロロプロペンを含む製剤名をキーワードとして公表文献を検索した結果が提出されております。いずれのデータベースを用いて検索した場合も評価の対象となる影響、生物種等につきましてはガイドラインで定めるキーワードで絞り込みが行われた後、適合性評価へ進めております。

本有効成分はEFSA、USEPA、JMPRの評価書に引用されている公表文献も収集、提出されております。それらも併せて表10に取りまとめました。

2ページ目の表10で説明させていただきますと、対象となる農薬名で検索した後、ヒトに対する毒性分野の論文としてSTN及びDialogでは106報、Web of Scienceで487報、J-STAGEでは47報の論文が抽出されました。そのうち全文に基づく適合性評価の対象となった論文は黄色でペーストしておりますが、STN及びDialogで14報、Web of Scienceで52報、J-STAGEで2報の合計68報、そのうち評価に適合するとしたものが合計9報ございました。さらに、EFSA、USEPA、JMPRの評価書に引用された文献が前のページに戻っていただきまして、34報ありまして、合計43報の文献情報と概要を資料7と資料8に、資料7が疫学以外、資料8が疫学の論文につきまして取りまとめております。こちらの備考及び分類の判断理由につきましても、今回御議論いただければ幸いです。

また、本部会でこれらの論文を更に評価目的との適合性の観点から御検討いただきたいのですが、4ページ目の四角囲みにその論点をお示しいたしました。

事前に先生方からいただいた御意見を青字で記載しております。まず、2パラ目に記載しましたように、本有効成分につきましては、数多くの公表文献が提出されております。令和4年9月2日の部会決定に従いまして、基本的には食品安全委員会の評価の考え方及び評価結果を参照しつつ、本有効成分を含む農薬は、その使用方法から吸入が主な暴露経路であり、以下の点を中心に御意見を頂ければと存じます。

●●●から、公表文献のうち、利用可能か否かの選択基準及びエビデンスレベルの評価のための考え方の枠組みがないと評価が揺れるのではないかとということで、現在の評価書案では評価のプロセスが見えにくいように感じましたという御意見を頂きまして、第5回使用者安全評価部会で御議論、合意いただいた内容でございますが、部会決定とともに食品安全委員会の評価の考え方を参考2として7ページにお示しいたしました。

それでは、6 ページと 7 ページで御説明をいたします。

6 ページの下の方ですが、参考 1 です。本部会での公表文献の取扱いについてのポイントを御説明しますと、4 の当部会と食品安全委員会は同じデータパッケージを取り扱うヒトの健康への影響評価であり、評価について共通である事項が多いことから、評価目的との適合性、結果の信頼性の判断に当たっては、食品安全委員会の評価における基本的な考え方及び評価結果を参考とする。

その上で、5 でございますが、農薬使用者への影響評価の観点から、①として適合性については AOE L 及び AAOE L の検討に使用可能なヒトに対する影響に関する研究であり、評価に使用する観点で妥当な被験物資や試験系等により実施されたものとする。また、二つ目としまして、食品安全委員会の評価におきまして検討対象外となり得る、動物を用いた経口投与以外の毒性分野の文献、また、製剤を用いた毒性分野の文献、疫学に関する文献のうち暴露経路が食品以外である文献も本部会では検討の対象とするとしております。

さらに、疫学研究につきましては、先行して農薬の評価に活用している欧米の評価結果も参照しつつ、我が国の農薬使用者への影響評価という観点から、我が国の農薬の使用実態に照らして当該疫学研究における農薬の使用方法に留意し、審議することとしております。

判断に当たっての基準ですが、その次のページに食品安全委員会の疫学研究結果の評価の考え方を抜粋しております。次のページをお願いします。

2 の基本的な考え方にお示ししているとおり、提出された研究結果につきまして、その質等に留意するとともに、次の点に配慮してということで四つの観点、比較対照群の設定の適切さ、関連指標の算定の適切さ、暴露情報（農薬使用情報）の適切さ、健康関連事象（疾病等）の情報の適切さという点に配慮して健康影響評価の目的に照らし、評価への使用可能性を総合的に判断するとされております。

