

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

(第23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23回) (非公開)

令和8年2月5日(木)

13:50~14:25

農林水産省消費・安全局第1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

・ベンゾピシクロン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関してクローズドでの審議になります。

まず審議に入ります前に、利益相反の状況について御報告をお願いいたします。

○農薬対策室長 事務局でございます。

平成30年9月14日の農業資材審議会農薬分科会で御決定いただきました利益相反の規定に基づきまして、皆様に利益相反について御確認させていただきました。その結果、本日御審議いただきますベンゾビシクロンにつきまして、委員の皆様から利益相反に関して特段のお申出はございませんでしたので、御報告をさせていただきます。

○●●● 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、ベンゾビシクロンの審議に入ります。

事務局より資料5の説明をよろしく申し上げます。

○農薬審査官 事務局、農薬対策室の●●●でございます。資料5を基に御説明いたします。

今、画面に共有しておりますのが資料5-1、ベンゾビシクロンの農薬使用者安全評価書でございます。資料に沿って御説明いたします。

本剤につきましては、令和6年5月23日に農業資材審議会への諮問を行っております。

本剤の概要でございます。株式会社エス・ディー・エスパイオテックより再評価の申請を受けております。

登録名はベンゾビシクロン、分子式、構造式、分子量はお示ししているとおりでございます。

また、物理的・化学的性状につきましては、こちらにお示ししているとおりでございます。水溶解度が比較的低い物質となります。

申請に係る情報でございますけれども、本剤、令和5年5月30日から6月29日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。ベンゾビシクロンは令和8年2月現在、アメリカ、韓国、中国などで農薬登録されております。

作用機作でございますけれども、ベンゾビシクロンは、プラストキノンの生合成経路の4-HPDを阻害することにより、間接的にカロチノイド生合成の停止を伴うクロロフィル量の減少を引き起こし、除草効果を発現すると考えられております。

適用病害虫・雑草等の範囲及び使用方法でございますけれども、こちら、資料5の別添1としてお配りしております。本剤につきましては、現在137剤の登録がございます。本剤につきましては、水稲の除草剤として登録されておまして、本剤のほかの有効成分も含んだ混合剤としての登録が非常に多く、幅広い展開を

見せております。

資料5に戻ります。

安全性に係る試験の概要でございます。ベンゾビシクロンは令和8年1月22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。食品安全委員会では、試験成績について、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、本剤の代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断しております。

経口吸収率についてでございます。こちら、ベンゾビシクロンのビシクロオクテン環を標識したビシクロオクテン標識体とベンゾイル骨格のベンゼン環を炭素で標識したベンゼン環標識体の2種類の標識体を用いまして、動物代謝試験が実施されております。排泄試験として、尿及び糞中の排泄試験が実施されております。その結果は表2として7ページ目にお示ししております。

こちら、表2でございます。本剤は主に糞中に排泄されておきまして、投与後96時間以内に90%TAR以上が排泄されております。排泄経路及び排泄速度に性差及び標識位置による差は認められませんでした。

この試験におきまして、カーカスのところで注釈を入れておりますけれども、動物代謝試験におきまして、通常は消化管の内容物と消化管を分けて分析するところでございますけれども、この試験におきましては、消化管は内容物を含む状態で分析されております。このため、ビシクロオクテン環の標識体の方はカーカスと消化管を分けて分析しておりますので、経口吸収率としては、尿、ケージ洗浄液、カーカスを合算したものととして数値を出しております。一方、ベンゼン環標識体のほうは、カーカスの中に消化管とその内容物も含んだ状態で分析しておりますので、こちらはカーカスを含まないように経口吸収率を算出しております。尿とケージ洗浄液のみを合計して経口吸収率を算出しております。

続きまして、胆汁中排泄試験でございます。こちら、48時間までの胆汁中への排泄につきまして、表3に結果をお示ししております。低用量群については二つの標識体を用いて試験されておきまして、48時間までの胆汁中への排泄は6.24~14.2%が排泄されております。また、尿中への排泄は2.35~9.8%が排泄されております。雌雄及び標識位置による差は認められませんでした。

