

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

(第19回)

議題(2)及び(3)

農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会

(第19回) (非公開)

令和7年3月6日(木)

14:00～16:40

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 題

- (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

- ・ペントキサゾンを有効成分として含む農薬
- ・プレチラクロール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

○●●● それでは、ここからは個別の農薬についての審議に入ります。

まず、利益相反の状況について事務局から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きまして、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ペントキサゾン、プレチラクロール及び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ありませんでしたので、御報告いたします。

○●●● ありがとうございます。

それでは、議題2、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、ペントキサゾンの審議に入ります。

事務局より資料5の説明をよろしくをお願いします。

○農薬審査官 ありがとうございます。農薬対策室の●●●と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

資料5、ペントキサゾン農薬使用者安全評価書案でございます。

資料の2ページ目でございますが、経緯でございます。令和5年9月28日に農業資材審議会への諮問となりまして、本日、1回目の審議となっております。

3ページ目でございますが、申請者は、科研製薬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。

続きまして、4ページ目に有効成分の物理的・化学的性状を表に取りまとめてございます。

続きまして、5ページ目、申請に係る情報でございます。令和4年9月20日～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。ペントキサゾンは令和7年3月現在、海外では韓国等で登録されております。

また、作用機作でございますが、非ホルモン接触型・光要求性のオキサゾリジン環を有するオキサゾリジンジオン系除草剤でありまして、その殺草作用は細胞構成成分の光酸化的破壊に基づくものと考えられております。

また、5の適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法ですが、今回ペントキサゾンを含有する農薬は91製剤ございまして、その適用表は別添1の方にお示ししております。

別添1です。

こちら、主に直播水稻、移植水稻、それからイグサに適用のある除草剤となっております。使用方法に関しましては御覧のとおりでございます。

評価書案に戻ります。

続きまして、6 ページ目でございますが、安全性に係る試験の概要でございます。ペントキサゾン、令和 7 年 1 月 22 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が過去のテストガイドラインに基づき実施されているものもありましたけれども、適切に代謝・毒性プロファイルを把握できるということで、評価可能と判断されております。

続きまして、動物代謝のうち経口吸収率でございますが、今回、4 つの試験が提出されておまして、尿中・糞中排せつ試験が 3 試験、それから胆汁中排せつ試験が 1 試験でございます。胆汁中排せつ試験につきましては、表 5 に経口吸収率が記載されております。こちらにつきましては、後ほど AOE L 等の設定において、再度御説明したいと存じます。

それから、8 ページ目に分布、9 ページ目に代謝の概要を記載してございます。

次に、11 ページ目でございますが、毒性試験の結果概要でございます。資料 1 の食品安全委員会農薬評価書に示す各種毒性試験の結果の概要を表 3 に取りまとめてございます。ペントキサゾンの急性毒性は経口、経皮、吸入、いずれの投与経路においても弱く、皮膚感作性は軽度の皮膚感作性を有すると考えられました。また、ペントキサゾン投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び膀胱（粘膜上皮過形成等の増殖性病変）が認められております。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

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きまして、雌雄でび慢性の膀胱粘膜上皮過形成の増加が、雌では更に膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められておりますが、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（いきち）を設定することが可能であると考えられました。

食品安全委員会での評価結果でございますが、表 3 の後に記載しておまして、16 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 23.1 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 0.23 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量と設定しております。

また、ペントキサ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は認められなかったことから、急性参照用量（AR f D）は設定する必要がないと判断されております。

続きまして、17 ページ目から公表文献に関する研究結果でございます。表 4 に示しますデータベース、Web of Science（Core Collection）と J-STAGE を用いまして、それぞれ 2006 年～2021 年を検索対象期間といたしまして、有効成分名及びペントキサ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ております。評価の方法につきましては、ガイドラインで定めたとおりに検索を行っております。

まず、Web of Science（Core Collection）を用いた場合ですが、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に該当する公表文献は、ゼロ報でございました。また、J-STAGEにつきましても同じく公表文献はゼロ報でございました。

なお、ペントキサゾンとは欧米で農薬として登録されておらず、JMPRでの評価も行われていないということで、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りません。

続きまして、Ⅲの農薬使用者暴露許容量（AOEL）でございます。

急性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認められなかったこと及び農薬としての使用方法から、ペントキサゾンの農薬使用者暴露許容量の設定に当たっては、経皮又は吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと考えました。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を設定したいと思います。

設定対象試験といたしましては、表6に取りまとめてございます。各試験で得られましたペントキサゾンの無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験のALP増加、肝細胞肥大等に基づく無毒性量23.1 mg/kg体重/日でございました。

また、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きまして、5,000 ppm投与群の雌雄でび慢性の膀胱粘膜上皮過形成の増加、雌では更に膀胱移行上皮乳頭腫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が可能であると考えられました。AOELの設定根拠試験でございますイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量23.1 mg/kg体重/日は、腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められた投与量及び増加が認められなかった投与量よりも十分小さいということで、発がん性に関しま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。

続きまして経口吸収率でございますが、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2 mg/kg体重投与群の79.47～80.80 %でございました。こちらは表5に低用量群と高用量群の経口吸収率をお示ししております。御覧のとおり、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%を超え十分に高いことから、AOELの設定に当たっての経口吸収率は、雌雄の経口吸収率の算術平均である80.1 %とし、80 %を超えておりますので、AOELの設定に当たって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、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量23.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.23 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、急性農薬使用者暴露許容量でございますが、22ページ目でございます。ペントキサ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は認められておりませんので、急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）を設定する必要はないと判断しております。

続きまして、暴露量推計でございます。23ページ目からでございます。

今回、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おられません。したがって、暴露量の推計に当たりましては予測式により推計を行っております。また、推計に当たりましては、「農薬使用者への影響評価ガイダンス」及び「予測式に分類していない使用方法についての使用者安全確保の考え方」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推計結果は、別添2にお示ししております。

別添2です。

こちら91製剤につきまして、全て予測式にある暴露量推計を行っております。全て、%AOELの列を御確認いただきますと、100%未満ということでございます。また、予測式が対応していない使用方法につきましては、部会決定に基づき、必要な防護装備を着用した上で暴露量算出を省略しております。

評価書案に戻ります。

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を下回っております。

ペントキサゾンにつきましては、以上となります。

○●●● ありがとうございました。

では、この剤の評価書案につきまして、質問、コメント等ございますでしょうか。

大丈夫ですか。おられないですね。

それでは、特に質問、御意見等ないようですので、こちらで、事務局案でということで手続を進めさせていただきますと思います。では、事務局で手続を進めてください。

○農薬対策室長 ありがとうございます。では、パブリックコメントを実施いたしまして、その結果については改めて御報告させていただきます。

○●●● ありがとうございました。

それでは、議題2、再評価に係るプレチラクロールの審議に入ります。

事務局より資料6から8の説明をよろしく申し上げます。

○農薬審査官 ありがとうございます。それでは、プレチラクロールの説明に入りたいと思います。

資料6のプレチラクロール農薬使用者安全評価書案でございます。

2ページ目の経緯でございますが、令和5年12月15日に農業資材審議会への諮問が行われており、本日、1回目の審議となっております。

続きまして、3ページ目でございますが、申請者はシンジェンタジャパン株式会社でございます。

分子式、構造式、分子量は、御覧のとおりでございます。

また、次のページでございますが、プレチラクロールの物理的・化学的性状を表に取りまとめたでございます。

続きまして、5ページ目でございます。申請に係る情報ですが、令和4年12月27日から28日に掛けまして、再評価を受ける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。プレチラクロールは、令和7年3月現在、バングラデシュ、中国等で農薬登録されております。

作用機作でございますが、プレチラクロールは非ホルモン型吸収移行性の除草剤であり、植物の脂質生合成系の中で、C₂₀以上の超長鎖脂肪酸生合成系酵素を阻害し、雑草に対して主に葉芽部の伸長を抑制し、増殖を抑え枯死させることにより、除草活性を有するとされております。

また、適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法でございますが、プレチラクロールを含有する農薬は41製剤ございまして、こちらの適用表につきましては、別添1にお示ししております。

別添1です。

移植水稻、直播水稻、イグサ等に適用のある除草剤となっております。使用方法につきましては、御覧のとおりでございます。

評価書案に戻ります。

6ページ目でございますが、安全性に係る試験の概要でございます。プレチラクロールは、令和6年12月18日、食品安全委員会において食品健康影響評価が行われております。食品安全委員会では、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、プレチラクロールの代謝・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。

続きまして、動物代謝の経口吸収率でございます。こちら、ラットを用いた糞及び尿中排せつ試験と胆汁中排せつ試験が2種類ずつ提出されてございます。一つ目の胆汁中排せつ試験の結果は表3に示されております。また、二つ目の胆汁中排せつ試験につきましては、9ページ目の表5に掲載されております。経口吸収率につきましては、後ほどAOELの検討に当たりまして御審議いただきたいと考えております。

9ページ目に分布、10ページ目に代謝の概要を記載してございます。

続きまして、12ページ目からですが、毒性試験の結果概要ということで、資料1の食品安全委員会農薬評価書に示す各種毒性試験の結果の概要が、表6に取りまとめてございます。プレチラクロールの急性経口毒性は、ラットで2,000 mg/kg体重以上、マウスで1,800 mg/kg体重でございました。経皮、吸入及び皮下では、いずれの投与経路においても急性毒性は弱く、腹腔内の急性毒性は1,120 mg/kg体重でございました。目と皮膚に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚感作性が認められております。

プレチラクロール投与による影響は、主に体重増加抑制及び肝臓重量増加、総コレステロールの増加等に認められております。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる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でございますが、21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1.84 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0.018 mg/kg体重/日を許容一日摂取量と設定しております。

また、プレチラクロール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又は最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた急性毒性試験における最小毒性量700 mg/kg体重であり、無毒性量が得られませんでした。認められた所見のほかの試験における発生状況を総合的に判断し、無毒性量はカットオフ値(500 mg/kg体重)以上とすることが妥当と考えられました。

以上のことから、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はカットオフ値以上であったことから、急性参照用量は設定する必要がないと判断されております。

続きまして、22ページ目から公表文献における研究結果でございます。

表7に示しますデータベース、STN及びProQuest Dialog、Web of Science (Core Collection)並びにJ-STAGEを用いて、それぞれ2007年～2018年、2018～2022年及び2007～2022年を検索対象期間として、有効成分名及びプレチラクロール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、ガイドラインに定めるキーワードで絞り込みが行われております。