なお、評価対象物質の適切な暴露情報がない研究結果、それから、健康関連の事象の有無が示されていない研究結果につきましては、評価に使用しないとされております。

それでは、4 ページに戻りまして、これらに基づきまして以降の論点について御審議いただければと存じます。

最初に、本有効成分の食品安全委員会の評価結果を簡潔に御紹介いたしますと、疫学以外の研究論文につきましては、遺伝毒性、変異原性が 11 報、発がん性が 2 報、大気中からの暴露に関するリスク評価が 3 報、代謝動態が 1 報、その他分野 9 報について評価に使用すべきかどうか検討されております。こちらの結果が資料 7 に記載されております。

資料 7 の備考及び分類の判断理由の欄に判断理由がまとめられております。文献ナンバー、一番左でございしますが、こちらは 1,000 番台のものが海外評価書に引用された文献でありまして、それ以外がシステマティ

ックレビューにより検索・収集された結果です。食品安全委員会が最終的に評価に使用するデータと判断したのは、一番先頭のナンバー6の1報でございます。この試験は、慢性吸入毒性試験におきまして、高用量投与の雄マウスで観察された肺腫瘍が代謝クリアランスの飽和によるものであることを解明するトキシコキネティクス研究として定性的なデータとして評価に使用されております。本文献につきましては、使用者安全においても評価に使用すべき文献として、その概要を前回部会の評価書案の表9に記載しておりますので、御確認を頂ければと存じます。

資料6に戻りまして、疫学に関する研究論文、こちらは資料8に取りまとめておりますが、いずれも海外評価書に引用された論文でございます。21件のうち、膵がん、前立腺がん、神経発達症、呼吸器影響との関連を研究した7件のデータを評価に使用するデータとして採用しております。

この評価結果を受けまして、本部会で更に検討すべきポイントといたしまして、まず投与経路が食品以外であることを理由に食品安全委員会で評価対象外とされた論文についてですが、事務局といたしましては、疫学、疫学以外の両分野におきまして、ヒトに対する毒性症状に関する公表文献について、食品以外であることを理由に食品安全委員会で評価対象外とされた論文はないと考えております。一方で、米国における土壌薰蒸剤暴露評価モデル（S O F E A）等を用いた大気中濃度を測定した論文3報、資料7のナンバー14-1、14-2、14-5でございます。資料は14-3になっておりますが、誤植で14-5でございますが、その妥当性については検討されておらず、本部会において検討すべき論文に該当していると考えております。

S O F E Aは土壌薰蒸剤で処理した圃場の近くにいる傍観者の暴露を推計するために使用されるモデルであり、いずれも当該モデルを用いて米国の複数州での大気中濃度を推定することによる周辺住民へのリスクを評価した内容です。本有効成分につきましては、申請者より別途ガイドラインに準拠した1, 3-ジクロロプロペンを含む農薬での圃場における使用者暴露試験が実施され、その結果が提出されておりますので、当該3論文のデータは使用者安全評価という観点では使用しないという提案とさせていただいております。その旨、資料7に赤字で記載をさせていただいております。この判断につきまして御意見を頂ければ幸いです。

続きまして、米国の疫学論文評価の概要につきましてですが、1, 3-ジクロロプロペンは疫学研究の公表文献が多く、米国ではTier IIとしてE P Aがシステムティックレビューを実施し、その結果も含んだ評価書が公表されております。その概要を机上配付資料4にまとめて記載しております。

概要を申し上げますと、概要の部分ですが、米国では四つの農薬事故データソースに報告された事例を解析した結果とともに、疫学研究に関する公表文献をシステムティックレビューした結果が記載されており、その評価結果は総じて1, 3-ジクロロプロペンの暴露と報告された研究で調査された健康影響との間に明確な関連性または因果関係が存在することを示唆する証拠は不十分と結論づけられております。

資料6に戻っていただきまして、この米国の評価書に引用された公表文献12報は全て今回の再評価に当たり申請者が収集・提出しておりまして、資料8に概要と分類の判断理由も含めリストアップしております。食品安全委員会においても、米国の評価書も参考としながら各論文について評価に使用すべきかどうかを検討されておりますが、本部会において追加で評価に採用すべき論文があれば御指摘いただければ幸いです。