本試験により得られた経口吸収率でございますけれども、こちらもカーカスの中に消化管の内容物を含む状態で分析されておりますので、経口吸収率といたしましては、胆汁及び尿、それとケージ洗浄液を合計した値として算出しております。カーカスについては、消化管内容物が含まれておりますので、吸収されたものかどうかは不明でございますので、吸収率の計算には含めないことといたしまして、こちら、本文中にも記載しております。

では、続きまして、毒性試験の結果概要でございます。こちら、9ページでございます。【事務局より】として、食品安全委員会農薬評価書の試験の毒性分野の記載ページをこちらにお示ししております。ベンゾ

ビスクロンにつきましては、急性毒性試験の結果、経口、経皮、吸入、いずれの投与経路においても毒性は弱く、眼刺激性、皮膚刺激性及び皮膚感作性は認められておりません。ベンゾビスクロン投与による影響は、主に肝臓及び腎臓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、催奇形性及び生態において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値といたしまして、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3.43 mg/kg体重/日を用いまして、ADIを算出しております。こちら、安全係数100で除した0.034 mg/kg体重/日を許容一日摂取量、ADIとして設定しております。

また、ベンゾビスクロ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、ARfDは設定する必要がないと判断しております。

続きまして、公表文献における研究結果について、10ページからお示しております。こちら、11ページの方にそれぞれのデータベースで検索した結果について、お示しております。

データベースは2種類ございまして、Web of Scienceでの検索結果として、農薬名で検索・抽出した総論文数は52報、このうち人に対する毒性の分野の論文数は8報、全文に基づく適合性評価の対象となる論文数としてはゼロ報でございました。

また、J-STAGEで検索した結果でございますけれども、農薬名で検出・抽出した総論文数は38報、このうち人に対する毒性の分野の論文数は15報、全文に基づく適合性評価の対象となった毒成分野の論文数としては1報でございます。こちらにつきましては、机上配布資料としてお示しております。こちらがその1報でございまして、ニホンアマガエルの幼生の水稲用農薬に対する感受性についての試験でございます。判断理由といたしまして、両生類を用いた試験でございまして、人の毒性影響について適切に評価できる試験種ではないということで、こちらは評価書に記載する対象とはしないと判断しております。

資料5に戻ります。その他調査対象とした海外評価書といたしまして、EPAの評価書がございます。評価書内に引用された人に対する毒性分野の文献数は2報でございました。こちらについて資料5-2にお示ししております。こちら、評価書に記載する文献がどうかという点について御確認いただければと思います。こちら、分類の判断理由でございます。下の方に論文の概要等も記載しておりますけれども、まず1報目でございますけれども、こちらはベンゾビスクロンと同一の作用機序であるHP PD阻害作用を持つ医薬品、NTBCとその他同様のHP PD阻害作用を持つ除草剤のメソトリオン、この二つを用いまして、健康成人男性ボランティアを用いた薬物動態を検討した文献でございます。いずれもベンゾビスクロンそのものを用いた研究ではないということ、それと、HP PD阻害作用について、ベンゾビスクロンと比較してこの2物質がどのような阻害作用、どの程度の強さであるのかといったところが不明であることから、ベンゾビスクロンの評価書には記載する必要はないと判断しております。

2報目でございます。こちらはベンゾビスクロンと同一の作用機序であるHPD阻害作用を持つ医薬品、NTBCについて、疾病を持つ方に対して投与いたしました薬物動態を検討した文献でございます。こちらはベンゾビスクロンそのものを用いた研究ではないということ、また、NTBCの医薬品としての効果を見ているような試験でございまして、毒性影響等を見ているものではないということもございまして、こちらの評価書に記載する必要はないと判断をしております。こちら、2報の評価書に記載する必要があるかどうかといったところ、この判断理由等について御確認いただければと思います。

資料5-1に戻ります。続きまして、12ページ、農薬使用者暴露許容量についてでございます。急性毒性試験の結果及び農薬としての使用方法から、ベンゾビスクロンの農薬使用者暴露許容量、AOEL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、生殖・発生毒性試験及び神経毒性試験の結果に基づき、AOELを設定することといたしました。対象となる試験は16ページの表6にお示ししております。この中で最も最小のNOAEL、無毒性量でございますけれども、ラット90日間反復経口毒性投与試験の雄のNOAELが最も小さい無毒性量と判断いたしました。