まず、STN及びProQuest Dialog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2報のうち、評価の目的と適合するものとして2報を選択しております。また、Web of Science (Core Collection)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1報のうち、評価の目的と適合するものとして1報を選択しております。また、J-STAGEを用いた場合は、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に該当する公表文献はゼロ報でございました。これら選択した文献3報につきまして、評価目的との適合性等の観点から、更に本部会で検討した結果、疫学に関する公表文献2報を評価に使用するデータと判断しております。

なお、プレチラクロールは、欧米で農薬として登録されておらず、JMPRでの評価も行われておりませんので、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いません。

表7に今申し上げたものを取りまとめてございます。こちらのとおり、STNで2報、それからWeb of Science (Core Collection)で2報、全文の検索対象となり、最終的に評価書に載せるものは2報というふうな判断をしております。そちらにつきまして、資料7と資料8の方で公表文献のリストをまとめておりますので、御説明申し上げます。

こちら資料7でございます。こちらは備考欄に試験の概要を記載しておりますが、MDA-kb2細胞株を用いてプレチラクロールを含む30種の農薬について抗アンドロゲン作用を調べた報告でございます。評価に使用し

ないというデータと判断しているのですけれども、その理由といたしましては、こちら作用機作に関する文献でございますが、レポーター遺伝子アッセイを行った結果、アンドロゲン作用は認められなかったということ、それから抗アンドロゲン作用につきましても、標準物質であるflutamideの0.093倍であったということでございます。また、評価書の方にも収録しておりますGLP試験でありますアンドロゲン受容体転写活性化試験（資料55）におきまして、結果が陰性であったということでございますので、こちらは評価に使用しないデータというふうに整理させていただいております。

続きまして、残り2報でございますが、残り2報は疫学として検索された文献でございます。資料8でございます。

まず、1報目は、備考欄に疫学の概要を記載しておりますが、ネパールにおけるプレチラクロール50%乳剤を摂取した患者の症例報告ということでございます。判断理由欄に記載しておりますとおり、通常の使用ではなく、自発的に摂取した患者の症例1例でございます。暴露量はプレチラクロール50%乳剤250mLを摂取しております。症例報告として評価書に記載してはどうかと考えております。

続きまして、2報目でございます。こちらは、エジプトで男性因子による不妊の女性94人を対象に、卵胞液中のプレチラクロール濃度と治療結果の関連を調査し、負の相関が認められたという文献でございます。こちら評価書に掲載してはどうかと考えております。サンプルサイズは94人と比較的小さいところでございます。

判断理由のところでございますが、エジプトにおける単一施設の不妊治療対象者のみの重回帰分析において、それぞれの不妊指標（子宮内膜の厚さ、採卵数、受精卵数、分割杯数及び胎のう数）と卵胞液中のプレチラクロール濃度との相関を見ております。暴露量の指標として、対象者の卵胞液中のプレチラクロール濃度を測定しております。対照群がないためオッズ比による結果の提示はございませんが、評価に使用しない理由にはならないと考えまして、こちら評価書に掲載してはどうかと考えております。

評価書の方に戻ります。

24ページ目からでございますが、ヒトにおける知見でございます。①で子宮内膜の厚さ減少等との関連として、先ほどのエジプトの疫学研究結果を記載しております。2パラ目でございますが、卵胞液中のプレチラクロール濃度については、子宮内膜の厚さ、採卵数、受精卵数及び分割胚数との間に負の相関が認められております。ただ、論文の表中では正の相関ということとなっております。本研究には、サンプルサイズが大きいこと、パートナーの精子の質に与える影響を評価していないこと等の限界があると考えられました。また、表の値と論文の結果の記述に矛盾点が認められました。これらのことから、本部会では、子宮内膜の厚さ減少等とプレチラクロール暴露との因果関係に関する証拠が不十分であると判断したという記述としております。

続きまして、中毒事例でございます。こちら、表8にヒトにおける中毒事例で認められた影響等をまとめてございます。

説明を続けます。続きまして、25ページ目から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、経皮又は吸入経路特異的な毒性は認められなかったこと及び農薬としての使用方法から、プレチラクロールの農薬使用者暴露許容量の設定に当たっては、経皮又は吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと判断しております。また、ヒトにおける知見についても、プレチラクロールの農薬使用を通じた暴露に係る健康影響への懸念を示す所見はなかったと記載しております。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を設定したいと考えております。対象試験といたしましては、表10に取りまとめてございます。

こちら、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験において、300 ppm投与群の親動物雌で認められた肝比重量増加及び腎比重量増加並びに児動物雌雄で認められた肝比重量増加により、無毒性量が設定できておりません。しかしながら、ラットを用いたほかの試験、90日間反復経口投与毒性試験及び2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験の最小毒性量が、それぞれ1,000 ppm及び300 ppmであることを考慮すると、無毒性量は300 ppm近辺、約20mg/kg体重/日であると考えられました。

このような記述としておりまして、事務局のからの投げ掛けとしてボックスを設けております。四角囲みのところでございます。2パラ目でございますが、食品安全委員会のプレチラクロール農薬評価書、本評価書案の表6にも記載しているところですが、「本試験において見られた一般毒性学的指標としての肝臓及び腎臓の重量増加に関わる無毒性量は300 ppm未満ではあるが、ラットを用いたほかの試験の最小毒性量を考慮すると300 ppm近辺であると考えられ、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験における無毒性量1.84 mg/kg体重/日より低い量になるとは考え難い」と評価されております。

この評価結果が記載されました平成20年当時の第19回総合評価第一部会の議事録を確認いたしましたところ、三つほど理由を掲げられておりまして、まず一つ目としましては、肝臓及び腎臓の病理組織学的検査では投与検体に関連した変化は観察されていないこと、また、肝比重量の増加の程度が小さいということ、また、そのほかのラットの試験である90日間反復経口投与毒性試験の最小毒性量が1,000 ppm、2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験の最小毒性量が300 ppmであることを考えると、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験において見られた一般毒性学的な指標としての肝臓・腎臓の重量増加に関わるNOAELは300 ppm未満ではあるけれども、その近傍であるということで、NOAEL1.84 mg/kg体重/日より低い量になるとは考え難いと考察したとされております。

AOELの設定に当たりましては、この食品安全委員会の評価を基に、ラットの2世代繁殖毒性試験のNOAELは300 ppm近傍、約20 mg/kg体重/日として事務局案を作成しておりますが、この点につきまして委員

の皆様御意見を頂きたいと考えております。ラット2世代繁殖毒性試験では無毒性量が設定できないとの御判断になる場合には、AOELの根拠は、より長期の2年間反復経口投与毒性／発がん性試験のNOAEL 1.84 mg/kg体重/日を御提案したいと考えております。

こちらにつきまして、事前に委員の皆様から御意見を賜っております。

まず、●●●より、「事務局案に同意します」ということでございます。ありがとうございます。

また、●●●より、「事務局案に同意します」と御回答いただいております。

●●●より、「2世代繁殖毒性試験のNOAELについては、LOAELに追加の安全係数を用いて評価することも考え方としてはあるのではないか」という御意見を頂いております。

また、●●●より、「事務局提案のイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量8.49 mg/kg体重/日でのAOEL値で結構かと存じます」との御意見を頂いております。理由につきましては、「食品安全委員会のプレチラクロール農薬評価書の方で300 ppm近辺にあると考えるというふうに書かれていることに関して、同意いたします。しかし、ラット試験では300 ppm近辺での無毒性量はないので、ラット以外の動物種であるイヌ試験での無毒性量では6か月及び1年間の無毒性量があり、その中の1年試験の無毒性量を選択することが良いと考えられます」との御意見です。

また、●●●より、「総合的に判断して、2世代繁殖毒性試験のNOAELは300 ppm近傍ということで、事務局案に同意します」との御見解を頂いております。

こちらにつきまして、【事務局より】で、先生方からの御意見を踏まえまして、改めて「農薬使用者への影響評価ガイダンス」を確認いたしまして、こちらの方で「最小毒性量を根拠にAOELを設定する場合は、原則として追加の安全係数を10とする」ということと記載されております。「ただし、最小毒性量がほかの試験で認められた同じエンドポイントに対する無毒性量と近い場合には、追加の安全係数を3とする」とされております。委員の皆様御意見を踏まえまして、ラット2世代繁殖毒性試験のNOAELは、以下の3通りが考えられると考えました。

まず、一つ目は、事務局提案どおり300 ppm近傍、約20 mg/kg体重/日、二つ目は、2.07mg/kg体重/日、こちらは最小LOAEL 20.7 mg/kg体重/日に追加の安全係数10を用いた場合の値です。三つ目は、より長期の投与で確認されております1.84 mg/kg体重/日、こちらは2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験のNOAELでございます。

AOELの設定根拠試験は、AOEL設定の対象試験の中で最小NOAELを与える試験とした場合には、①を選択した場合には、イヌの1年間反復経口投与毒性試験のNOAEL 8.49 mg/kg体重/日を、②の場合は、このラットの2世代繁殖毒性試験のNOAEL 2.07 mg/kg体重/日を、③の場合には、2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験のNOAEL 1.84 mg/kg体重/日とすることが考えられます。

このことに関しまして委員の先生方に御意見を頂けると幸いです。また、②の追加の安全係数は原則的には10ということですが、そのエンドポイントによっては3という数字を使うこともできるとされておりますので、もし②の場合には、安全係数をどの値とするかにつきましても御検討いただけると幸いです。

説明を続けます。事務局案どおり、300 ppm近傍に2世代繁殖毒性試験のNOAELがあるとした場合には、各試験で得られたプレチラクロールの無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の雄における嘔吐に基づく無毒性量8.49 mg/kg体重/日であると判断しました。

また、以降、見え消しとなっておりますが、消された後の下線部を引いた部分につきまして申し上げます。

「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0.5mg/kg体重投与群の60.6～86.8%であったが、投与後48時間の試験群は消化管残存率が高く、吸収が完了しておらず、投与後72時間の試験群は消化管残存率が十分に低く、吸収が完了していると考えられた。このため、AOELの設定に当たっては、吸収が完了していると考えられた投与後72時間試験群の雌雄の経口吸収率85.4～86.8%を用いることが妥当であると判断し、80%を超えることから、経口吸収率による補正は必要ないと判断した」という記述に改めております。