●●●、●●●から御意見を頂いておりますので、事務局の回答とともに御紹介いたします。

●●●から、「疫学論文につきまして、腎機能の影響ですが、資料8の「健康関連の事象（疾病等）の調査がない」という記述には同意できません。産業現場での許容濃度の設定では、日米問わず、疫学研究、疫学調査でのadverse effectでは疾病だけでなくサブクリニカルな事象も評価します。Osterloh（1989）（文献番号1201）については、気中濃度と尿中NAG（尿細管障害指標）が測定されており、その関係から管理基準となる気中濃度のディスカッションが可能であるという点で重要な論文と思います。」という御意見を頂きました。

事務局の対応といたしまして、御指摘のありました論文、腎機能に関する論文4報、1201、1202、1185、1203につきまして、資料8へ赤字で追記をいたしまして、さらに、●●●から四つの判断基準が分かるようにと青字で修文いただいた内容を記載しております。

論文No. 1201でございますが、米国カリフォルニア州の散布作業員における1，3-ジクロロプロペンの職業上の空気暴露と尿中に検出される代謝物との関連性及び気中暴露濃度、それから、代謝物と腎尿細管酵素（NAG）の排せつとの関連性を調査した研究でありまして、分類の判断理由に4項目が分かるように記載しております。まず、サンプルサイズがn 14と小さい、対照群として非暴露群の設定がなく、1，3-Dの低濃度・高濃度の比較及び尿中3CNACの排せつ量が低い群、高い群の比較がなされている。尿中3CNACとNAGとの相関係数とともに散布図が、また、高暴露群と低暴露群の各データの散布図が示されている。各作業員の暴露時間、それから、暴露間隔は記載され、気中暴露濃度及び尿中3CNACの平均値及び中央値として示されている。健康関連の事象として疾病は検討されていないが、サブクリニカルな事象として尿細管酵素の排せつとの関連が検討されている。こういった内容で論文No. 1202、それから、論文No. 1185、1203につきまして追加記載をさせていただいております。これらの論文につきまして、改めて評価に使用するデータに分類するかどうかも含めて御議論を頂ければ幸いです。

資料6に戻りまして、●●●から「資料7の分類の判断理由のうち、「被験物質に関する情報の欠如」という表記がありますが、その理由を具体的に記載してほしい」という御意見がありました。

御指摘のありました論文につきまして、資料7の分類に判断理由を赤字で追記いたしました。

資料7の論文No. 1136、「被験物質に関する情報の欠如のため」というところですが、混餌投与とされてい

るが、用量設定の根拠や餌中の濃度測定について記載がない。1, 2-ジクロロプロパン等の不純物の含有量が不明であるということ。それから、論文No.1177、次のページの一番下です。こちらにつきましても、不純物1, 2-ジクロロプロパン等の含有量が不明。1, 3-ジクロロプロペンについて、どの媒体で試験したのか不明確。それから、次のページの先頭でございます。論文No.1178、供試された1, 3-ジクロロプロペンの由来、純度等が不明という内容を記載させていただいております。

資料6に戻りまして、併せて●●●から、「米国カリフォルニア州の気象条件等に基づいて推定された結果があるとはいえ、より低濃度で現地周辺住民というヒトへの影響があったという高確度な解析結果ならば、周辺住民への暴露を対象としていることから、日本の使用者安全評価という観点では活用できないとは単純には言い切れないのではないのでしょうか」という御意見を頂きました。

事務局からの回答ですが、まず該当の論文はいずれも傍観者や住民の暴露量をモデルを用いて推計したものであり、それを健康影響と関連づけているものではございません。そのため農薬使用者の暴露量推定に利用できるかの観点で検討いたしました結果、以下の理由により評価に使用できないデータとして分類することを御提案しております。

一つ目としては、本有効成分につきましては使用方法に基づいて日本及び米国で実施した農薬使用者暴露試験成績が提出されております。また、二つ目といたしまして、当該論文は米国の使用方法や気象、土壌等の環境条件で暴露量を推定しているもので、結果の数値をそのまま我が国の使用者暴露評価に使用することは不確実性が高いと考えております。

