

農業資材審議会農薬分科会
農薬使用者安全評価部会
(第2回)

農林水産省 消費・安全局

農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会 (第2回)

令和3年11月19日(金)

14:00～15:05

農林水産省消費・安全局第3会議室

(WEB会議形式による開催)

議 事 次 第

1 開 会

2 議 事

- (1) 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(アフィドピロペン)

3 閉 会

○小林農薬対策室長

定刻となりましたので、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2回)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、ご出席いただきましてありがとうございます。

事務局を務めます農産安全管理課農薬対策室長の小林です。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。よろしくお願い致します。

本日の使用者安全評価部会は、第2回目の会合となります。今回は1つの有効成分に関する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と考えております。

本日は、委員の方2名、専門委員の方4名にご出席いただいております。

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

また、委員の皆様におかれましては、差し支えなければ常時、カメラをオンにさせていただいた上で、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」のアイコンがありますので、そちらを押していただければと思います。

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、気になること等がございましたら、会議途中にご自身でミュートを外して、ご発言頂いて構いませんので、何なりとお申し付け頂ければと存じます。

また、チャットボックス機能もございますので、音声トラブル等ございましたら、当該チャットボックスよりご連絡頂けますと幸いです。

さて、本部会は、農業資材審議会令第7条第1項で委員の過半数のご出席で会が成立すると規定されております。本日は2名全員のご出席を頂いておりますので、本部会は成立しておりますことをご報告申し上げます。

また、今回は個別の農薬について農薬使用者への影響評価に関し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ある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あります。

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、資料を回収させていただきますので、後日ご返却の程よろしくお願い致します。

本日の配付資料についてご確認いただきたいと思います。

資料1_議事次第、資料2_農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会委員名簿、資料3_アフィドピロペン農薬使用者安全評価書(案)、参考資料1_農薬の登録申請において提出すべき資料について(平成31年3月29日付け30消安第6278号農林水産省消費・安全局長通知)の別紙1「農薬使用者への影響評価ガイダンス」、参考資料2_農薬取締法、参考資料3_農薬取締法第4条第1項第5号に掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める件、参考資料5

「農業資材審議会議事規則、参考資料6」農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会設置規定です。

もし、足りないものがございましたら会議途中でも結構ですので事務局までお申し付けください。

これからの議事進行は、櫻井部会長をお願いいたします。

○櫻井部会長

本日は、皆様、ご多用のところをご出席いただきましてありがとうございます。前回に引き続きまして、ぜひ慎重かつ活発なご審議をお願いします。

まず、議事に入ります前に、農薬使用者安全評価部会に所属する委員につきましては、3月の第1回農薬使用者安全評価部会からの変更がございますので、お知らせいたします。

資料2をご覧ください。

関田委員がご退任になり、新たに専門委員にご就任された相崎委員及び小坂委員に農薬使用者安全評価部会にご参加いただき、6名体制となっております。

本日は1つの有効成分の農薬使用者への影響評価に関して議論いただく予定としております。本剤については、令和3年10月29日付けで、農林水産大臣から諮問いただいております。

審議に当たっては、先ほど事務局から説明がありましたが、公開することにより、特定の者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがありますので、非公開とさせていただきますので、ご承知おき下さい。

まず、審議に入ります前に、利益相反の状況についてご報告をお願いします。

○小林農薬対策室長

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、利益相反について確認を事前にさせていただきました。

本日審議いたしますアフィドピロペンについて、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。

○櫻井部会長

ご報告ありがとうございます。それでは、議事（1）「令和元年度農林水産省告示第480号（農薬取締法第四条第一項第五号に掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める件）第1号に掲げる農林水産大臣が定める基準（農薬使用者暴露許容量）その他農薬使用者への影響評価に関する事項」の「アフィドピロペン」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。

○松井農薬審査官

それでは、資料3アフィドピロペン農薬使用者安全評価書（案）をご覧ください。I. 評価対象農薬の概要は1ページから4ページのとおりでございます。申請者はBASFジャパン株式会社、化学名、構造式、物理的・化学的性状につきましては、1ページから3ページに記載のとおりでございます。