こちらにつきまして、四角囲みの方で先生方の御意見をお伺いした上で、このような修正とさせていただいておりますので、このボックスのところを少し御説明させていただければと思います。

27ページ下のボックスからですけれども、先ほどの27ページの表9のとおり、事務局からもともと投げ掛けさせていただいたのは、高用量群100 mg/kg体重の方の48時間の吸収率が37.6 %、72時間の方が90 %を超えているということで、大きく乖離していることに関して、何らかの問題となる点はないでしょうかというふうに投げ掛けしておりました。

それに対しまして先生方から、28ページ目でございますが、先に●●●の御意見を御紹介いたします。

「72時間での胆汁中排せつ試験結果より得られた経口吸収率を、当該使用者安全評価での経口吸収率と判断することが良いと考えられます」との御意見です。理由といたしましては、「48時間及び72時間での胆汁中排せつ試験結果から、プレチラクロールの排せつは胆汁を介して糞中に排せつされる胆汁排せつが主たる吸収排せつ経路であると考えられました。また、72時間胆汁中排せつ試験の尿中及び胆汁中排せつ率とも、48時間胆汁中排せつ試験のそれらより高値であったことから、48時間胆汁中排せつ試験の経口吸収率は、十二指腸に排せつされた胆汁が再吸収される過程であると考えられるため」との御意見を頂いております。

それから、●●●からは、「●●●の御意見に同意します」との御意見を頂いております。

●●●より、「今回使用する低用量群については問題ないと思いますが、時間により吸収率が大きく異なる場合には議論が必要だと思います」との御意見を頂いております。

また、●●●、●●●からは、「72時間の胆汁中排せつ試験の結果で評価することでよいのではないか」

との御意見を頂いております。

こちらにつきまして、もともと事務局は72時間と48時間の算術平均をということを御提案していたのですが、●●●からの御意見を頂きまして、改めて48時間と72時間の胆汁中排せつ試験の結果を確認いたしました。その結果、投与後48時間は、こちらの表3のとおり、消化管の値から吸収が完了していないと見受けられること、また投与後72時間につきましては、次のページの表5のとおり、消化管の値から吸収が完了していると考えられました。このため、AOELの設定に当たっての経口吸収率は、投与後72時間の値を用いることとし、80%を超えていることから補正は必要ないとの判断の下、本文を見え消し修正しております。御確認いただければ幸いです。よろしくお願いいたします。

説明を続けさせていただきます。

「以上の結果から、イヌを用いた1年間半反復経口投与毒性試験の無毒性量8.49mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.085mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量と設定した」と記載しております。

続きまして、事務局のボックスが次のページにもございます。先ほどのAOELにつきまして、2世代繁殖毒性試験のNOAELの検討結果に応じて、以下の3点のような記載を案として考えておりますので、2世代繁殖毒性試験のNOAELにつきまして御検討いただいた上で、その結果によって三つの書き分け案をご用意いたしましたので御検討をお願いしたいと考えております。

まず、一つ目は、300 ppm近傍という場合には、本文に記載した案のとおりとしたいと考えております。

また、二つ目といたしましては、繁殖毒性試験のNOAEL 20.7 mg/kg体重/日に追加の安全係数を用いた場合、この場合、10を用いたと仮定した場合には2.07 mg/kg体重/日となりますので、下線部のように本文の修正案をお示ししております。

下線部を申し上げますと、「追加の安全係数10を用いれば、十分に安全が担保できると考えられた。このため、各試験で得られたプレチラクロールの無毒性量の最小値は、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験の最小毒性量300ppmの20.7 mg/kg体重/日を安全係数10で除した2.07 mg/kg体重/日であると判断した。以上の結果から、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験の最小毒性量20.7 mg/kg体重/日を安全係数1000で除した0.021 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量と設定した」という案でございます。

続きまして、三つ目でございますが、次のページで、2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験のNOAEL 1.84 mg/kg体重/日であると判断した場合につきましては、下線のような修正案を考えております。

「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ける無毒性量1.84 mg/kg体重/日より低い量になるとは考え難い。このため、各試験で得られたプレチラクロールの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雌におけるGlu増加に基づく無毒性量1.84 mg/kg体重/日であると判断した。以上の結果から、ラットを用いた2年間の反復経口投与毒性／発がん性併合試験

の無毒性量1.84 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.018 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量と設定した」と提案しております。

ここまでがAOELの設定でございまして、続きまして急性農薬使用者暴露許容量でございます。

事務局案では、食品安全委員会での評価結果に準じまして、「単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響（表11）に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた急性経口毒性試験における最小毒性量700 mg/kg体重であり、無毒性量が得られなかったが、認められた所見のほかの試験における発生状況を総合的に判断し、無毒性量はARfDのカットオフ値（500 mg/kg体重）以上とすることが妥当と考えられた。以上のことから、急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）は設定する必要がないと判断した」と御提案しております。

こちらにつきまして、●●●より、「マウスの急性経口毒性試験におけるLOAEL700 mg/kg体重に対して、NOAELを500 mg/kg体重以上とすることについては傍証がやや弱いのではないか。追加の安全係数を用いてNOAELを評価するということもできるのではないか」という御意見を頂いております。

こちら、【事務局より】でございますが、●●●の御意見を踏まえまして、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響の無毒性量の取扱いについて、御検討くださいますと幸いです。最小毒性量に追加の安全係数を用いて無毒性量を評価する場合には安全係数は10で良いかについても、御検討いただけると幸いです。

なお、このマウスの急性経口毒性試験におけるLOAEL700 mg/kg体重の毒性所見は下痢でございまして、投与1～6時間後に所見として取られております。認められた本所見のほかの試験における発生状況につきまして試験成績等を確認いたしましたので、そちらを御紹介いたします。

まず、マウスを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験（資料42）では、最高投与量3,000 ppm投与群、雄では492 mg/kg体重/日、雌では594 mg/kg体重/日においても下痢は認められていないという結果となっております。

また、マウスの急性経口毒性試験（資料10）では、投与後の観察期間14日間で下痢は認められていないという結果となっております。このときの最小投与量は、雄1,700 mg/kg体重、雌は1,200 mg/kg体重でございます。

また、マウスの一般薬理試験（一般状態（Irwin法））（資料48）では、経口投与の観察時間は24時間であり、最小毒性量1,000 mg/kg体重で投与後30分から自発運動量の低下が認められ、約6時間後に軽減し、24時間後には消失しているという試験でございまして、下痢は認められていないということでございます。また、マウスの一般薬理試験（自発運動量（回転籠の回転数））（資料48）では、経口投与後の観察時間は6時間であり、軽度な自発運動量の減少が認められましたが、下痢は認められておらず、無毒性量は1,000 mg/kg体重

でした。なお、このマウスを用いた急性経口毒性試験で自発運動低下が910 mg/kg体重投与群で認められ、700 mg/kg体重投与群では認められていないため、自発運動低下の無毒性量は700 mg/kg体重と考えられております。

以上の内容を踏まえまして御検討いただければと存じます。

もし追加の安全係数を用いてAAOELを設定するということになった場合の修文案も作成しておりますので、御検討いただければと存じます。

下線部のとおりでございまして、追加の安全係数は仮定で10としております。「追加の安全係数10を用いれば、十分に安全が担保できると考えられた。以上のことから、当該マウスを用いた急性経口毒性試験を根拠として、AOELと同様に経口吸収率による補正を行わず、最小毒性量700 mg/kg体重を安全係数1000で除した0.70 mg/kg体重を急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）と設定した」という文案としております。

説明を続けさせていただきます。続きまして、37ページ目の暴露量の推計でございます。今回、経皮吸収試験、圃場（ほじょう）における農薬使用者暴露試験等は提出されてございません。したがって、予測式による暴露量の推計を行っております。推計に当たっては、「農薬使用者への影響評価ガイダンス」及び「予測式に分類していない使用方法についての使用者安全確保の考え方」に準拠しております。その推計に用いたパラメータ等、暴露量の推計結果は別添2にお示ししております。

別添2です。

こちらでございますが、41製剤につきまして事務局案での提案値で計算した場合には、全て%AOELが100を下回っております。

評価書案の方に戻ります。

VIのリスク評価結果ですが、適用表に従って使用した場合の暴露量はAOELを下回っていたという結論です。こちらはボックスで【事務局】よりですが、机上配布資料1に、最も安全側に立ったAOEL案、すなわち2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験のNOAELに基づく0.018 mg/kg体重/日と、AAOEL案、こちらもLOAELを安全係数1000で除した値（0.7 mg/kg体重）で、暴露量の推計を行った結果をお示ししております。こちら最も安全側に立ったこれらの値で暴露量推計を行った場合においても、暴露量はAOEL及びAAOELを下回っております。

このため、IVでAAOELを設定するとした場合には、VIの記載は以下のとおりとしたいと考えております。

「Iの5の適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法（別添1）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」という結論です。

机上配布資料1ですが、こちらに少し小さい字で書いてありますが、AOEL及びAAOELを最も安全側に立って設定した場合の暴露量の推計結果ということで、41製剤全て計算をいたしまして、全てAOEL、

AAOELのパーセント占有率が100未満であるということを確認しております。

以上でプレチラクロールにつきましては御説明を終わります。AOELの決定とAAOELの決定につきまして複数案が考えられますので、御検討を頂ければと存じます。よろしくお願いいたします。

○●●● ありがとうございました。

事務局からは、これに加えて経口吸収率をみる胆汁中の排せつ試験、これはもう皆さん大体72時間のデータをとって、それならば経口吸収率の補正は要らないだろうということで、同意されているようですので、ここに関してはよろしいですか。特に問題ありませんか？。

では、これはいいとして、そうすると、あとAOELとAAOELの両方とも、NOAELがえられなくて、LOAELからどういうふうに判断するかという問題ですね。最初のAOELから行きますけれども、事務局ではイヌを用いた8.49 mg/kg体重/日をAOELとしましょうという提案です。、これに対して、●●●●が大体その案でよからうかという話ですか？。