こちらの内容につきまして、表7の一番最後の方ですが、論文No.14-1、14-2、14-5について備考及び判断理由にその旨を追記しました。論文No.14-1を御紹介いたしますと、1, 3-ジクロロプロペンを含む農薬について登録された使用方法に従った圃場における使用者暴露試験が別途実施され、そのデータが提出されている。本論文のデータは農薬使用者以外の暴露について、米国カリフォルニア州の気象条件等に基づいて推定された結果であり、結果の数値をそのまま我が国の使用者暴露評価に使用することは不確実性が高いため、使用者安全評価という観点では活用できないという内容とさせていただいております。

続きまして、資料6に戻ります。

4番目の観点といたしまして、症例報告（中毒事例）についてです。農林水産省の農薬使用に伴う事故及び被害調査（直近10年間）におきまして、1, 3-ジクロロプロペンが原因となる事故は報告されておらず、今般再評価におきまして提出された公表文献には症例報告がなかったことから、本評価書案本文には症例報告について特段の記載はしておりません。こちらにつきましても御検討いただければ幸いです。

なお、米国では机上配付資料4に記載しておりますとおり四つの農薬事故データソースから事故情報が収集されておりますが、多くは警告剤として混合されたクロロピクリンによる呼吸器や目の刺激によるものと

されております。

五つ目の論点といたしまして、公表文献報告書におきまして、申請者によって全文に基づく適合性評価の結果、評価の目的と適合しないとした文献リストとその判断理由も机上配付資料3に取りまとめております。こちらは数が非常に多く、100報近くありまして、個々の論文につきましては説明を割愛させていただきますが、これらの文献の中で使用者安全評価に採用すべき文献がありましたら御指摘いただければ幸いです。

こちらにつきまして、●●●から、「机上配付資料3で大気中濃度のモデル推計の論文が適合性なしとして評価されていますが、今後、バイスタンダーへの安全性を評価する際には必要になるかもしれないと思いました」という御意見を頂きまして、御指摘のありました四つの論文、論文No. 12-7、12-8、12-20、12-23につきましては、公表する資料である資料7へリストアップいたしました。資料7の7ページから8ページのところにそれら4報を追記いたしました。

なお、他の大気中濃度を測定した論文と整合性を取りまして、使用者の安全性評価には使用しないデータとして分類をさせていただいております。こちらについても御検討いただければ幸いです。採用となりました際には、先ほど先頭で御説明いたしました表10とか本文の文献数も一部変更となることを御承知おきいただければ幸いです。

現時点で評価に使用すべきと判断した文献の概要を評価書案の8ページから11ページに取りまとめておりますが、まずはこれまで説明いたしました論点につきまして御議論を頂ければ幸いです。

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。

それでは、まず食安委が評価したもの、それから、投与経路が食品以外であるから食安委が評価対象外としたけれども、こちらの部会では作業者、農薬使用者への安全性ということで取らなければいけないようなものがあるかどうか、それから、疫学論文の扱いですね、まず一番最初のそもそも論として、選択基準とか、●●●、考え方の枠組み、プロセスが見えにくいということで、ある程度どういう結果かというのは今説明いただいたと思うのですが、いかがでしょうか。

○●●● ありがとうございました。

私も改めて復習をさせていただきました。私は今回、資料8の疫学の部分を中心に拝見いたしました。この資料8の関係としては、評価に使用するかしらないかということ判断した上で、それで評価に使用する文献について資料6の方に持って行って、それで、その中で各論文の結論ですね、暴露、それから、健康影響との関連がどのくらいあるとか文献を総合的に評価すると、そういう枠組みだというように理解をしています。

それで、資料6で今回そこに挙がっていない腎障害について、そのところに特に焦点を絞って、それでこの資料8を拝見したのですけれども、この資料8から資料6に行くプロセスがもう少し明確に分かった方がいいのかなと思ひまして、この意見を申し上げたわけでございます。ですから、考え方のプロセスとしての枠組みとしては事務局の御説明のとおりで良いと思うのですが、そのプロセスについて少し感じたことを申し上げたいのですが、●●●、まずはどこまでお話ししたら良いでしょうか。

○●●● 先生、続けてお話しいただければと思いますが。

○●●● 良いでしょうか。

それで、評価に使用するかしないかということはどういうふうに決めるかというのは先ほど御説明にあったように、公表文献の取扱いの基本的考え方の中で、「例えば次の点」ということで四つ挙げられているわけですね、比較対照群の設定の適切さから始まる四つです。なので、それに沿った整理をしたときに資料8にあるように、評価に使用するデータあるいは使用しないデータというふうに判断できるかということを確認した方がいいのではないかなと思うわけです。