アフィドピロペンは、有機溶媒に比較的良く溶解し、オクタノール/水分配係数は3.45と疎水性の化合物でございます。

3ページの3. 申請に係る情報、こちらに剤の概要を記載しております。

アフィドピロペンは、糸状菌の発酵産物であるピリピロペンAをリード化合物とするピロペ

ン系の殺虫剤です。害虫の摂食行動を制御する神経系等に作用し、摂食行動を抑制することにより間接的な殺虫効果を示すと考えられています。

海外では、米国、欧州等に登録がございます。

令和2年12月22日、新規有効成分アフィドピロペンを含む製剤でありますセフィーナ DC の登録申請を受けました。

作用機構といたしまして、アフィドピロペンは害虫の聴覚、重力、平衡感覚、加速感、固有受容感覚と運動感覚に重要である弦音器官の TRPV チャネル複合体に作用し、本剤が結合すると TRPV チャネルの開閉が攪乱され、標的昆虫は摂食行動やその他の行動が攪乱され、その結果、標的害虫は脱水・飢餓に陥り死に至ると考えられております。

作用機構分類といたしまして、IRAC の 9D に分類される唯一の化合物でございます。

本剤はその作用機構から、最終的に死に至るまでは時間を要するが、接触阻害は即効的に起きる事が確認されております。

今般申請されましたアフィドピロペン 4.9%水和剤の適用作物は、小麦、ばれいしょ、てんさいでございます。適用病害虫はアブラムシ類でございます。水で、2000 倍から 4000 倍に希釈して散布をする使用方法となっております。

続きまして、5 ページに移りまして、Ⅱ．安全性に係る試験の概要から御説明を申し上げます。本剤は、令和3年10月5日に内閣府食品安全委員会におきまして、食品健康影響評価がなされております。

まず、動物代謝でございますが、アフィドピロペンのピラノン基の 6 位あるいは 4 位を ^{14}C で標識しましたアフィドピロペンを用いたラット胆汁排泄試験及びラット代謝試験の結果から、動物体内への経口吸収率及び代謝の概要をまとめました。

まず、経口吸収率でございます。ピラノン基の 4 位又は 6 位を標識した標識体を用いた試験それぞれで、3 mg/kg 体重及び 300 mg/kg 体重、二つの用量で試験を実施しております。

その結果、尿、胆汁、ケージ洗浄液、カーカスの放射性物質の割合から、経口吸収率を求めています。いずれも性差はなく、アフィドピロペンの経口吸収率は 6 位標識体におきまして、3 mg/kg 体重投与群で少なくとも 67.4%、300 mg/kg 体重投与群で 71.8%でした。

4 位標識体を投与した場合には、3 mg/kg 体重投与群で少なくとも 56.8%、300 mg/kg 体重投与群で 57.2%が吸収されました。

ただし、4 位標識体の試験では、7 ページの表 3 の脚注に記載しましたように、実験手技的な要因でいくつかの個体のデータが採用出来ていない状況でございます。

次に、排泄物中の代謝物でございます。こちらも、二つのラベル体で、同様に 3 mg/kg 体重あるいは 300 mg/kg 体重の二用量で実施されました。

尿、糞、胆汁中の代謝物のプロファイルを見たところ、顕著な性差は認められませんでした。まず、どちらの標識体も尿及び胆汁中には、親化合物は認められず、アフィドピロペンの基本骨格は維持された状態で、側鎖が加水分解や抱合を受けた代謝物であります、B、C、Q、S 等が主代謝物として検出をされております。

糞中へは、未変化体が検出されておりますが、それとあわせて、尿や胆汁と同様の代謝物が検出されています。

先生方から事前にいただいた御意見とそれに対する事務局の回答を四角囲みで記載しており

ます。

まず、ページを戻っていただきまして、5 ページでございます。当初送付した案では、経口吸収率、AOEL 等の有効数字の桁数が揺れておりました。

アフィドピロペンの AOEL 及び AAOEL は有効数字 2 桁といたしまして、有効数字 3 桁目を四捨五入したいと考えておりますので、経口吸収率につきましては有効数字 3 桁として、4 桁目を四捨五入してはどうかと考えております。

その下の記載は、用語の統一についてのコメントでございます。

もう一つは、8 ページでございます。事務局から、評価書に記載する代謝試験部分につきまして、どこまで記載をすれば良いかということで、AOEL の設定に必要な経口吸収率に関する事項といたしまして、胆汁排泄試験と代謝動態試験としてはどうかと考えております。

胆汁排泄試験を用いて、吸収を定量的に確認が出来、代謝物まで記載することで、吸収に関して、定性的に確認できるのではないかとのかの考えに基づいて、御提案を申し上げました。

本剤は、新しい評価法で評価をする初めての剤でございますので、評価書のフォーマットを定める上で、御意見を伺うものでございます。

これにつきまして、4 人の委員の先生方から御意見をいただいております。

簡単に御紹介させていただきますと、美谷島委員から、基本的には、この二つの記載で賛成。しかしながら、毒性のプロファイルによっては、分布を入れた方が良いのではないかとのかの御意見です。