○農薬審査官 ●●●●からは、LOAELに対して安全係数を設定するというような考え方もあるのではないかと御意見を賜っております。

○●●●● ただ、ほかの先生方大体、事務局案賛成ということですが、●●●●、いかがでしょうか。

○●●●● このLOAELがあつて、やっぱり私は何らかの追加的な安全係数があってもいいのかなと思うのですけれども、ただ、一方、このLOAELになっているものが臓器重量の変化ですね。だから、これをどのぐらいアドバースエフェクトとして見るかということに、そういう判断も一緒にやらなきゃいけないんじゃないかなと思うんです。なので、ここから10を安全係数として採用するというのは、そんなにとる必要はないなという気がしまして、例えば3としたときには、事務局提案の8と大体同じ数字ぐらいなんですよね。なので、結論としてはあまり変わらないのですけれども、この辺りのロジックをどういうふうにお示しするのがいいのかなというところを、先生方の御意見を、是非伺いたいと思うところです。

以上です。

○●●●● ありがとうございます。そうですね、この10にするか3にするかという話もありましたので、3を取ると数値的には似たようなことになるのだけれども、我々として、LOAELに安全係数を掛けたものにするのか、ほかの試験の中からイヌのデータをピックアップした方にするのかということです。でも、これはラットに絶対限ってやらなきゃいけないということはないわけですよね。

○農薬審査官 はい、ないです。AOELを設定する際に、投与期間が大体短期試験と考えられるものを対象に、動物種、幾つかございます。ラット、イヌ、マウスの中から最小NOAELを設定していただければというふうに考えております。

○●●●● ということで、●●●●、特に手続的に大きな問題はないように思うんですけれども、いかがでし

ようか。

○●●● 手続的にはそれでいいと思います。ただ、その書きぶりが、無毒性量が設定できなかった、だから他の試験の最小毒性量を考慮するというので、そのところに今のお話いただいたことが入っているという、そういうことですね。

○●●● そうですね。

○農薬審査官 はい、そうです。

○●●● 分かりました。そういうことであれば、数値的には同じような数字になりますし、今の事務局案でいいと思います。

○●●● ありがとうございます。食安委では何になっていたのでしたっけ。

○農薬審査官 食安委は、300 ppm近傍にこの繁殖毒性試験のNOAELがあると考えられ、長期毒性である2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験の1.84 mg/kg体重を下回ることはないだろうと。そういうような評価結果を示しておりまして、この繁殖毒性のNOAELをこの値ですと決めはしなかったということです。300 ppm近傍にあるだろうというような言い方でとどめております。

○●●● しかし、普通にやれば、いろんな種のデータを持ってきて、無毒性量が得られていればそれを使っていいわけですから、今の事務局案というか、この議論で手続的に全然おかしいことはないわけですね。

○農薬審査官 はい、さようでございます。ですので、事務局の今の提案は、食品安全委員会の評価結果もベースとして、300 ppm近傍、20 mg/kg体重/日ぐらいにあるであろうというような判断をさせていただいているのですけれども、もし追加の安全係数3ということであれば、20を3で除した6 mg/kg体重ぐらいをNOAELというふうに判断して、イヌの1年間のNOAELは8.46 mg/kg体重/日ですので、どちらがより最小かというようなところで、そこはもうイヌでいいのか、やはりより低い3で除したラットの2世代繁殖毒性試験のNOAELをAOELの設定根拠試験とするというような考え方も、もしかしてあるかもしれないのですけれども、そちらの論点もよろしいでしょうか。

○●●● そうですね。イヌでそれがNOAELということになっているわけですから。

では、これは事務局案で行こうと思います。ありがとうございました。

○農薬審査官 ありがとうございます。

○●●● それでは、次にAAOELですね。これは食安委の方は設定は必要なしということになっていたわけですが、こちらに関しては、これのカットオフ値が、これも最小毒性量が700 mg/kg体重で、NOAELを500 mg/kg体重にしたとき本当に何も無いのかということが非常に微妙であると。これも●●●の御意見なのですが、確かに、半分にもならないくらいの違いですね。ただ、いろんな試験を見ると、その症状である下痢がそれより大きいところでも見られていなかったりという、試験間のばらつきもあるよ

うですので、ある程度ジャッジメントコールになるようなところもあるかとは思いますが、いかがでしょうか。

○●●● ちょっと質問いいですか。

是非こういう実験についての一般的なことについて教えていただければと思うのですが、下痢っていろいろな原因で起こると思うんです。それは投与した量が多くてということもあるし、その薬剤の影響とは必ずしも限らなくて、投与方法についても、媒体の種類とか量とかにもよったりするのかなと思うのですが、この辺りってどうなんでしょうか。つまり、ほかの同じ投与量で他の長期試験で下痢がないということであれば、総合的に考えてこの用量では下痢は起きないんだという判断ができるのであれば、元のものでいいと思うのですが、ただ一方で、やっぱり下痢が起こるという話があるんだったら、作業者は仕事すると下痢しちゃうというのは困るので、だからそこは考慮したという整理かなと思うのですが。

以上でございます。

○●●● ありがとうございます。

その辺のラットの実験、どの先生が一番詳しいのでしょうか。

○農薬審査官 実験であれば●●●ですね。

○●●● では、●●●、この下痢について、先ほどの、●●●のご質問、どういうふうにお考えになりますか。

○●●● 我々のところで急性毒性を頻繁にやらせていただいております、投与量が300 mg/kgあるいは2,000 mg/kgというのは、毒劇を照らし合わせた場合の一般的な急性毒性の投与開始用量でございます。2,000 mg/kgで投与した場合、投与ボリュームが大体10 mL/kg体重ですから、ラットで300gぐらいだとすると、大体3mLぐらいのボリュームを1回で投与することになります。そういった場合、薬剤の特異的な変化だけではなく、投与ボリュームが多量に1回に投与されるので、初期症状として薬剤を含んだ水溶性の便が出ることも多々ある状態でございますので、その辺は、●●●おっしゃるように、薬理学上の問題で下痢が続く場合、例えば投与時から二、三日続くような場合は特異的な変化として考えますし、一過性の症状であれば、それは大量投与による毒性の一部として、被験物質特有のものではないという考え方もあると思います。

○●●● ありがとうございます。

○●●● 私からは以上です。

○●●● ありがとうございます。これは正に●●●の言われるポイントに相当しそうですね。この原体そのものが超長鎖脂肪酸の合成抑制の作用機序で、炭素がいつながっているやつで、こういうものをかなり大量に飲ませれば、便秘にひまし油を使うことでわかるように油を相当量飲ませれば便は出ちゃうので、

剤が腸管粘膜に作用しなくても下痢は出ておかしくはないのかなと僕は今のお話を聞いてそのように思いました。ひまし油的な下剤の効き方にばらつきがあって、ある試験では出てある試験ではなかったというのも説明できるかもしれません。この物質の特性を踏まえると、物理化学的な機序で下痢は出てきて、薬理・薬効という形ではなかったという解釈は十分できますね。

大用量の下痢を除いたとすると、最小毒性量500 mg/kg体重を超えますか。

○農薬審査官 このマウスの資料11の試験では、700 mg/kg体重投与量からスタートして最大投与量は2,600 mg/kg体重といったような投与量となっております。

○●●● でも、ほかのもうちょっと長い試験での投与量は……

○農薬審査官 そうですね。その2年間の方は混餌投与ですので、投与液による強制経口投与ではなく、混餌投与での投与量としては、500 mg/kg体重/日ぐらいの投与量では特に下痢はなかったということで、先ほどのマウスの急性経口毒性試験では、強制経口投与で投与液を大量に投与することによって、初期症状として1～6時間目までに出た症状と考えられ、●●●がおっしゃったように、数日間にわたって下痢症状が続いたというわけではない症状というふうには書かれております。

○●●● そうなれば、500 mg/kg体重は超すだろうというか、AAOELの設定は必要ないだろうということになりますね。

○農薬審査官 そうですね。2年間の慢性毒性／発がん性併合試験が強制経口投与ではない混餌投与という違いはありますが、大体500 mg/kg体重前後の投与量を毎日投与している状況下で、一般所見としての下痢が取られていないというのは一つあるのかなとは思いますが、この辺りをどう解釈するかと思います。

○●●● 分かりました。厳密に同じ投与の仕方じゃないのだけれども油の多い物質を700 mg/kg体重で一気に強制的に飲ませちゃえば、急性期にこういうことは起こることがありうるということで解釈すれば、食安委と同じような結論で、設定の必要なしという形になるかと思いますが、それでよろしいでしょうか。

●●●、どうですか。

○●●● 私、●●●がおっしゃった、物質が脂肪のように物理的な性質の原因による下痢じゃないかという点はすごく大事だと思いました。そうだとすると、実際に作業の方がそういう形で経口暴露して、吸収に影響が出て下痢するということはあるわけなので、結論としては、毒性試験の投与量の結果も横目で見ながら、下痢は問題にしないという考え方でいいと思います。

○●●● ありがとうございます。

それでは、これ、設定の必要なし、最初の事務局案で行くことにしようと思います。

いずれにしろ一番小さい値でのAOELやAAOELとしたとしても、推定の暴露量の式で登録ができないことはないということでしたよね。ということなので、議論はこのポイントだけですよね。

○農薬審査官 はい、さようでございます。

○●●● この剤についてほかに御意見、コメント等ございますでしょうか。

特にないようですね。ありがとうございます。

それでは、今の御議論でAOEL、それからAAOELの記載を確定ということにさせていただきたいと
思います。これで資料を作成していただいてということでお願いいたします。

○農薬対策室長 それでは、こちらにつきましてもパブコメを実施させていただきまして、またその結果を
こちらにも報告させていただくということで進めたいと思います。

○●●● ありがとうございます。

それでは、あと、まだ議題はあるんですけれども、また文献の検討等々ありますので、少し長くなります
ので、ここで5分間ほど休憩を取りたいと思います。では、3時15分からにいたしましょうか。3時15分
にお戻りいただくということでよろしく申し上げます。

15時10分 休憩

15時15分 再開

○●●● それでは、15分になりましたので、委員の先生方、カメラオンにさせていただけると幸いです。で
は、再開しようと思います。

それでは、D-Dの審議に入ります。事務局より資料9、10、11、今日は主に文献の話ですね、公表文献
を整理してきたということで、その話を御説明いただきます。お願いします。

○農薬審査官 農薬対策室の●●●です。1、3-ジクロロプロペン、第18回に引き続きまして、資料9に
従って、公表文献の評価について御議論いただければ幸いです。

第18回におきまして、公表文献における研究結果の表の10まで及び公表文献リスト（疫学以外）及び公表
文献リスト（疫学）について御議論いただきました。その結果、各疫学論文を評価に使用するか否かの判断
理由の記載を修正して再審議という結論になりまして、今般公表文献リスト（疫学）の修正版、資料11でご
ざいますが、そちらを作成いたしました。