それで、腎機能について申し上げますと、1201番の文献がございます。それで、この分類の判断理由という右から2番目のこの列なのですけれども、これはまず比較対照群の設定という点で言うと、対照群として、コントロールとして非暴露群の設定がないけれども、低暴露群と高暴露群との間の比較はされているのですね。それから、関連の指標としては尿中の代謝物とNAG、これは尿中に検出される、尿細管が壊れると出てくる酵素なのですけれども、その間の相関係数と散布図が論文に図として出ています。それから、高暴露群と低暴露群、これは尿中の代謝物が高い群と低い群、また、気中暴露濃度の高い群と低い群、これが散布図として示されていますので、そういう意味では関連指標として示されているかなと思います。

それで、3番目の暴露情報の適切さという点では、これは気中の暴露濃度とか尿中の代謝物の平均値や中央値が示されています。それから、健康関連の事象（疾病）の情報という点では、病気のある、なしという点では検討されていませんけれども、尿細管の酵素NAGの量では測定されているのですね。このNAGというのは、健康保険でも測定する、つまり病院で尿細管機能の検査として測定される指標ですので、まさにこれは健康関連の指標であるというふうに思います。

それぞれのこの四つの判断のポイントに照らして、ここの安全評価部会の判断として評価に使用しないというふうに言ってもよいということなのなのですけれども、私はこの四つのポイントからいうと、評価に使用するデータというふうに判断していいのではないかなと思いました。ですので、腎機能の論文が他に三つございますけれども、それぞれ加筆をしてみましたけれども、資料8全体を、やはり評価に使用するかしないかを選んだプロセスがもう少し分かりやすいように少し整理して、資料の修正をした方がいいのではないかなというふうに思った次第です。

以上です。

○●●● ありがとうございます。

これ先生が加筆されたと思うのですけれども、サイズ、それから、適切な比較がなされているか、実際にある程度ドーズレスポンスみたいな関係が出ているか、といった枠組みが示されればある程度はいけますかね。

○農薬審査官 次回までに。

○●●● 各論文でなかなかその辺までの検討は大変かもしれないのですけれども、一つ決まった枠組みがあると、そこに当てはめて判断していけばいいと思いますので、可能かと思います。NAGは病院で使うのは僕もよく分かっていますし、腎毒性のあるような物質を投与したときに上がってくるのは非常によく見られます。アルブミンについても、尿にたんぱく質が出てくれば腎疾患にリスクが上がるのは明らかですので、腎臓に影響がないと言い切るのは難しいかなと僕も個人的には思います。

そんな形で、資料8にリストアップした論文を全部調べていくことになるのでしょうか。これは疫学ですね。ちょっと飛んでしまいますけれども、●●●でしたか、カリフォルニアの住民で影響が出たという文献に対して、ヒトでのデータということになると、なかなかないというので、ある程度疫学的な観察になるかとは思いますが、その辺も見ていかなきゃならない。だから、これなんかはもしかするときちょっとした暴露のデータが取れると、動物実験と比べて評価ということもある程度可能になるかもしれないですね。

論文No. 1201についてどうでしょうか。

○農薬審査官 論文No. 1201につきましては、気中濃度が測定されておりまして、各作業者の作業時間も明確にされております。気中濃度については、論文では「気中濃度×作業時間」という形で記載されているおり、単位が動物試験と違いますので、比較に関しては換算を慎重に行った上でできないことはないと考えております。

○●●● そうですね。なかなかここでのデータはヒトで貴重なのですけれども、動物でやったときみたいに安全係数をいくつに取るかとか、そんなことを言い出すとちょっと難しくなりますが、それは決まりがないんでしょう、特に。