12ページに戻ります。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でございますけれども、こちらは胆汁中排泄試験の10 mg/kg体重投与群の8.91~24.0%でございました。こちら、表5に取りまとめております。

胆汁中の代謝物については、標識体によって顕著な差がなく、そのほかの尿糞中排泄試験の結果においても、尿中への排泄は供試動物の性別や標識体による顕著な違いはなく、また、いずれの総回収率も90%を超え、十分に高いことから、AOELの設定に当たっては、胆汁中排泄試験の経口吸収率の算術平均である14.6%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。

以上の結果から、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験の無毒性量5.73 mg/kg体重/日を経口吸収率14.6%により補正し、安全係数100で除した0.0084 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量として御提案しております。

こちら、13ページでございますけれども、【事務局より】よりといたしまして、経口吸収率の考え方について記載しております。経口吸収率については、通常はカーカスを入れて算出することを基本としておりますけれども、本剤の動物代謝試験成績では、消化管内容物を含めて分析しているということが明記されております。その上で、経口吸収率としては、カーカスを含めないローワーリミットとカーカスを含めたアッパーリミットの2パターンを試験成績としては記載しております。こちらは試験成績から抜粋した部分でございますけれども、ローワーリミットとアッパーリミットの経口吸収率として記載をしております。これを受けまして、事務局では、より安全側に立った評価となるよう、カーカスを含めないローワーリミットの値を

経口吸収率として御提案しております。

こちらにつきまして、事前に頂いた御意見でございますけれども、●●●からは、カーカスを含めない場合の値を吸収率とすることに同意いたしますとコメントを頂いております。

また、●●●からは、消化管内容物を含めないカーカスのデータがない以上、吸収率計算にカーカスを含めない事務局案について、安全側に立った整理と理解し、同意するとコメントを頂いております。

また、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●から事務局案で異論ないとコメントを頂いております。

また、この経口吸収率につきまして、●●●から御意見を頂いております、本剤については経口吸収率が低く、糞中に90%以上出ているけれども、投与溶媒であるカルボキシメチルセルロース、CMCに吸着して吸収阻害された可能性はないでしょうかというコメントを頂いております。こちらにつきまして、●●●に事前に御意見を頂いております、CMCについてでございますけれども、カルボキシメチル基や水酸基が金属と錯体を形成して吸着することが知られている物質ということでございます。CMCですとかメチルセルロース、MCは、医薬品や化学物質の投与液、懸濁剤としてよく使用されている媒体です。ベンゾピシクロンのウサギの発生毒性試験でも、試験①では1%Tween80の界面活性剤を用いております。また、試験②ではCMCを用いて試験を実施しております、両試験の同一投与容量、1,000 mg/kg体重で投与しておりますけれども、ここで毒性作用に大きな違いはありませんでした。また、ウサギ発生毒性試験では、投与液の濃度確認、安定性確認も行っていますので、投与溶媒で吸着といった作用などの影響はないと思っておりますとコメントを頂いております。

【事務局より】ということで、●●●からの御意見についてでございますけれども、本試験ではCMCを懸濁溶媒として投与されておりますけれども、CMCは一般的な非臨床試験などにおいて用いられている薬理的に不活性な懸濁化剤と考えておまして、通常は強い吸着により吸収を著しく抑制することはないと考えております。ベンゾピシクロンにつきましては、水溶解度が $51.8 \mu\text{g/L}$ と極めて低く、また、分子量も446.96と比較的大きいことから、消化管内での溶解性及び膜透過性が経口吸収の律速因子となって、結果として低い吸収率を示したものと考えております。

胆汁中排泄試験では、約7%程度と限定的でございますが、吸収、排泄されていることなどから、未吸収分の寄与は大きいと考えられます。一方で、尿中排泄率が尿糞中試験及び胆汁排泄試験のいずれにおいても約2%と同程度であったこと、また、胆汁中にも一定割合の排泄が認められていることから、本化合物はCMC懸濁液の投与下でも一定程度は吸収されているものと考えております。