相崎委員から、これは事務局の説明不足でしたが、一般論についてでしょうか、本剤のことでしょうか、という御質問。また、アフィドピロペンについては、原案レベルの精度で記載が必要ではないかとのかの御意見。それから、他の剤の場合には、その剤の特性や代謝経路等によっては、個別に検討すべきではないかとのかの御意見をいただきました。さらに、推定代謝経路図もあったほうが親切ではないでしょうかという御意見をいただいております。

石井委員からは、事務局案に同意ですという御意見をいただきました。

小坂委員からは、胆汁排泄試験から得られた経口吸収率を優先的に使用するのが良いのではないかとのかの御意見をいただいたところでございます。

これらの御意見を受けまして、事務局の回答及び対応でございます。まず、記載する代謝試験は、今後の方針の意味でございます。経口吸収率を算出するためには、胆汁排泄試験の胆汁中、尿中、糞中等と、確認された全ての放射性物質濃度の値が必要となりますので、原案レベルよりも、記載内容を省略することはございません。また、剤の特性、その毒性プロファイルによっては、記載する試験項目を追加することを検討しております。

推定代謝経路につきましては、食品安全委員会の評価書に準じたいと考えているところでございます。

代謝につきましては以上でございます。

○櫻井部会長

はい、ありがとうございました。

今回が初めての剤の審議でありまして、長いので、コメントのここまでのところで一度、皆様のコメント、御意見等をお伺いしたいと思います。

最初の実効数字の話はこれで、事務局案でよろしいでしょうか。

特に、御異論ないでしょうか。

(意見なし。)

はい、皆様、有効数字はこれで、良いとしましょう。

それでは、次に、経口吸収率に関する事項としては、胆汁排泄試験と代謝動態試験でどうかということで、ほぼこの現行の記載でということですね。こういったフォーマットで記載することでよろしいでしょうかということですが、どなたか御意見、御異論のある方いらっしゃいますでしょうか。

(意見なし。)

よろしいでしょうか。

事務局は、このレベルで記載するということですね。

はい、ではそれでいきたいと思います。

そうするとこの推定代謝経路図というのは、どうなりますか。

○松井農薬審査官

はい。

食品安全委員会の方では、現状、推定代謝経路図は掲載せず、代謝物のリストだけの掲載になっておりますので、当面は、リストの掲載だけとしていただければと考えておりますが、それでよろしいでしょうか。

○櫻井部会長

こちらの御意見は、相崎委員からですが、それでよろしいでしょうか。

○相崎委員

はい、異論はございません。食品安全委員会の評価書に準じていただいた方がよろしいかと存じます。

○櫻井部会長

はい、ありがとうございました。

それではここまで特に御異論ないようですので、先に進ませていただきたいと思います。

次は、毒性試験からまた御説明をお願いします。

○松井農薬審査官

それでは、10 ページの毒性試験結果概要についてです。

食品安全委員会の評価結果を資料 1 で掲載させていただいておりますとともに、提出された毒性試験成績概要を表 4 に記載しております。

急性毒性から慢性毒性・発がん性、それから遺伝毒性、生殖・発生毒性試験及び複数の毒性メカニズム試験が提出されております。

概要から申し上げますと、アフィドピロペンは、急性毒性が弱く、短期及び長期毒性試験の結果から、投与による影響は、主に体重の増加抑制、心臓の心筋空胞化等、肝臓の重量増加・脂肪変性等、イヌの脳の白質及び神経網空胞化及び子宮の内膜過形成等について認められました。

催奇形性、遺伝毒性、免疫毒性は認められておりません。

ラット 2 年間発がん性試験におきまして、子宮腺癌の発生頻度の増加が認められましたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものと考え難く、評価に当たり、閾値を設定する

ことは可能と考えられました。

ラットを用いた2世代繁殖試験におきまして、着床数及び産児数減少が認められております。

また、ラットの雌において、プロラクチン減少、卵巢重量減少、性周期及び繁殖能に対する影響が認められ、これらは本剤が視床下部等に影響した可能性を示唆するものと考えられております。

毒性試験の概要は表の4にお示ししているとおりでございます。

個々の試験の概要につきましては、ご説明を省略させていただきまして、19ページ、食品から摂取する場合のアフィドピロペンの食品安全委員会の評価を御説明申し上げますと、ADIは、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験のNOAELである8 mg/kg 体重/日を根拠といたしまして、安全係数100で除して、0.08 mg/kg 体重/日と設定されております。

急性参照用量のARfDは、ラットを用いた血中プロラクチン濃度測定試験のNOAELである18 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除して、0.18 mg/kg 体重と設定されております。以上が食品に係る評価についてです。