○農薬審査官 安全係数は種差と個体差を考慮します。

○●●● ヒトのデータだからそのものですね。

○農薬審査官 種差の10はなくなって、個体差の10だけが残るということで。

○●●● なるほど。個体差、そうですね。

○農薬審査官 安全係数は通常ヒトの場合は10としています。

○●●● そうすると、一応ヒトのデータとして使えないことはないということですね。データがちゃんと

していれば。

○農薬審査官 そうですね。はい。データの信頼性は評価が必要です。

○●●● もちろん。では、その評価もありますが、そこら辺の情報をもう少し整理していただいてということでしょうか。

○●●● よろしいでしょうか、一つだけ。

今、個体差のお話が出たのですが、ちなみにこれは参考情報としてお話をしますと、職場での産業化学物質の許容濃度を算出するときに、動物実験から持っていく場合に個体差の10という不確実係数は使いません。それはどうしてかといいますと、この許容濃度というものが100%の安全を保障する性格ではないというところがありまして、例えば非常に特異的な過敏症のような方がいらっしゃる場合の安全を保障する数字ではありませんし、また、やはり現実問題としてその職場の暴露の環境が合わないと思われる方は職業選択の自由がありますので、変わっていかれるということが実際あるんですね。

なので、そこは生活環境、お年寄り、赤ちゃんから元気な大人、それから、病気の方、そうでない人がいる環境とは少し違いますので、そういう意味では仮にこの疫学のデータでヒトのデータとして評価に耐えるというものがあつた場合に、そこでの不確実係数で何を使うかということはよく検討を一回しておいた方がいいかなと思います。

以上でございます。

○●●● ありがとうございます。では、それは検討をお願いします。

○農薬審査官 ありがとうございます。

○●●● 資料7について、●●●からの被験物質に関する情報の欠如ということで事務局から追記していただきましたが、●●●、これでよろしいでしょうか。

○●●● 追記していただいたところ、ありがとうございます。詳しくなってよかったと思うのですが、実はまだちょっとそのままになっているところが残っているのかなというところがございまして。

○●●● お願いします。どこですか。

○●●● 資料7の例えば文献番号で182の分類の判断理由、一番右のカラムがありますよね。それから、2ページ目の文献番号1133、1134、1135にも何か残っちゃっているので、これも具体的に記載していただけると分かりやすくなるかなと。あともう一つ、物質が不適切、文献番号1132、「被験物質が適当でないため」という判断理由があるのですけれども、これについてはもともとのエクセル表で事前説明のときは来ていたと思うので、そこで削除予定のカラムのところには書いてあったのですけれども、被験物質にエピクロロヒドリンが含まれている云々と書いてあって、恐らくこれが理由なのかなと思ったのですが、そういったところも省略せずに書いてあった方が変な勘繰りをされなくて、分かりやすくいいんじゃないかなと思うので、

ちょっと今頃ですけれども、追加させていただければと思います。

以上です。

○●●● 分かりました。じゃあ、これは同じように。

○農薬審査官

記載漏れがありまして失礼いたしました。これも次までに加筆をさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○●●● やっぱ古いものだと不純物が混ざることなのですか。今の追記のところを見て感じたのですが。

○農薬審査官 はい。古い原体ですと、1, 2-ジクロロプロパンという不純物が製造のときに混ざってることがありまして、そういう原体ですと、毒性が強くなったりするということは知られております。現在日本で登録申請されているものにはそれが含まれていない原体ですので、評価からはそれが入っているものは除くという形で進めております。

○●●● おおむねどれぐらいのところからもっとピュアな、1, 2-ジクロロプロパンを含まないような形だと考えていいんですか。

○農薬審査官 時期ということでしょうか。

○●●● そうです。さっきのは1989年とかそんな文献ですよ、混ざっているというのは。

○農薬審査官 1, 2-ジクロロプロパンはちょっと分からないのですけれども、エピクロロヒドリンにつきましては、含む、含まないというのは食安委の方でも確認しておりまして、安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加していた時代があって、今は大豆由来のものなどにもう変わっておりますので、その場合については確認ができます。基本的に今、食安委ではエピクロロヒドリンを含むもので試験をしていた場合と新しいエピクロロヒドリン以外のものを添加している原体があって、そちらの方で試験したものがある場合は新しい試験の方の結果を用いて評価している、そういう形になっておりまして、今現在ですと、こちらの方の中でもエピクロロヒドリンが含まれる、含まれないについては前回の審議の際に用いました資料の中でも記載はしております。ちょっと1, 2-ジクロロプロパンについては不明でございます。ただ、初回の審議のときには、1, 2-ジクロロプロパンのこれは文献の中でよく見てみると、1, 2-ジクロロプロパンの方でやっていた試験があると、そちらは1, 3-ジクロロプロパンの評価に用いることができないのでというので外していたものもあったかなと思いますが、混ざっているかどうかというところは、今現在、手元の資料では確認できないので、申し訳ないです。