これらの結果を踏まえまして、CMCによる吸収阻害が吸収率の低さの主因であるとは考えにくく、本化合物の物性により吸収性が低いものと考えております。

参考といたしまして、急性経口投与した試験について、溶媒の比較ができそうなものをお示ししております。一つ目といたしまして、急性経口投与毒性試験と一般薬理試験でございます。こちら、いずれもマウスを用いております、経口投与毒性試験の方は注射用蒸留水を溶媒に用いております。一般薬理試験の方はCMC水溶液を溶媒に用いております。

一般薬理試験の方は体温の低下なども確認しており、影響を認められておりますけれども、そのほかの炭末輸送、骨格筋緊張、血液凝固において影響はなく、NOAELは5,000 mg/kg体重以上と考えられました。また、急性経口投与毒性試験のLD₅₀としては、5,000 mg/kg体重以上ということで結論を出しておりますけれども、その際の一般観察などで特に毒性影響は認められておりません。

また、ウサギを用いた発生毒性試験の①と②がございまして、こちらは投与する際の溶媒としては1% Tween80水溶液で、②といたしまして0.5% CMC水溶液を溶媒として用いておりますけれども、いずれもNOAELが1,000 mg/kg体重/日で、母動物、胎児共に影響はございませんでした。

投与溶媒については、以上でございます。

続きまして、18ページの急性農薬使用者暴露許容量についてでございます。ベンゾピシクロ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、急性農薬使用者暴露許容量、AAOELは設定する必要がないと判断いたしました。

続きまして、暴露量の推計でございます。ベンゾピシクロンを含有する農薬製剤で実施した経皮吸収試験及び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。

暴露量の推計でございますけれども、申請された製剤について暴露量を推計した結果といたしまして、別添2としてお示しております。こちらが資料5の別添2でございます。本剤について、137剤について確認しておりますけれども、推定された暴露量がAOELを超過する事例はございませんでした。

リスク評価結果でございます。以上のことから、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。

ベンゾピシクロンにつきましては、以上でございます。

○●●● ありがとうございました。

それでは、また例によって、四角囲み、事務局からの問い掛けがありますので、そこを基にして、考えていきたいと思っております。

まず最初に、文献ですかね。

○農薬審査官 はい。

○●●● これはすごくたくさん製剤がありますが、文献は先ほど示していただいたとおり、表4でしたっけ、毒性の文献、幾つか出てくるけれども、全文に基づいた評価をしたら、評価対象にはならないというこ

とで、今のところ、評価に用いた文献はゼロということになっていますよね。これに関してということになると思いますけれども、事前には特に御意見はなくて、●●●からお話があつて、理由をちょっと修正したということですね。

○農薬審査官 さようでございます。

○●●● 動物種がカエルで、それは使えないということなので、これは仕方なからうと思います。

委員の皆さん、ここで採用しなかった文献について、これは入れるべきじゃないかというようなことはありますでしょうか。

よろしいですか。

アメリカのガイドラインでは、類似物質を使って、阻害時の最大定量で、チロシン濃度は人でもマウスと同程度だということを行っているみたいなんですけれども、チロシンの量がどの程度になるかというのが毒性と何か関係があるのですか、アメリカの評価書では。

○農薬審査官 こちらについてでございますけれども、本剤の代謝物Bの人へのリスク評価において評価している参考の数値として、引用元としてこの2報が用いられております。代謝物Bが加水分解等のできる物質なんですけれども、そちらについて、チロシン濃度などの影響が出るというようなことで評価する中での記載ということでございます。

○●●● では、この代謝物がそういう作用があるということですね。

○農薬審査官 そうですね。

○●●● 特別、この評価の中でチロシン濃度がどうだということは何ら触れられていないのですが。

○農薬審査官 そうですね。代謝物Bでございますけれども、加水分解で発生するものでございまして、水田などで使用した際に水中などで発生して、稲、作物の方で残留して出てくるものということで、そちらの評価をするために代謝物Bの毒性ということで確認しているものとなります。

動物代謝試験の中でも代謝物Bは僅かに出ているようなんですけれども、作物の残留という観点からいたしますと、代謝物Bが、水稻の場合は特に水中で栽培するものでございまして、ある程度水稻の方に残留する物質ということで、食品安全委員会などでは代謝物Bの毒性もよく確認しているところがございまして、その際にこの2報につきましても、評価の中で入れるかどうかというところは少し検討したようなところがございます。