○櫻井部会長

委員の先生方のコメントはなかったということですよ。

○松井農薬審査官

はい。

○櫻井部会長

そういうのですがここで、皆さんお気づきになった点とかございますか。

(意見なし)

よろしいですか。それでは先に進みましょう。

○松井農薬審査官

それでは、農薬使用者暴露許容量の設定についてです。

まず急性毒性試験の結果及び28日間反復経皮投与毒性試験の結果におきまして、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、また、農薬としての使用方法から、アフィドピロペンのAOELの設定に当たりましては、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いたしまして、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いて、AOELの設定を提案いたします。

表6に該当する試験をまとめております。表6の中で最小の無毒性量は、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量である8 mg/kg 体重/日となっております。

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は、3 mg/kg 体重投与群の56.8から70.9%でございまして、AOELの設定に当たりましては、経口吸収率による補正が必要と判断いたしました。

ただし、4位の標識体を用いた胆汁中排泄試験におきましては、胆汁が十分に採取出来なかった等の理由によりまして、平均値の算出に含めなかった固体が多かったことを考慮いたしまして、6位の標識体を用いた胆汁中排泄試験の結果のみを採用いたしました。

供与動物の性別により、代謝に顕著な違いがなかったことから、補正に用いる経口吸収率は、雌雄の値の算術平均値であります69.2%といたしました。

四角囲みの部分は後ほど説明することといたしまして、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である 8 mg/kg 体重/日に、経口吸収率の 69.2%により補正を行い、安全係数 100 で除した 0.055 mg/kg 体重/日を農薬使用者暴露許容量の案として設定いたします。

なお、ラットを用いた 2 年間発がん性試験におきまして、1000 ppm 投与群の雌で、子宮腺癌の発生頻度の増加が認められておりますが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能と考えられること、また、AOEL の設定根拠でありますイヌの 1 年間反復経口投与毒性試験の無毒性量 8 mg/kg 体重/日は、腫瘍の発生頻度の増加が認められた投与量 50.4 mg/kg 体重/日より小さいことから、発がん性に関して十分なマージンが確保されていると考えております。

25 ページに移りまして、以上をとりまとめますと、AOEL は 0.055 mg/kg 体重/日、設定根拠となりますのは、イヌの 1 年間反復経口投与毒性試験、無毒性量は 8 mg/kg 体重/日、安全係数は 100、経口吸収率は 69.2%でございます。

この部分につきまして、委員から寄せられたコメントを御紹介いたします。

まず、20 ページ、石井委員からのコメントでございます。

毒性試験と代謝試験の種差についてのコメントをいただいております。

イヌの無毒性量にラットの経口吸収率を乗じたところに違和感があります、ということでございます。一方で、代謝試験につきましてはラットのデータしかないということで、そのことを文章中に記載していただきたいというコメントでございます。

事務局からの回答及び対応につきましては、御提案のとおり修正しまして、ラットを用いた、動物代謝試験という表現にしております。

また、通常、ADME 試験はラットでの実施を求めていますので、その試験結果から、経口吸収率を算出することになります。試験動物の種差によって、代謝動態が異なり、その結果、毒性に差が出ると申請者が考えましたら、追加としてイヌを用いた代謝試験を実施している可能性はございますが、動物愛護の観点から、通常はラットを用いた代謝試験が実施され、それに基づいて評価を実施することになります。

○櫻井部会長

確かに種差の問題が出てきまして、AOEL はもちろんヒトに対してで、イヌの無毒性量とラットの吸収率でヒトの指標を出すということになってしまうわけですが、現実問題として、現在の試験、データをとるのはラットだということで、このようになっているということでございます。また、安全係数で、ある程度、種差の考慮はしているということになるわけですが、石井委員、これでよろしいでしょうか。

○石井委員

はい、ありがとうございます。

もちろん、ラットのデータしかないことは理解しておりますし、最終的にはヒトへの外挿性ということもありますので、それがイヌかラットかというのは大きな問題ではないかもしれませんが、最初の書きぶりを見たときにラットを用いたという試験内容の記載が全くなく、ただ「吸収率は」という記載だったので、記載していただけるのであれば入れたほうが良いということでコメントいたしました。

それと同じなのですけれども、25 ページの AOEL のまとめの部分になりますけれども、ここ

の部分を見ますと、上からイヌの試験の項目が並んでいくわけですが、最後に、経口吸収率 69.2%と記載されています。これをぱっと見たときに、イヌなのか、ラットなのか、わかったほうが良いと個人的に思いましたが、他の先生方から同様の御意見がなければ、そのままでも良いかなと思います。もし、必要であれば、69.2%の横に、括弧ラットと付けていただければと思います。また、この後、議論になるかもしれませんが、例えば、ラットの系統によって違いがあった場合には、系統も記載しても良いのかなと思いました。