○●●● いや、ある年代からはもうそんなのを使っていないよということが分かれば、それよりも古いものはもう混ざっているんでしょということでは使えないということでは扱えるのかなと思ったのですけれども、

またそれはそれで調べてみてください。この剤の場合、古いものでは安定剤として入っているもの、それから、不純物として入っているものと二つの要素があるから面倒くさいけれども、ただ、今現在使っているのは比較的ピュアなもので、安定剤ももっと安全なものだということなので、そういう剤で評価すべきなのでしょうね、文献としても。

●●●もその辺の提案だと思うのですけれども、そんな形でよろしいですか。調べていただいて。

それから、疫学で周辺住民についての研究ですが、前にもヨーロッパの圃場でまいたときに、近くの人はどうだったというような文献があったと思うのですけれども、なかなか使用者安全と周りの人々との関連ということになりますと難しいけれども、どうなのですかね。その辺をこちらから何か一筆を付してもなかなか難しいところはありますよね。周りに危なくないようにしなさいよという注意書きは書けるかもしれないけれども。

○農薬審査官 例えば土壌薫蒸剤ですと、被覆をする。それから、距離をある程度バッファゾーンという形で欧米では表記されますけれども、住居から一定の距離を置いたところを処理する、そういうような形で住民の安全を確保するという形になっていると思います。

○●●● 日本での使用の注意みたいなものには、そういうことは付しているのでしょうか。

○農薬審査官 被覆につきましては、ラベルに記載をしております。

○●●● 住居から離れた場所だという話についてはどうですか。

○農薬審査官 明確に何メートルとか、そういうことは日本では現段階ではちょっと記載できないと。海外ではバッファゾーンという形で距離をきちんと規定しているのですけれども、それをするためには住民の暴露量を定量して、リスク評価をしなければ何メートルが安全なのかということまで出せないんで、評価法がまず整わないとそこまでは書き込めないと考えています。

○●●● そうか。それで、住民の暴露量モデルというのが論文で出ているのは、その辺の背景もあるわけですか。

○農薬審査官 そうですね。この論文につきましては、処理地点から距離を何メートル置くと暴露濃度がどのくらい減衰していくか、大気中の濃度がどのくらい減衰していくかというものをシミュレーションした、そういう論文となっております。

○●●● そちらのことまでこの使用者安全部会でやるべきかどうかというのも難しいですよ。

どうぞ●●●。

○●●● 恐れ入ります。もちろん本部会の趣旨は農薬使用者ということなので、そちらに集中すべきなのですけれども、もともとこの案だと周辺住民を対象にした論文だからという単純な理由で比較しているのかのように見えたので、それに関してちょっとコメントさせていただいたんです。というのは、一般的に農薬使用

者よりは周辺の住民の方とか周辺にいらっしゃる方、たまたまいた方、通りがかった方の暴露量は小さいと一般通念であるというふうに伺いましたので、もしそうであれば、周辺の方で何かしらの有害事象が報告されるもしくは疫学的に因果関係というような話なのであれば、当然それより高濃度暴露されているはずの使用者の方もヒトにおいてそういった懸念があるという情報になり得るという観点でコメントさせていただいた次第です。

ですから、棄却するときも単純に周辺の住民の方を対象にしているからという意味じゃなくて、そこら辺もちゃんと検討した方がいいのではないかと。もちろん将来的に環境が整えば周辺住民の方の健康被害に関しても部会なりで審議すべきと思うのですけれども、少なくとも使用者に限ってもそういう観点はあってもいいかと思った次第です。

以上です。

○●●● ありがとうございます。

これはこれで、そういう観点から少しもう一度見直していただくということで、あとはバイスタンダーについては●●●も同じようなことの御意見を言っておられますね。大気中濃度の話で、さっきの12の幾つかはまたこっちの方に入れるのかな。

○農薬審査官 はい。●●●から御指摘があった論文については適合性なしの方に分類されておりましたので、そちらを適合性ありの資料7の方にリストアップするということで、公表する資料としてそちらに分類するという形にさせていただいております。