4ページ目の四角囲みに従って御説明いたします。資料11の公表文献リスト（疫学）につきまして、今申
し上げましたように、リストアップした各公表文献の概要及び分類の判断理由を農薬使用者安全評価の観点
から再整理いたしました。評価に採用するか否かの判断、それから採用した文献の評価書への取りまとめ内
容につきまして御議論いただければ幸いです。

資料11をお願いします。前回からの修正箇所については、資料11の公表文献リスト（疫学）に青字で記載
しております。各論文につきまして、備考欄に概要を記載し、分類の判断理由の欄には、食品安全委員会の
評価の考え方に示された四つの判断基準への適合性を記載しました。基本的には四つの判断基準のうち二つ

以上満たさない場合を評価に使用しないデータとして判断しました結果、農薬使用者安全評価部会の判断の欄に青字でお示した論文を、新たに4報でございますが、評価に使用するデータとする案といたしました。

順に御説明しますと、まず、文献No. 1201、それから1202、こちらは前回の議論を受けまして、農薬使用者の暴露量が測定され、健康影響、腎機能への影響との関連性を検証できるデータとして、評価に使用するデータとして整理をいたしました。こちらは米国で行われた調査で1, 3-ジクロロプロペンの大気中暴露量と尿中代謝物の3 C N A Cの1日排せつ量がよく相関していること、また、1, 3-Dの大気中暴露量として700 mg・min/m³を境として、それを超える場合を高値群、超えない場合を低値群といたしまして、腎酵素(NAG)の排せつ値との関連を解析した結果、2群間で有意な差があるということが報告された案件でございます。

こちらの採用理由ですが、サンプルサイズは小さいけれども、各作業者の暴露時間、暴露間隔、気中濃度が測定されていること。また、健康関連の事象として、腎臓たんぱく質の排せつとの関連性が検討されているということとしております。

次のページにまいりまして、同じ腎機能への影響を調べたNo. 1185及び1203は、サンプルサイズが十分でないこと及び暴露量の測定が不確実であることから、評価に使用しないデータとして御提案をいたしました。

もう少し下がっていただきまして、No. 1187、次のページです、パーキンソン病は暴露量は間接的に推定されていますが、健康影響が調査され、サンプルサイズも小さいと言えないことから、評価に使用するデータに変更いたしました。

また、No. 1199の症例報告で中毒事例がございましたので、こちらは評価書中に記載をいたしました。

以上4報を評価に使用する文献として、まずは御提案をさせていただきました。

それ以外に、バイオモニタリング試験が2報ございました。一つ目が1186、それから二つ目が1204でございます。これらはいずれも健康関連の事象の調査が行われていないこと、また処理量が正確に把握できないため、日本における使用方法での暴露量推定には活用できないとして、評価に使用しないデータとしております。ただ、バイオモニタリング試験は、健康関連の事象の調査がなくても、ヒト体内での動態を把握するためには有用なデータとも考えておりまして、こちらの取扱いについて委員に御意見を頂ければと存じます。

以上が疫学についてですが、資料10の疫学以外の判断理由につきましても、前回、●●●から、被験物質に関する情報の欠如の内容が記載されていないものがあるという御指摘を頂きまして、その論文については赤字で追記をしております。

それでは、資料9に戻ります。資料11の公表文献リスト(疫学)で、評価に使用するデータとした論文につきましては、本資料の7ページ以降に、概要と研究の限界をまとめました。個々の研究についての説明は割愛させていただきまして、部会の結論は11ページの1パラ目、本部会では、これらの疫学研究はいずれも

1, 3-ジクロロプロペンの吸入等による暴露と健康影響との関連が検討されており、一部の研究では、1, 3-ジクロロプロペンの暴露と事象との間に統計学的に有意に正の相関が認められたが、暴露推定が間接的に行われていること、また、暴露量が同程度であっても結果が不一致であったこと等の理由から、いずれの事象についても、1, 3-ジクロロプロペンの暴露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断したという形で御提案をしております。

また、中毒事例につきましては、その下の4-2のその他の情報に記載をしております。事例の内容につきましては、その次のページの表の11に取りまとめております。2例は、1, 3-ジクロロプロペンを搭載したタンクローリーの横転事故の処理中の暴露、1例は、農薬として1, 3-ジクロロプロペンを使用中に誤って薬液を浴びたことによるものであり、通常の農薬としての使用方法とは異なる状況での暴露事例であったということを本文に記載させていただきました。これらの記載ぶりにつきましても御意見を頂ければ幸いです。

以上までが事務局からの御提案なのですが、これに対して、●●●と●●●から御意見を頂いております。4ページ目に戻っていただきまして、●●●から、まず中毒事例につきまして、「ヒトにおける中毒事例で経皮暴露、あるいは吸入暴露での中毒と考えられる。本剤のウサギを用いた急性経皮毒性試験では、LD₅₀値が333 mg/kgと報告され、ラットの急性経口毒性試験のLD₅₀値470 mg/kgと比べやや毒性が強く、ヒトでの皮膚吸収性（吸入暴露の2 %から5 %）も報告されているため、記載していただいた方が良いと思います」という御意見です。中毒事例については記載した方が良いという御意見を頂いております。

続きまして、バイオモニタリングについてです。「農薬使用者の暴露量に関連するヒト知見として、今後のリスク評価に必要と思いますので、バイオモニタリング試験の2報（1186、1204）を記載していただきたいと思います。例えば1186の「じゃがいも栽培作業を1日8時間に限定すれば、シス-ジクロロプロペンの濃度がオランダのOEL許容量である5 mg/m³未満の暴露濃度になる」などです」という御意見です。

続きまして、バイオモニタリングにつきましては、●●●からも御意見を頂いております。「バイオモニタリング試験は疫学研究で影響ありという結果になった場合の暴露量推定や動物試験の結果等をつなぐデータとなるので、評価書に載せておいた方が良いです」という御意見を頂きました。

また、腎影響についてですが、「比較対照群のあるNo. 1203、対照群としては若干問題はあるが暴露の前後の比較がなされている1185は、評価に使用するデータとする方が良いと思います。そうすることで、関連あり、なしの両方の研究があることになり、これをもって証拠不十分とするか、動物実験の結果を含めて評価するかを部会として検討してはどうですか」という御意見を頂きました。

これらの御意見を受けまして、事務局よりという形で対応を書かせていただいております。まずバイオモニタリング試験2報（1186、1204）につきましては、評価に使用するデータに変更し、本資料の13ページに

概要を記載いたしました。あわせて、資料11の判断理由も修正、修文をしております。13ページにいただきまして、4-3、その他の情報としてバイオモニタリングの結果を論文2報の概要をまとめております。こちら表形式でまとめさせていただいております。まず、研究の情報、研究の名称。それから被験者、どのような方を対象にして行った研究か、そして分析試料、今回の場合ですと、両論文とも大気からの暴露量と、それから尿試料を分析しております。一番右に報告された有効成分及び代謝物に関するデータ、こちらに研究の結果を簡潔な形で書かせていただいております。今回の事例ですと、まず大気からの1, 3-D暴露量、その平均値、濃度範囲、それから尿中代謝物、その場合の尿中代謝物濃度の平均値、濃度範囲を記載させていただきまして、これは両者の相関係数、二つの論文とも非常に良い相関が得られておりますので、その結果を記載させていただいております。

また、1186につきましては、先ほど●●●から御意見がありましたように、作業が8時間以内である場合、作業者の暴露濃度はオランダの許容暴露濃度OEL、5 mg/m³を超えていなかったと、そういった結果も記載しております。

以上が、バイオモニタリング試験についてでございます。こちらについても御確認いただきまして、こういった形で良いかどうか御意見を頂ければ幸いです。

続きまして、また四角囲みに戻っていただきまして、腎影響の方でございます。二つ目のマルです。腎影響につきまして、No. 1185及び1203を評価に使用するデータかどうか御議論を頂きたいと考えております。現段階では1201と1202については、評価に使用するデータとして本資料の8ページに腎影響概要を記載しております。腎影響について総合的にどのような評価結果として記載するかも含めて御議論を頂ければと存じます。

それに当たりまして、補足資料として三つ目の丸なんですけれども、こちらはお送りした資料には間に合わなくて記載をしていないものなのですが、改めて、1185と1203の腎影響2論文について確認しましたところ、それぞれ先ほど表の12にまとめたバイオモニタリング試験を引用しておりました。

まず1203の方ですが、バイオモニタリング試験の一つ目の論文である1186の結果を用いて、大気中暴露量を推定しております。こちらについては調査時期や作業時間も両論文で一致しておりまして、信頼性は高い推計になっているのではないかと考えております。

一方、1185の方ですが、実際この試験の中では気中暴露濃度は示されておらず、代わりにバイオモニタリング試験の1204、二つ目の試験を引用しております。ただ、論文中で論文の試験とバイオモニタリング試験の作業時間が異なるため、本試験の暴露量の推定には適していないという記載がなされております。したがって、こちらについては暴露量推定に不確実性があるのではないかと事務局としては考えておりますので、こちらも御審議の参考としていただければと思います。

あわせて、腎機能に有意な影響が見られた1201と1202の影響ある、なしの境目の大気中濃度であります700 mg・min/m³と動物試験（マウス90日吸入毒性試験）との暴露濃度がどの程度違うのかという、暴露量比較を行ってみましたので、机上配付資料の3でお示いたします。

まず、ヒトの方は、先ほど申しあげましたように、大気中濃度に暴露時間を掛けた値で示されておりまして、700 mg・min/m³の暴露という状態になります。マウス、動物試験の方ですが、AAOECを結果としてどのNOELを採用するかというのは今後の議論になりますが、本日は暫定的にEFSAの2009年の評価でAOECとして採用された、マウス90日反復吸入毒性試験のNOELに不確実性係数100を掛けて求めた0.451 mg・min/m³、こちらに単位をそろえるために、マウスの毒性試験の暴露時間6時間を掛けますと163 mg・min/m³となります。1と2を比較しますと、大体同じオーダーで値としてはマウスの方が4分の1程度であるということで、ヒト疫学研究の値はLOELということではありますが、用量設定について不確実性が高いので、マウスを含めた動物試験がGLP試験であって、例数や信頼性も高いということを考慮しますと、AOECの根拠は動物試験として差し支えないのではないかと現在のところは考えております。