○櫻井部会長

はい、ありがとうございます。

確かに、20 ページには記載はあるけれども、25 ページのところには、ラットであることの記載はないわけですが、いかがでしょうか。

ここはやはり、そのデータということで、記載すべきかどうか他の委員の先生方、御意見ございましたら、伺いたいたんですが、いかがでしょうか。

○上島委員

現在の記載ですと、動物種イヌとありますので、普通ですとイヌのデータだと思いますので、何らかの記載があった方が正直だと思いますし、データが無いことをどこかに記載する必要があるのであれば、どこかに記載があった方が良いかと思います。正しく書くことには何の問題もないのかなと思いました。他の委員の先生方の御意見を伺いたいと思います。

○櫻井部会長

はい、いかがでしょうか。

○美谷島委員

現時点の評価書案では、本文中にはラットの経口吸収率であることは記載されているので、丁寧に読めば良いのですが、評価書は決定事項、まとめのところを見ることが多く、そのような場合は試験動物の由来が記載されていた方が良いのではないかと思います。25 ページで箇条書きのところだけを見ますと AOEL はイヌで完結しているように見えてしまいますので、そこはやはり、括弧でラットと記載した方が良いのかと私も思いました。以上です。

○櫻井部会長

ありがとうございます。

やはりサイエンティフィックにきっちりと書く必要があるかと思いますので、最初に石井先生が言われたとおり、記載しておくのが、問題が少ないのではないかと思います。

今までの皆様の御意見はこのようなことでございます。

いやそうじゃない、このままの記載で、何も書かなくていいんだと仰る方がいらっしゃるすか。

(意見なし)

それでは、委員の方としては、やはりラットであることを追記する方がよろしいんじゃないかということです。

○松井農薬審査官

承知いたしました。

この経口吸収率のところに、ラットの試験に基づいたものであるという追記をさせていただきます。

○櫻井部会長

ありがとうございます。

それでは皆様の御意見のとおり追記するということです、これで先に進みたいと思います。

では次のコメントについて御説明ください。

○松井農薬審査官

次に、委員からいただいたコメントでございますが、21 ページ、経口吸収率の算出の仕方について、先生方の御意見を伺いたい点といたしまして、複数の標識体、性別で試験を行ったことによって複数の経口吸収率が得られている場合、基本的には、算術平均値としてはいかがでしょうかということでございます。ただしですね、胆汁排泄試験の結果、排泄物中の代謝物等から、標識体や供試動物の性別により、経口吸収率に顕著な差があり、その差が毒性試験の結果に反映していると考えられる場合には、最低値を用いるなど、ケースバイケースで判断してはどうかと考えていますということでございます。

今回のアフィドピロペンの場合ですと、算術平均とさせていただいたらどうでしょうかということで、先生方に御意見を伺いたい点として挙げたものでございます。

先生方から、事前に寄せられたコメントは、22 ページの真ん中から下でございます。

本件につきましては、全ての委員の皆様から御意見をいただいております。

多数の御意見をいただいておりますので、大変恐縮ですが、ポイントをまとめた形で御紹介をいたします。

まず、一般論といたしまして、基本的には算術平均値で問題ないのではないかという御意見を多くいただいております。

ただし、桜井委員から、個別ラットのデータを確認するなどして、吸収率の値として、より信頼できる試験の結果を採用する必要があるのではないか。また、美谷島委員から、毒性本体がわかっており、どちらの標識体の結果を採用するのか説明できる場合などは、個別に判断する必要があるのではないか。相崎委員から、算術平均値を採用する場合、数値の差異を合理的に説明できる、例えば系統誤差の範囲内であるなど説明できる場合には、採用しても良いのではないか。

上島委員から、AOEL の設定根拠と近い用量の試験がある場合には良いが、例えば 1 桁以上違うような投与量の試験しかない場合、どのように吸収率を推定するのかを課題として、御指摘をいただいております。

また、小坂委員からは、標識体、雌雄差、投与量の違いによって、複数の経口吸収率がある場合には、投与量の低用量での経口吸収率に注目すべきであろうとの御意見をいただいております。