○●●● そうすると、そこまでが大体コメントが必要ですね。さすがに米国でやってみたいに別のTierを設けてレビューするとなると、それだけでかなりのマンパワー、時間も必要でしょうし、再評価剤では、よく使用されているものについての文献が結構出てくるという状況もあります。この間の農薬分科会でも再評価を早くやれみたいな話は出てきたわけで、なかなかその辺のバランスは取っていかねばならないので、米国の文献評価は引用する形で進めているんですかね。今ここの記載のヒトにおける知見というのは米国の……

○農薬審査官 こちらは米国の評価において引用されている論文です。

○●●● だから、それはこちらにも載せておくという形になるわけですかね。

○農薬審査官 はい。

○●●● そうしますと、先ほどの例えば腎障害の問題だとか、あと幾つかの大気中の暴露だとかを、机上配付ではなくてこちらに入れるかどうかということですね。

○農薬審査官 そうです。本日お示しした資料7にはもう既に入っております。資料8につきましては、先ほど●●●から御助言いただきましたように、分類の判断理由につきましてもう少し四つの判断基準が分か

るような形で次回までに補足して、改めて資料の御提案をさせていただければと思います。

○●●● 分かりました。

あとは被験物質の情報の話ですね。

○農薬審査官 失礼しました。被験物質の情報も追記いたします。

○●●● 疫学も疫学以外も被験物質についての情報、特にこれはさっき言ったように不純物の件なのか安定剤の件なのか、明確に切り分けできるだろうと思いますので、お願いします。

ということで、記載を追加して仕切り直しという形になるかと思いますが、どちらにしる持ち帰っていただくので、先生方、ほかに何かこうした方がいいというような話がございますか。よろしいですか。

では、こちらで使う文献をもう一度、情報を追記しながら次回か次々回か分かりませんが、その時点でもう一度御提示するというところでお願いしたいと思います。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○●●● 机上配付資料3で適合性なしとなった中で、●●●からの御指摘の3論文は資料7に戻しているのですけれども、12の何番とかいうものでしたかね。

○農薬審査官 はい。そうです。

○●●● それは戻しているのですが、それ以外で資料7に戻した方がいいというのがあればということですが。

○農薬審査官 今のところ、先生方から御意見はないです。

○●●● 御意見はないですね。事前説明の段階では、他に御意見はなかったということですが、もし何かあれば連絡していただくということでいいですか。もし机上配付資料3の中で、後で見ていただいてやっぱりこれは机上配付じゃなくて資料7か資料8の中に入れるべきだというようなものがあれば、事務局の方に御連絡くださいということでもよろしいですか。

それでは、公表文献の方向性で皆様に御審議いただき、疫学論文の扱い方についてある程度合意できたと思いますので、その方向で事務局の方に検討していただきたいと思います。

それでは、事務局の方、よろしいですか。

○農薬対策室長 次回に向けてそのようにさせていただきたいと思います。

○●●● それでは、議題（3）その他になりますけれども、ブタクロール、フェンメディファムのパブコメについて。お願いします。資料9及び10です。

○農薬審査官 事務局でございます。

では、資料9と資料10を用いまして御報告いたします。

ブタクロールとフェンメディファムでございますが、意見募集期間は同じでございますが、令和6年9月

26日から令和6年10月25日にかけて、1か月間、意見募集を行いました。その結果、ブタクロール、フェンメディファムにつきまして両方とも御意見はございませんでした。

御報告といたしましては、以上でございます。

○●●● ありがとうございます。

これは特に御議論ないと思いますが、何か御意見のある方はいらっしゃいますか。大丈夫ですね。

では、これは意見募集の結果を受けて、参考資料11、参考資料12の農薬使用者安全評価書について、特に今何か御意見のある方はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、こちらは農薬分科会に報告ということになりますので、それで御報告いたします。

事務局からは大丈夫ですか。

長くなりましたけれども、本日の安全評価部会の議事は以上となります。

その他、先生方から何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局の方にお返しします。

○農薬対策室長 本日は長時間にわたりまして、熱心に御議論いただきまして誠にありがとうございました。

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、委員の皆様にご確認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。準備が整いましたら、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。

16時25分 閉会