また本日、採用かどうかというのを御議論いただく先ほどのNo. 1203の試験ですが、大気中暴露濃度はバイオモニタリングの試験から2.7 mg/m³、8時間加重平均となっております。EFSAのAOECの約5倍程度ということですので、一番の1201と先ほどの1203は、同程度の大気中暴露濃度の調査結果ではないかと推察しております。こちら、議論の参考にいただければと存じます。

以上が事務局からの補足説明です。御審議の方をよろしくお願いいたします。

○●●● ありがとうございました。

今、表を見て気づいたんですけれども、表の11で、これ33歳男性じゃないですよ。52歳時に何か起きているんだから。

○農薬審査官 そうです。失礼しました。

○●●● それからその横の4-3のバイオモニタリングで、大気からのCNACになっているけれども、CNACというのは代謝物なので大気に浮いていないと思うんですけれども。D-Dですよ。

○農薬審査官 すみません、先生。間違っているのは最初のポツの方でいずれも1, 3-Dの誤りです。

○●●● 1, 3-Dが変わったということですか。

○農薬審査官 1, 3-DにE体とZ体がありまして。

○●●● ありますね。

○農薬審査官 上側のZ-3CNACとE-3CNACというのは1, 3-Dの誤記でございます。

○●●● 1, 3-Dですよ。

○農薬審査官 2番目のポチが代謝物を測った結果です。

○●●● これはいいですね。これは体内にあるものですので。

○農薬審査官 こちらは3 C NACでございます。すみません。ありがとうございます。

○●●● 今、気付いたものですから。

○●●● ●●●の御指摘が正しいということがよく分かりました。

○●●● ありがとうございます。

そうすると、ポイントとしては、一つはバイオモニタリングを戻すかどうかという話で、前は除外していたのを入れたらどうかという話でしたよね。これは●●●、●●●、入れておいた方がいい。特にこの産業衛生でいろんなものを吸い込んだときに尿中から測るって●●●ご専門のところだと思うんですけども。ですから、これは僕も非常に相関はいいし、今後何か測るときに有用である可能性はあるので、ここに記載しておくというのはいいと思います。●●●のご提案、どれぐらいの値だと、オランダの基準値は超えていないかの、メルクマールとしてヒトでのデータを記載でよろしいような気がしますけれども、先生方どうでしょうか。今のような形でモニタリングのデータは評価書の方に記載するデータということでもよろしいでしょうか。

では、特段そちらは問題なかったもので、これはいいことにします。あとは修正の方で問題になるのは。

○農薬審査官 1186と1204です。

○●●● 腎機能のやつかな。

○農薬審査官 腎機能のところです。

○●●● 腎機能のやつで、これも私もちょっと興味があったので調べてみました。原文の散布図というのを見たんですけども、NAGの濃度がかなり低いところなんですね。相関はきれいにれているんですけども、NAGの濃度が、検査会社だと正常範囲だというぐらいの値の中での話です。相関関係があるので何かこの代謝物が尿細管に悪いことをしている可能性はあるんですけども、長期の毒性の試験の病理解剖所見を見せていただいても、特に尿細管に何か起こしたとかいうことって書いていないんですよね。だから、なかなか、これに腎毒性があるかどうかの評価は難しいというか、可能性としてはあるというか、否定はできないとはいえるでしょうが、腎毒性物質とまでいえるかどうか。。

パーキンソン病についても同じで、報告のような症状があったからといって動物の毒性試験の解剖の結果を見て、特に黒質に何かがあったとかは僕が見た範囲では認められなかったもので、この剤が実際に黒質に悪影響を及ぼすと言い切るのは難しいと思います。疫学の非常に難しいところだとは思いますが、ただこういった事象がヒトで認められたということを我々も一応見ていたということで、残しておくことについては問題ないと思うんですけども、確実にこのD-Dは腎障害物質だと言ってしまうのは僕はこのNAGの値からすると、ちょっと言い過ぎかなというふうに感じました。

ペーパーもカリフォルニア大学の同じグループがやっているんですけれども、1993年からそれ以降何にも出ていないようです。、彼らも何か単独で細胞にかけたら、ちょっと死んだとか死ななかったとかそんな記載はあったように思うんですけれども、明らかな毒性の証拠は得られていないのではないかと。因果関係をきちんと言うには難しいかなというのが、僕が読んでみた感想というか印象なんですけれども、そうすると、確実に腎障害があるとは言い難いけれども、それを示唆する所見はありますし、もともと少し腎臓の悪かった人にこんなのをあげたらどうなるんだというような話になったときに、問題になることはあるかもしれないので、まだはっきりとは証明されていないということで記載しておくということですよね。

○農薬審査官 はい、研究の限界として記載をしております。

○●●● 限界ということですよ。そういうところで大体よろしいんじゃないかと思うんですけれども。

○●●● 1201と1202ですね。NAGが上がっているけれども、絶対値として大したことないので、それを取っていいのかどうなのかということなんですよ。例えばこれで腎臓に明らかに毒性のあるシスプラチンとかであれば、NAGは、何千とか何万なんて値が出てくるところです。、ちなみに検査会社によるんですけれども、大体1桁は正常です。10とか15とか辺りをカットオフにしていると思うんですけれども、この試験で見ているのって、5、6、7、8、9、10ぐらいの縦軸だったと思うんですね。なので、これを相関は確かにきれいにあるんですけれども、それを明らかな腎障害と言っていいのかどうなのか、尿細管障害と言っていいのかどうなのかというのは、難しいと思います。なので、否定できないので、一応こういうデータはあるから、これがすごく大量に暴露されたときにヒトで本当にどうなるかというのは誰も、急性の暴露で数年経ったら血液のがんになった3例の症例報告がありましたけれども、実際、こういう方々で化学療法もしたとか言うから、だいたい腎臓には毒性があることの多い化学療法薬を上乗せしても腎臓が悪くなっていないというのは、急性の暴露で、ひどい腎障害が起こっていないということは推測できるんですけれども、せいぜいそれぐらいのところかなというふうに思いました。

○農薬審査官 腎障害につきましては、●●●から1185と1203も含めて総合的に判断してはどうかということをお意見を頂いています。

○●●● そうなんですよ。1185は、これが暴露がはっきりしなかったやつですよ、さっきのお話で。

○農薬審査官 そうです。こちらにつきましては、事務局としては1203については暴露量がかなり確実に測られているんですが、1185は暴露量が不確実性が高いのではないかと考えております。これについても、●●●に御意見を頂きたいなと考えております。

○●●● 1185は僕、実物を見ていないので、すみません、よく分からないんですけれども、実際に糸球体、腎機能とか尿細管に影響があったということにはなっているんですか、こっちは。

○農薬審査官 そうです。糸球体機能と尿細管機能に影響が出ているという論文がございます。1203の方は

逆に……

○●●● 何も異常は認めなかったと書いてありますね。

○農薬審査官 そうです。異常は認めなかったという論文でございます。

○●●● 分かりました。●●●、この辺はどうなんでしょう。

○●●● ありがとうございます。

ロジカルにどういうふうに判断をするかということだと思います。まず●●●がおっしゃったように、尿細管障害があるとしても、程度は非常に軽いということは、これは私は異存ありません。論文にもそう書いてありますし、そういうデータなので。ただ軽いからといってアドバースエフェクトじゃないというふうに言っているところについては、私はそうは思いません。やっぱりそれはアドバースエフェクトがあるのだったら、あると認めた上で、それはやっぱり非常に軽度でということも一緒に書いて、それでそういうことを問題にしないでいい、あるいは、それも含めて健康を守るAOEL、AAOELだというふうに言うべきということもあるのかなと思っております。

それで、先ほど事務局としての考え方で、疫学研究の公表文献を採用するかしないかで、四つの条件のうちの二つを満たさなければ外そうというお話で、そういう線を引いてやっていくというルールを決めてやるのが私もいいと思います。

それで1185については、これは7月と10月という、くん蒸やる前後のビフォーアフターで比べているということで、そのビフォーアフターの比較でビフォアをコントロールにしたという考え方の論文です。それで、腎機能については、 $\beta 2$ ミクログロブリンや、それからアルブミン、レチノール・バインディング・プロテインが尿細管機能、それからほかにもいろいろ測っていて、それで暴露が終わった秋、10月のところではレチノール・バインディング・プロテインが有意に上がっていますと。それで論文としては、sub clinical nephrotoxic effect can not be excludedという書き方で、だから、前臨床的な腎毒性効果は除外はできない、そういう書き方なんです。それで、今の1185はオランダの研究。それから1201、1202はアメリカ・カリフォルニアの研究ということで、カリフォルニアの方はNAGがちょこっと上がった。これも程度としては非常に軽いですね。1185をもし採用する場合は、カリフォルニアとオランダという場所が違うところでの全く違う集団で、サブクリニカル、軽度の尿細管障害が出たというところでは、関連は一致しているという結論になると思います。

一方で、1203はオランダの研究でして、これは散布の前から散布後まで一シーズンずっと何度も測っていて、それで対照群を数は少ないのですが、コントロールはトラック、作物を運搬するローリードライバーと書いてあって、それで散布者はアプリケーション、コマーシャルアプリケーションだから、商業的にずっとやっている人です。その人たちの間でずっと測ったら有意差はありませんでしたということで、この1203

が論文の順番としては一番後に出ています。掲載誌はOccupational and Environmental Medicineという労働衛生の世界では、伝統的な非常にしっかりと査読がある雑誌です。1185がBritish Journal of Industrial Medicineで、これはOccupational and Environmental Medicineの名前が変わる前の雑誌なので、あの当時としては、やっぱり労働衛生のトップジャーナルです。なので、オランダというところで片方は出たと、片方は出ていないという結果で、それでカリフォルニアの研究である1201と1202、89年と93年の研究を踏まえて、オランダの1203が一番最後に出ているので、どうしてその前の研究において有意で、この研究では有意ではなかったのかといった考察をしているんですね。1203の中では、暴露はどの研究も大体同程度だけれども、ピーク濃度が変わる、違っている可能性がある、ピーク濃度が効いている可能性があるという、これは飽くまでもディスカッションですが、そういう考察がされています。