今回、アフィドピロペンのこの二つの試験につきましては、相崎委員、小坂委員から、実験手技上の問題点等の御指摘をいただいているところでございます。

これを受けまして、25 ページに事務局からの回答及び対応を記載しております。

AOEL 等の算出に当たりましては、4 位標識体を用いた胆汁排泄試験の手技的な問題の可能性を考慮いたしまして、アフィドピロペンの 6 位標識体を用いた胆汁排泄試験の結果から算出した経口吸収率のみを採用した案としております。他方、性別による顕著な違いがないと判断い

たしまして、雌雄の経口吸収率の値の算術平均値を採用した案とさせていただきます。

こちらについて、御検討いただければと存じます。

また、異なる標識体を投与した試験の結果から得られた経口吸収率につきましては、今後は、ばらつき等も確認をいたしまして、数値の差異を説明した上で、算術平均するかどうかを提案していきたいと考えております。

あわせて、投与量の異なる試験の結果が複数提出された場合には、利用可能なデータを使って、ケースバイケース判断とさせていただきます、その剤毎の御議論となると考えております。

以下は、当初記載しておりました経口吸収率にミスがありまして修正したという御連絡でございます。

○櫻井部会長

それでは、A0EL を決めるに当たって、全部が全部吸収されてるわけではない、それで経口吸収率としてどうするかというところでございます。一つの標識体を用いものは、手技的な問題があったのではないかとということで、採用していないということでございます。

ラットでの値を雌雄差はなかったということで、低用量の値を算術平均して、経口吸収率とすることで落ちついたという形ではありますが、これで委員の皆様、個々の問題はありますけれども、何かコメント・御意見ございますでしょうか。

いつも、NOAEL の値に近い用量で試験は実施されるのですかね。ガイドラインとして、ドーズを振ることはやっているのでしょうか。

○松井農薬審査官

はい、2 用量でやることが推奨されています。

○櫻井部会長

となると、小坂委員のコメントにもありますが、ある程度、NOAEL に近い用量でのデータというのは一応とれることにはなるだろうと思うんですけど、確かに 1 桁違うということはありませんよね。ただ、すごく外れるかという、多分メカニズム的にはそこまでは外れないんじゃないかというふうに私は思いますが、御意見ございますでしょうか。

はい、お願いします。

○小坂委員

コメントにも書いてありますが、基本的に代謝試験で低用量及び高用量を投与する際には、既に実施されている試験としては大体、90 日間反復投与毒性試験が多いものですから、90 日間反復投与毒性試験の NOAEL 付近を低用量とすることが多いので、概ね低用量を選んでおけば間違いがないのではないかと感じております。

○櫻井部会長

ありがとうございます。

確かにでもそうであれば、余り心配しなくてもいいかもしれないですね。

他よろしいですか。

(意見なし)

はい、それでは先に移りたいと思います。

○松井農薬審査官

四角の中に四角があり、ちょっと見づらくて申しわけございません。こちらは、評価書本文

ではございませんが、事務局側のコメント欄の中に、他剤のシアントラニリプロールの投与量が記載してございました。

その点につきまして、相崎委員より、記載の意図が不明とのコメントがございまして、次回以降、引用した情報につきましては、その意図を記載させていただくことといたしますので、よろしくお願いいたします。

その他、26 ページの、美谷島委員から、海外の評価結果も記載していただきたいという御意見をいただいております。

これにつきましては、我が国の評価結果と同じ評価方法と取っております欧州の評価結果がある場合には、欧州の AOEL 及び AA0EL を記載していきたいと考えております。他方、米国の評価方法は、我が国と異なっておりまして、経皮及び吸入のそれぞれについて、指標を定めますので、米国の評価状況につきましては、特に記載をしない方針で考えております。

アフィドピロペンが欧州に登録がございませんので、今回は海外の評価結果を記載していない状況でございます。

こちらにつきましても御意見をいただければと思います。

○櫻井部会長

最初の類似物質ですね、これは結局、削除されたんですね。

○松井農薬審査官

特段の意図を持ってというわけではございませんので、削除いたしました。

○櫻井部会長

相崎先生よろしいでしょうか。

○相崎委員

はい、そのようなご説明で結構でございます。

○櫻井部会長

ありがとうございます。

それでは、海外の評価の点は、美谷島先生これでよろしいですか。

○美谷島委員

今、御説明いただいた内容でよろしいかと思っております。

○櫻井部会長

はい、ありがとうございます。

それでここまでのところはよろしいかと思います。

○松井農薬審査官

それでは、30 ページ、急性の農薬使用者暴露許容量、AA0EL の決定についてでございます。

アフィドピロペ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表の 7 にまとめてございますが、4 つの試験の無毒性量のうち、最小値はラットを用いた血中プロラクチン濃度測定試験の 18.2 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を行い、安全係数 100 で除した 0.13 mg/kg 体重を急性農薬使用者暴露許容量、AA0EL と設定することをご提案しております。