ただ、使用者の場合でございますと、通常使っている範囲では、それほどたくさん出るというか、作物のように残留してしまって、経口で摂取するというような、そういった物質ではないというふうに考えております。

○●●● そういうお話ですが、よろしいでしょうか。

では、特段なければ、文献に関しては、使用者安全の立場からは今回は評価書に書くようなものはなかったということで先に進めたいと思います。

それで、次が経口吸収率の話ですね。なぜか一つの試験はカーカスを入れていて、データの取り方が片方だけはカーカスと消化管を別にして、片方は両方一緒にカーカスとして扱っているのですよね。どういう経緯でこうなったのかよく分かりませんが、そういう成績が幾つかあるということで、これについてどうでしょうということですが、委員の皆様、カーカスを含めない値でよろしいのではないかとということで御同意ですが、ここで改めて違うという先生、いらっしゃいますでしょうか。大丈夫ですか。

あとは、溶媒の吸収問題ですね。●●●、よろしいでしょうか。

○●●● はい。十分御説明いただいたと思います。

○●●● ですね。これ、メタルとの錯体ということになっているみたいで、分子構造を見てみても、メタルを全然含んでいないので、僕は大丈夫かと思いました。ありがとうございます。

ということで、●●●からも御説明ありまして、特にこれも問題ないということで、では、カーカスを含めない事務局案での経口吸収率で補正するというのでAOELを決めているわけですが、これに関して特に御意見ございますでしょうか。大丈夫ですか。

参考に出ているEFSAの結果とは取っている試験が違うみたいなのですけども。

○農薬審査官 そうですね。提出されている試験が、どうも試験セットが恐らく違うのではないかとこのふうに見ております。今回我々の方で受けている2世代繁殖毒性の試験の結果とどうも違いますので。

○●●● ちょっと合わないですね。同じ値が出てこないのですね。

○農薬審査官 ですので、提出されている試験のセットが恐らく違ったのではないかと思います。

○●●● では、我々の取った90日間の反復経口というのは出ていなかったのですかね。

○農薬審査官 そうですね。ちょっとこちらについても、我々の方で提出されている試験がEFSAで提出されていないのかもしれませんが。

○●●● それは分かりませんが、決められた試験のバッテリーの中で最小値を取るというアプローチをして、経口吸収率で補正するとこの値になって、これで、今の使用方法で見ると、特に問題はなかったわけですね。

○農薬審査官 はい。

○●●● ということで、では、ここも特に御意見がないようであれば、これでよろしいでしょうか。

AAOELは設定の必要なしで、あと四角囲みはありませんので、これはこの使い方での曝露量を推定した限りにおいて、特に問題になるようなことはないということでもよろしいかと思います。

ここまで通して、この剤について、先生方、何か御意見等ございますでしょうか。よろしいですか。

では、文献も特に適合性については変えなくていいというお話で、あと、ほかにも特に御意見はなかったようですので、事務局案でいきたいと思います。

先ほどと同じですけれども、後で何か見つかって微修正とかありましたら、私の方で確認いたしますので、御一任ください。

それでは、特にないようですので、ベンゾピシクロ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たいと思います。事務局で手続を進めていただきたいと思います。

○農薬対策室長 御審議ありがとうございました。今後、事務局におきまして、所要の手続を進めてまいりたいと存じます。

○●●● それでは、本日の農薬使用者安全評価部会の議事は以上となります。

その他、何か御発言ございますでしょうか。

よろしいですか。

それでは、議事進行を事務局にお返ししたいと思います。

○農薬対策室長 本日はお忙しいところを御出席いただきまして、御審議賜りまして、誠にありがとうございました。

今回の議事の要旨、それから議事録につきましては、事務局で案を作成いたしまして、委員の皆様にご確認いただきました後、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、現在準備を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、委員の皆様方に後日御相談をさせていただきたいと存じます。

ここまでのところで、今後の運営等々につきまして、御質問、御不明な点等ございますでしょうか。

大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、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とさせていただきます。本日は誠にありがとうございました。

14時25分 閉会