そして、1203の結論としては、9.5 mg/m³、2 ppm以下では影響がない、そういう書きぶりなんですね。なので、考え方としては、用量に関してヒトでの研究というのは、暴露濃度の評価が動物実験ほどは統制された測定ができていませんので、そういう条件の中で、関連が片方は出て、片方は出ていないというのは、ひょっとしたらピーク濃度が違うみたいなの、1203では途中で大雨降っちゃって、なかなか散布ができなかった時期が続いているとか、そういう記述もあります。ですから、暴露の方が本当にみんな一緒かどうかということは、同程度とは言ってもやっぱりよく分からないところがあると思うんです。ですので、まずは1185を採用するかしないかはかなり境界線上だと思うので、取る、取らない、両方の判断があり得ると思うのですけれども、その場合でも、今の事務局案で書かれている、結果が不一致であった等の理由から、いずれの事象についても暴露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断したというふうに書くのは、少し修文が必要だと思います。

例えば、この暴露濃度ぐらいの程度では関連が一致していないとか、あるいは暴露のもう少し低用量的なところでは影響がはっきりとは出ていないというような書き方にするか、あるいはもう一つは、ごく軽度の尿管障害を示唆する報告も存在するけれども、先ほど事務局からお示いただいたような動物実験の結果と合わせて、これこれの値のもとでは、文献中の気中暴露濃度での腎障害があったとしても完全に予防が可能であるというふうに、その予防がしっかりできるということを前面に出した書きぶりにするところを、今後も踏まえて御検討いただくといいかなと思いました。

以上でございます。

○●●● ありがとうございます。

先生、僕も別に尿管に全く毒性がないとは思っていません。昔は尿管の障害ってまた細胞が出てきて元に戻るって言われていたんだけど、結局そういうことが1回起こると慢性腎障害にリスクになると言われるようになってきています。なので、一つリスクはリスクなので、軽いからといって無視していいって、

それは僕も言っていない。その可能性はやっぱりあるということは言っていると思うんですけども、じゃあ、それがすごく重たいのかどうなのかという点に関しては、軽微だということはその通りだと思います。この程度の軽微さが人々が懸念するような、慢性化につながるほどの悪いものかどうかということに関しては、多分僕はちょっと否定的なんだろうなと思うんですけども、これは証拠がないので、どっちとも言うことはできませんし、心配がないんだまではちょっと言いづらいところではありますけれども、だから、ある濃度で軽微な尿細管障害を起こしているという報告はあるわけですね。それで、ないって言っているものもあるけれども、これは暴露量が余りはっきりしない、先ほど言われたみたいな、きちっとある濃度に達していたのか、していないのかが判断できないということになると、やっぱりもう少しデータがないといういろいろなことは難しいんじゃないかなという気がしますけれども。その辺いかがですか。

○農薬審査官 現在お示ししている部分は腎臓への影響以外の部分につきましても、全部まとめて記載したような形になっております。ここの部分について今のお話ですと、腎障害について、プラスアルファで特別な文面を入れるという形でしょうか。

○●●● それか③の腎機能のところできちっと書いておいて、ただ、③のところでもコンフリクティングなレポートはあるわけだから、そう言ってみれば、まだ因果関係に関する証拠は不十分というのは、僕はある程度合っていると思うんですけども。

○農薬審査官 そうしますと、この③の腎機能との関連のところ、今1201と1202だけを記載をしておりますが、追加で1185と1203を本文中に入れて、四つをまとめて腎機能として、先ほど●●●から少し御提案のあったような内容でまとめると、そういう形で。

○●●● そうですね。③の腎機能のところできちっと議論というか、そこでまとめて書いておいて、でも結論的には、可能性はあるけれども、まだ分からないという点では、このとおりとしか言いようがないような気はしますけれども。

●●● どうですか。

○●●● 今の疫学的な公表文献の範囲では、あるとしても軽度な尿細管障害だということだと思いませんか。

○●●● そうですね。

○●●● そういうことですね。したがって、あるとしてもというところを証拠が不十分というふうに最後まとめるのか、あったとしてもこのAOELだったらもうそれは問題になりません、それはしっかり防ぐことができますという、そういうスタンスにするのかという、その問題かなと思うんですけども、いかがでしょうか。

○●●● だから、暴露量がきちっと分からない、飽くまで推定であるといった場合に、その議論はなかなか

か難しいですね。一体、今挙げた暴露量とここで測った暴露量と、さっきの机上配付資料みたいな比較はできますけれども、はっきり言って、その場で測ってというわけじゃないだろうから。

○農薬審査官 例えば机上配付資料で比較させていただいたように、動物試験の最初のNOECでAOECを決定して、それがこちらで疫学論文で報告されている推定暴露濃度よりも低い濃度であって、そちらをAOECとして設定をした上で実際の作業暴露を比較したら、リスクはないと判断できたというような形にできれば、人も含めて、人の影響も含めて、トータルでリスクはないと判断したというような形にはもっていけるのではないかと思いますがいかがでしょうか。

○●●● そういう形でしょうね。

○●●● 私も今の状況では、リスクは結果、この数値だったら全然リスクないと思います。ですから、リスクがないところまでしっかり検討したというふうにしてもいいのかなというのが思ったんですけれども、ただ、そこまで突き詰めて考え、我々としては検討したんだけど、書きぶりとしては、1203と1201、1202を併記したような形で、一貫してはいないというような書きぶりをするのはあり得るかもしれないなと思います。

○農薬審査官 今、一貫してはいないというところについては、症状というか疾病についてということでしょうか。

○●●● 1203は尿細管の障害を認められていないわけですね。カリフォルニアの方は、一応NAGでは出ているという形です。

○農薬審査官 承知しました。

○●●● 動物みたいにきちっと濃度が決まっているところと、ヒト疫学での値と、なかなか一緒に議論するというのは難しいですね。。

○農薬審査官 そうですね、結構近いので。

○●●● そうですけども、動物実験とヒトの結果両方あったときに種差のことを考えたときに、動物で出ていないからいいのかという、その辺はやっぱりしっかり議論しておいた方が。

○●●● それはあると思います。では、そんな形でいいかな。腎障害については、本日の議論を反映させた形で評価に入れておいて、結果を書いて、そうすると吸入量、それはまた検討しなきゃいけないですね、別に。

○農薬審査官 1185の暴露気中濃度の不確実性というところについて、こちらは少し記載ぶりを変えないといけないかなと思っていて、こちらを使用するデータにするに当たって、どのような形で記載をするかというのを少し御相談させていただきたいなと思います。

○●●● これで、大丈夫ですか。

○農薬審査官 何とか。

○●●● それで腎臓は良くて、あとは、バイオモニターもすんだので、あとは中毒事例を入れるかどうかということです。

○農薬審査官 この記載で良いかどうかをご検討ください。

○●●● ヒトで大量の暴露したときにどうなるかという話なので、一応記載はしておいた方がいいんじゃないかと思いますが、●●●も記載した方が良い。

●●●、そういうことでしょうか。ヒトでの中毒例の記載は入れといた方がよろしいと思いますが、よろしいですか。

○●●● ヒトでの中毒例を入れていただければと思っております。

○●●● では、ヒトの方は入れていただくということで。

今、原体が。

○農薬審査官 1, 2-ジクロロプロパン。

○●●● が入っていたかどうかで、それが結局、何かやった可能性があるわけですね。

○農薬審査官 そうですね。発がん性が強いということで。

○●●● 3例ともがんですからね。だから、これ純粋にDDの影響かどうかということが今の時点では分からないですね、これ。

○農薬審査官 古い公表文献ですし、ちょっと特定は困難です。国がアメリカなんですけれども、その時点でアメリカで市販されているものが1, 2-ジクロロプロパンが入っているかどうかというのは調査が難しいので、取りあえず事例として書いておくというしかないかなと思います。

○●●● そうしたら書いて、ただどういう原体だったかが不明ということを一文書いた上で書いておくということになりますかね。

○農薬審査官 そうですね。例えば原体中の不純物、混在物等については不明みたいな形で記載したいと思います。

○●●● では、そういう形で、かなり古い文献ですので、原体が今の形とはちょっと違う可能性はあるんですけれども、あるともないとも言えないので、一文そういうことを入れた上で記載ということで進めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

○●●● 承知しました。

○農薬審査官 ありがとうございます。

○●●● それではこれでいいですか、また修文していただくということで、次は先に進みますね。

○農薬審査官 先に進んだ中で、この議論をさせていただければと思います。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、こちらの方はまだいろいろ、この文献が終われば、あとはAOECの決定。

○農薬審査官 それから暴露量の決定。

○●●● ですね。ですので、先ほど●●●言われたそういうことも含めて、このAOECなら文献で指摘されたようなことは大丈夫だよというんですけれども、まだ我々AOECを決めていないので、その議論が今できませんので、次にそういうところまで含めて統一して議論いたしたいと思います。それまでに、文献の取り扱いについての修文をお願いいたします。

○農薬審査官 はい。ありがとうございました。

○●●● それでは、こちらはよろしいですね。

それでは、次にいきましてパブコメですね。それでは議題その3といたしまして、パブリックコメントが返ってきておりまして、シンメチリン、チオベンカルブ、イソチアニルの審議に入ります。事務局、資料12から14、についてお願いします。

○薬審査官 ありがとうございます。

それでは資料12、資料13、資料14につきましてまとめて御報告いたします。資料12はシンメチリンでございます。資料13はチオベンカルブ、資料14はイソチアニルでございます。

シンメチリンにつきましては、コメントが1件ございまして、農薬は雑草だけでなく土地を痩せさせる、反対しますというような御意見をいただいております。チオベンカルブに関しましても同じような御意見で、農薬は雑草だけでなくその土地を痩せさせて使えなくなるから反対とか、この本剤自体が使用不可の農薬だと思いますといった御意見いただいております。また、イソチアニルにつきましては、オーガニックのブームが来ているということで、こういった農薬自体を反対いたしますというような御意見。それから、イソチアニルにつきましては二つ目の御意見といたしまして、経口吸収率の設定が不適切ではないかということと、イソチアニルのAOELの設定根拠としてラット繁殖毒性試験を用いるのは過剰ではないかという御意見を頂いております。

まず、一般的な御意見として頂いています御意見に対しての事務局としての考え方でございますが、こちらチオベンカルブの方の資料を御覧になっていただいて御説明したいと思います。

まず●●●から、事務局が作成しておりました考え方に対しまして、まずは農薬がなぜ必要なのかと、そういうことも最初に記載した方がいいのではないかという御意見を頂いておりますので、それを踏まえまして、下線部分を追記しております。

まず、我が国は温暖湿潤な気象条件であり、農作物等、病害虫が発生しやすいという状況でありますので、安定生産のためには必要な範囲で農薬を使用できるようにしておくことが重要であるといったようなことを