こちらにつきまして、上島委員、小坂委員からコメントをいただいております。

まず、上島委員から、AA0EL の設定に当たりまして、妊娠女性など、感受性の高い集団はフォ

ロー出来ているのか。血中プロラクチン濃度測定試験の NOAEL は、繁殖や発生毒性試験の NOAEL をカバー出来ているのか、という御質問をいただきました。

また、小坂委員からは、血中プロラクチン濃度を AA0EL の設定根拠とした理由は何でしょうか、というコメントをいただいております。

これにつきましての、事務局の回答及び対応でございます。

上島委員への、回答でございますが、AA0EL のエンドポイントの選択に当たりまして、繁殖毒性試験、発生毒性試験も AA0EL の設定の根拠試験でございます。御指摘の点を考慮しております。また、AA0EL は急性の毒性指標でございますので、反復影響である繁殖や発生毒性試験の NOAEL と一義的に値を比較することは難しいと考えております。

小坂委員からのコメントへの回答でございますが、アフィドピロペンにつきましては、2 年間発がん性試験で、子宮腺癌の発生頻度が増加するなど性腺への影響があることから、複数のメカニズム試験が提出されております。これらの結果を受けまして食品安全委員会におきまして、ラットを用いた血中プロラクチン濃度測定試験において、投与初期からプロラクチン減少が認められ、これはアフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響を示唆するものと考えることから、プロラクチン濃度減少はアフィドピロペンによる急性影響を反映する所見であると考えられると評価され、ARfD の設定根拠試験として、この試験が選ばれております。このため、AA0EL の設定根拠試験も血中プロラクチン濃度測定試験を選びました。また、食品安全委員会におきまして、雄の生殖器にも検体投与の影響が認められ、アフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響は雄にも起こり得ると考えられることから、一般の集団を対象とすることが妥当と判断したとされております。

説明は以上でございます。

○櫻井部会長

上島委員への御回答はこれでよろしいでしょうか。

○上島委員

はい、良く考え方を整理してあると思います。

○櫻井部会長

ありがとうございます。

それから、小坂委員ですね、こちらの食品安全委員会からのということでございますが、よろしいですか。

○小坂委員

了解しました。

単独でプロラクチンに影響があるというのはなかなか考えにくいので、毒性学的な紐づけがされているということと、ARfD の根拠試験であるということの二つの点を考慮してということ、読みまして、十分理解しております。

○櫻井部会長

ありがとうございます。

他に、委員の先生方、何か御意見ありますでしょうか。

よろしいですか。

(意見なし)

はい、ありがとうございます。

○松井農薬審査官

それでは、別添のリスク評価結果につきましてご報告させていただきます。

アフィドピロペンを含有する農薬製剤のリスク評価結果についてです。

申請に当たりまして、アフィドピロペンを含有する農薬製剤で実施した経皮吸収試験結果や圃場における使用者暴露試験結果は提出されておられません。

今般、設定していただいた、AOEL 及び AAOEL で、リスク評価を実施した結果、全ての作物、使用方法につきまして、AOEL 及び AAOEL の 100%を下回っており、登録可能と判断をしております。

具体的には、2 ページ以降、作物、使用方法毎に暴露評価をした結果を示しております。いずれも、作物、使用方法につきましても、防護装備なしで AOEL 及び AAOEL の 100%を下回っているという状況でございます。

まずは 2 ページ、相崎委員から経皮吸収率で高濃度であるはずの製剤の吸収率が希釈液を下回るのとはなぜでしょうかとのコメントをいただいております。

これに対する回答ですが、投与経路に関わらず、一般的に、投与部位からの薬剤の吸収速度には限界がありまして、高濃度になりますと投与部位での飽和が起こり、吸収率は低下することが知られております。今回採用した値は、先行する欧州のガイダンスにおきまして、既存の経皮吸収性試験を解析した結果から算出した値に基づいて、設定をしたものでございます。その結果を見ますと、高濃度の方が経皮吸収率が低く、低濃度の方が経皮吸収率が高くなっているということでございます。

5 ページでございますが、もう一つ相崎委員からコメントをいただいております。農薬使用者推定暴露算定結果におきまして、ばれいしょ及びてんさいの反復暴露量が、機械散布の方が手散布より高くなっていることについて、その理由はなぜでしょうかとのコメントをいただいております。特に、てんさいの手散布の反復暴露量が少ないのはなぜでしょうかとのご質問をいただいております。

その回答でございますが、散布作業の予測式における単位暴露量は、機械散布より手散布の方が大きな値となっております。他方、1 日作業面積につきましては、その算出に用います作付面積は、機械散布では、その作物の 95%ile 値、手散布では、その作付面積の 75%ile 値を用いて暴露量を算出するということになってございます。単位暴露量と面積を掛け合わせた値を用いまして最終的な暴露量になりますので、作物によっては、手散布よりも機械散布の方が暴露量が多くなることがございます。

ばれいしょの場合、1 日作業面積は、いも類のものを用いますが、手散布では 40 a、機械散布では 560 a を用いることとなります。

てんさいの場合は、根菜類のものを用いますので、手散布では 5 a、機械散布では 100 a、こちらを用いることとなりますので、最終的な暴露量では、機械散布が手散布を上回っていたという状況でございます。

以上でございます。

○櫻井部会長

ありがとうございます。

相崎委員、二つコメントいただいておりますか、こちらについて、事務局の回答でよろしいでしょうか。

○相崎委員

はい、御説明いただきまして納得いたしました。

ありがとうございます。

○櫻井部会長

個別のパラメーターの数値については、申請者が設定したのではなくて、我々が以前に決めたデフォルト値でやったということですね。日本の現状に合わせた値で計算したら、全て A0EL を下回ったということですね。

他にこのデータに関しまして、コメント、ご質問等ございますでしょうか。

(意見なし)

よろしいですか。

はい、ありがとうございます。

それでは今までの説明を通して、コメント、御意見等ございましたら、お願いしたいのですが、ございますでしょうか。

私からですが、4 ページの作用機構の部分、接触阻害、これ食べる方の摂食ですよね。誤字を指摘しました。

他に先生方、何かございますか。

はい、お願いいたします。

○上島委員

今回の化合物は、今まで私が見たことのない IRAC の 9D と非常に毛色の変った物質なので、大変、興味関心を持って拝見しました。それでエンドポイントとしてプロラクチンの濃度減少が採用され、また、化学構造が性ホルモンに似ているように見えるところが気になりまして、そういう点では、内分泌関係の試験も眺めてみまして、少し気になったのは、35 番目の資料で、100ppm で、P 世代の方では、子宮重量に有意な差が出ておりまして、ただ一方では、F1 の方では差がなくて、それでよく確認してみますと、P 世代では性周期に関係なく屠殺したけど、F1 では発情間期に屠殺したことで、性周期を考慮した屠殺がなされています。そういう状況では子宮重量に有意な差がないということでしたので、気をつけて確認したのですが、事務局もよく見ていただいている、今回の結果としては、良いのかなというふうに考えました。これは、感想的なコメントでございます。

○櫻井部会長

ありがとうございます。

他に何かございますか。

私は、この TRPV チャンネルなので感覚への影響とかは分かるのですが、食欲とか性器への影響が見られておりまして、構造からというよりは、ターゲットから、そのような影響があるのかなというふうに見たのですが、結果的には確かに、今先生が仰ったみたいに、ステロイド骨格ではないのですけれども、そのような雰囲気もありますので、そっちのほうから影響が出たのかもしれないですね。

他にございますでしょうか。

よろしいですか。

(意見なし)

はい、ありがとうございます。

それでは、評価書案の修正については、ラットの記載ぐらいですね。経口吸収率の値に括弧ラットと追記する2か所ですね。そこは、事務局で修正するということで、この修正案そのものとしては、部会長一任ということでよろしいでしょうか。

(意見なし)

はい、ありがとうございました。

それでは、本日のアフィドピロペンの農薬使用者安全評価に関する審議は以上といたします。

○小林農薬対策室長

ありがとうございます。今後、所要の手続きを進めてまいります。

○櫻井部会長

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、何かございますでしょうか。

(意見なし)

ないようであれば、議事進行は事務局にお返しします。

○小林農薬対策室長

本日は、長時間にわたって、熱心にご審議賜りまして厚く御礼申し上げます。

ご審議いただいた農薬使用者暴露許容量案につきましては、評価書修正案を付して意見の公募、パブリックコメントを実施いたします。いただいたパブリックコメントの内容につきましては次回部会でご報告いたします。

今回の議事概要につきましては、事務局で案を作成後、委員の方々の確認をとらせていただきたいと思います。事務局案ができましたら、ご確認等よろしくお願いいたします。

また、次回開催は3月3日を予定しておりますので、よろしくお願いします。

以上をもちまして、本日の農業資材審議会農薬分科会農薬使用時安全評価部会を閉会します。どうもありがとうございました。

15時05分 閉会