冒頭に述べまして、また、農薬は消費者、使用者、環境生物への安全が確保されていることが最も重要であると。このため農林水産省は全ての関係府省による審議を経て、安全であると確認されたものだけに限って農薬取締法に基づき登録するという事としております。また、登録に当たりましては、外部有識者で構成される審議会等において最新の科学的知見に基づき安全性の評価を行い、登録後は都道府県等と連携して農薬使用者に対して適正な使用を指導するといったことで農薬の安全を確保しているという記載にしております。

またチオベンカルブにつきましては、個別に本剤に対して反対という御意見いただいておりますので、そちらにつきましては、今回、評価書案でお示ししておりますとおり、各毒性試験で得られた無毒性量を基に暴露許容量を設定いたしまして、使用された使用方法どおりに使用した場合に、推計暴露量がその暴露許容量を超えないということで農薬使用者の安全を担保していると、こういった回答としております。

続きまして、資料14のイソチアニルでございますが、経口吸収率でございます。こちら今回、イソチアニルに関しましては標識体によって経口吸収率の差は大きくないのですが、仮に経口吸収率の差が大きい場合には平均値を採用するといったことが科学的に適切なものであろうかといった御意見を頂いております。

こちらにつきましては、考え方といたしましては、総回収率が90%以上と良好な試験の場合には、標識体、供試動物の性別により顕著な差異がない場合には、算術平均を用いることが妥当と考えていること、御意見のとおりのようなケース、標識体によって経口吸収率に顕著な差が生じたケースというのがこれまではございませんでしたので、今後そのようなケースが出てきた場合には、農薬使用者安全評価部会において御審議いただいた上で結論を得たいということとしております。

また、二つ目のコメントといたしまして、AOELの設定根拠試験として、ラット繁殖毒性試験は過剰ではないかという御意見を頂いております。こちらにつきましては、「農薬使用者への影響評価ガイダンス」において、AOELの設定に関しましても基本的な考え方を取りまとめております。この影響評価ガイダンスを作成するに当たりましては、外部有識者による検討会において検討して作成しております。その結果、「農使用者への影響評価ガイダンス」において、AOELを設定する際の基本的な考え方といたしましては、農薬使用者への暴露が1年のうち一定期間であることが想定されるため、通常短期経口投与毒性試験から得た最小NOAELに基づくものとすることが規定されております。

具体的にこの短期経口投与毒性試験というものの対象範囲といたしましては、こちらの影響評価ガイダンスにおいて、ラットを用いた繁殖毒性試験が明示されております。また、投与期間に関しましても、ラットを用いた反復経口投与神経毒性試験の中で、90日又は1年間というふうに明記しておりまして、AOELの設定において考慮すべき毒性試験の投与期間というのは90日のみならず1年間の試験を対象とするということを示明しております。

また、御提出いただいた意見の中に、本剤イソチアニルではないほかの剤で、イヌの1年間の反復経口投与毒性試験をAOELの設定根拠としていることについても過剰ではないかという御意見を頂いておりました。こちらにつきましては、第15回の農薬使用者安全評価部会におきましても、イヌの寿命から見て短期暴露による毒性影響を確認する試験であると考えられるため、本試験が提示されている場合は農薬使用者の暴露許容量の設定に当たって考慮すべき短期毒性試験の範囲に入るものと判断することで、農薬使用者暴露許容量を設定していくということが確認されております。

そういった形で、回答を取りまとめております。

パブリックコメントの結果につきましては以上となります。

○●●● これ、最初に追記という、●●●、これでよろしいですか。

○●●● 結構でございます。やっぱり部会としての考え方をしっかり書いた方がいいのかなと思いました。

○●●● では、ほかにパブコメの返答に対してコメント、御意見のある先生いらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。これはこれでよろしいですね。

それでは、これは分科会に報告するということにしたいと思います。

それから、事務局から何かありますでしょうか。

○農薬対策室長 本件についてはないんですけれども、その他の中で少し御説明したいことがございますので。

○●●● それでは、先ほどの1, 3-ジクロロプロペンについては、また次回の審議ということになりますのでよろしくお願いします。

それで、今、パブコメを受けてですけれども、特にこの参考資料11、12、13のシンメチリン、チオベンカルブ、イソチアニルの評価書案の内容を特に変更することはないと思いますが、変更した方がいいとおっしゃる先生ありますでしょうか。大丈夫ですね。

それでは、この内容を基に報告ということにしたいと思います。事務局もよしということですね。

それから、あと事務局から新たな科学的知見の見える化ということで御報告があるということですので、よろしくお願いします。

○農薬国際審査官 農薬対策室の●●●です。その他の事項になるんですけれども、新たな科学的知見活用見える化について御説明させていただければと思います。関連する資料につきましては、本日、画面に映しております机上配付資料4と参考資料14になります。御説明する際は、参考資料14の方を画面に映しながら御説明したいと思っているんですけれども、もし画面上開けるのであれば机上配付資料の方も簡単に図示した資料になっておりますので、そちらも併せて御覧いただければと思います。

資料は参考資料14を上から御説明する形で、始めさせていただきます。

御説明する前に、簡単にこの経緯について御説明したいと思います。

農薬の安全性に関する科学的知見に関しまして、国が収集等した情報につきまして、より透明性を高める取組としまして、今回御説明します新たな科学的知見の活用が見える化ということで農水省の方で検討しまして、今日御説明する内容につきましては、先日開催されました2月18日の第45回の農薬分科会で、分科会の委員の方々に御説明を差し上げているものになっております。今回、使用者安全評価部会の委員の皆様にも、その内容について御説明させていただければというところで、本日お時間を頂いているものです。

では、資料の1の背景に沿って御説明をさせていただきます。現在の農薬取締法におきましては、農薬の登録に当たって、科学的に安全性等に関する審査を行うとともに、登録後も最新の科学的知見に基づきまして定期的な再評価を行っているところでございます。また、農薬の安全性に関する情報の収集、分析を継続的に行いまして、人の健康等への被害が生じるおそれがあると認められる場合には、再評価を待たずに評価を行いまして、必要に応じて農薬の変更の登録や、登録の取消し等を行うことによりまして、常に最新の科学的知見に基づいた農薬の安全性の確保を行える仕組みとなっているところでございます。農薬の安全性に関する新たな知見というものは、海外での評価結果の公表や規制の強化をきっかけに明らかになることが多いと考えられております。このような情報収集、又は分析をしまして、我が国における農薬の安全性評価への影響を検討しまして、必要に応じて使用制限等を検討するという現在実施しているプロセスにつきまして、これから説明させていただく2番以下の内容になるんですけれども、見える化を図りたいと考えております。

続きまして、2番以下の内容としまして情報の収集や分析の手順について御説明させていただければと思います。

まず、その情報収集の対象範囲を御説明させていただきます。新たな評価手法の検討等が進んでいるのはアメリカや欧州と考えられることから、収集した情報のうち対象とするものはアメリカや欧州における農薬の新たな評価結果や規制の強化に関する情報としてはどうかと考えているところです。また、国際基準であるコーデックスの残留農薬の基準値の検討においては、欧米の評価機関の専門家を含む各国の専門家が合同で評価を行っているJMPRという枠組みにおけるJMPRの評価結果や基準値削除の提案などに関する情報も同様に対象にしてはどうかと考えているところです。

続きまして、評価内容の確認というところで(2)について御説明いたします。公表資料の確認のポイントでございますけれども、規制の強化に関しましては、多岐にわたる農薬の残留基準値や適用作物の削除、登録の取消しがあった場合には評価書を収集して、その内容について精査を行いまして、農薬の安全性評価の見直しが理由となっているかどうか確認したいと考えているところです。更に、当該評価書におきまして示された人の安全や、蜜蜂、その他の分野に係る毒性指標が我が国で未設定、又は我が国よりも厳しい結果であるのかも確認したいと考えているところです。

続きまして、（３）リスク評価の見直しの必要性の検討というところで、内容を確認した後、我が国と海外では農薬の使用方法が異なりますので、その点も加味して分析を進める必要があると考えております。評価書に示された毒性指標を用いて、我が国での使用実態に即したリスクを試算しまして、暴露量が毒性指標を超過する場合には、毒性指標の根拠データを確認したいと考えております。その結果としまして、根拠データが我が国の評価では未検討のものであり、かつ試験設計や信頼性に問題がないときにつきましては、変更の登録や登録の取消しも念頭に、我が国としての評価が必要なものと判断してはどうかと考えています。その際、必要に応じまして、専門家の方々の意見を聴取することといたします。

続きまして（４）諮問・報告・公表につきまして、速やかに我が国で評価が必要と判断されましたら、必要に応じて、メーカーに根拠データやその他の試験成績の提出を求めた上で、農業資材審議会に諮問等を行いたいと思います。また、このような判断に至らなかった場合であっても、先ほど御説明しました（１）から（３）までのプロセスによる情報の収集や分析結果の概要につきまして、随時農薬分科会の委員の方々の意見を伺うこととしまして、これらの結果について農薬分科会に御報告したいと考えているところです。

最後に、３番、その他としまして、今後、これら以外にも、国内外で農薬の安全性評価に影響する重要な知見が明らかになった場合には、同様の手順で対応するとともに、随時その扱いを検討するものとしたいと思います。

実施する中で、先生方の御指導を賜ることも多々あるかと思いますので、本日、使用者安全評価部会の委員の皆様に御説明を差し上げた次第でございます。説明は以上になります。

○●●● よろしいですか。先生方御質問とかございますでしょうか。特にないみたいですね。それこそ人の安全等に関わる毒性指標が変わると、AOELなどが全部変わってくるので、恐らくこういうことが来ると、意見照会される部会はこちらになるんじゃないでしょうか。

○農薬対策室長 疫学関係の話でと、まずこちらに御相談するようなこともあるかなと。

○●●● そういうことですね。少し負担が大きくなるような話かもしれませんね。

○農薬対策室長 よろしく願いいたします。

○●●● ありがとうございました。

それではこれでいいのかな。今日の議事はこれで全部ですかね。

長くなりましたが、その他先生方から何かございますか。特にないようでしたら議事進行を事務局にお返しします。

○農薬対策室長 本日は熱心に御審議をいただきまして厚く御礼申し上げます。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、委員の皆様に御確認を頂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

して、準備ができましたら、後日御連絡を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40分 閉会