

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

(第 1 5 回)

議事 (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15回) (非公開)

令和6年6月14日 (金)

14:00～14:30

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

- (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（エスプロカルブ）

- (3) その他

3 閉 会

○櫻井部会長 それでは、ここから非公開になりまして個別の農薬についての御審議、先ほどの再評価剤、これについての審議を頂きたいと思います。

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いたします。

○楠川農薬対策室長 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きました。本日審議いたしますエスプロカルブについて、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 ありがとうございます。

それでは、令和元年農林水産省告示第480号第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再評価として提出された、エスプロカルブの審査に入ります。

事務局より資料5の説明をお願いします。

○鶴居農薬審査官 ありがとうございます。農薬対策室の鶴居と申します。よろしくお願いいたします。

今お手元に資料5を投影させていただいております。資料2ページ目を御覧ください。本剤、令和5年3月22日に農業資材審議会への諮問が行われております再評価申請剤でございます。

続きまして3ページ目、エスプロカルブ、申請者は日産化学、登録名、一般名、分子式、構造式は御覧のとおりでございます。本剤はチオカーバメート系化合物でございます。

物理的・化学的性状につきましては4ページ目、水への溶解度は4.92 mg/L、オクタノール／水分配係数は4.62でございます。疎水性の化合物で加水分解性が低く安定な成分でございます。

続きまして、5ページ目にまいりまして申請に係る情報といたしましては、令和4年6月に農薬取締法第8条第3項に基づく再評価申請を受理しております。本剤は現在、諸外国での登録はございません。また、作用機作としましては、除草活性を有するチオカーバメート系化合物でございます。雑草の根部、茎葉基部及び茎葉から吸収されまして、超長鎖脂肪酸の生合成を阻害することで細胞分裂を阻害すると考えられております。HRA C分類は15とされております。

続きまして、適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法でございます。こちらには製剤名のみを記載しておりまして、適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法につきましては、別添1にお示ししております。こちら別添1でございますが、製剤といたしましては4種類、製剤数といたしましては6製剤登録されております。6剤のうち5剤が粒剤で1剤が粉粒剤ということになっております。

使用方法といたしましては、移植水稻におきまして移植後5日からノビエ2.5葉期、ただし移植後30日までの間に10a 当たり3kgを湛水散布することで、水田一年生雑草等に対する除草効果を発揮するというもので

ございます。それから紛粒剤につきましては、小麦、大麦の圃場に対しまして10 a 当たり 3～5 kgを全面土壌散布することにより、一年生雑草への除草効果を有するということになっております。

評価書案に戻ります。安全性に関する試験の概要でございます。エスプロカルブは令和6年6月11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、エスプロカルブの代謝・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。標識体といたしましてフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したものをを用いた動物代謝試験が実施されております。動物体内への吸収率、分布及び代謝の概要を以下にまとめております。

まず経口吸収率でございます。SDラット一群雌雄各5匹に、フェニル基を標識したエスプロカルブを10 mg/kg体重——以下、低用量と言います——又は500 mg/kg体重——以下、高用量と言います——で単回経口投与いたしまして血中濃度推移試験が実施されております。血漿中薬物動態学的パラメータは表2に示されております。低用量群における血漿中放射能の T_{max} は雌雄ともに0.6時間、 C_{max} は4.4～5.7 μ g/mL、消失半減期は37～45時間で行いました。各パラメータに性差は認められておりません。高用量群につきましては T_{max} にのみ大きな性差が認められております。また、いずれの投与群においても最高血漿中濃度を呈した後に投与後192時間までに第2、第3のピークが観察されたことから、エスプロカルブ又は代謝物の消化管における再吸収が示唆されております。

こちら上島委員から御意見を賜っておりまして、最高血漿中濃度を呈した後の第2、第3のピークが観察されたとあるが、排泄試験で観察された192時間までに認められたものであるのかが分かるように、具体的にどの時間帯にこれらのピークが認められたのか分かる記述とした方がよいという御意見を頂いております。こちらは資料2の試験成績の個体ごとの血漿濃度推移であるFigure 3から10とAppendix IIを確認いたしました。個体によっては二次的なピークが見られ変化に富んだ減少を繰り返しながら減衰し、この傾向は高用量の方でより明確でございましたが、個体ごとにばらついておりまして、二次的なピークの現れた時間帯を記載することが難しかったため、観察した期間が明確になるように「投与後192時間までに」という文言を追記させていただきますと幸いです。

続きまして、経口吸収率でございます。SDラットにフェニル基を標識したエスプロカルブを低用量又は高用量で単回経口投与して排泄試験が実施されております。投与後24、72及び192時間の尿及び糞中排泄率は表3に示しております。低用量群では投与後192時間で93.8～96.4% TARが糞尿中に排泄され、このうち尿中には62.5～71.1% TAR、糞中には22.7～33.9% TARが排泄されております。高用量群でも同じような傾向でございまして、投与後192時間の糞尿中に91.2～92.2% TARが排泄され、このうち尿中に63.0～71.8% TAR、糞中に

20. 4～28. 2%TARが排泄されております。

このように、いずれの投与群においても主要排泄経路は尿中でございます。先ほどの血中濃度推移の結果を踏まえたと、胆汁中に排泄されたエスプロカルブ又は代謝物は、消化管で再吸収され最終的に尿中に排泄されたと考えられました。また、投与192時間後の組織中及び消化管内容物への残存は非常に少なく、いずれも0. 3%TAR以下でございます。以上のことから、尿及び糞中排泄試験より得られた投与後192時間における尿中排泄率、各組織残留率及びケージ洗浄の合計から経口吸収率は、低用量群では63. 8～73. 3%、高用量群では65. 6～74. 5%と推定しております。

こちら事務局からの四角囲みですが、今回、胆汁排泄試験が実施されておられません。しかしながら、先ほど申し上げましたとおり、糞尿中排泄試験で主要排泄経路は尿であること、また、血中濃度推移試験では、最高血漿中濃度を呈した後に第2、第3のピークが観察され再吸収が示唆されること、また、各投与群の総回収率も良好であることから、経口吸収率については尿と各組織とケージ洗浄の放射性物質濃度の合算値で算出しております。このような考え方で問題ないか、委員の皆様の御意見を頂けると幸いです。

こちらにつきまして小坂先生から、「エスプロカルブでは胆汁排泄試験を実施していないため正確な経口吸収率は算出できませんが、事務局提案の尿と各組織とケージ洗浄の放射性物質濃度の合算値で算出された経口吸収率は、テストガイドライン417トキシコキネティクスにおける「決定した物質収支から胃腸管中や糞中に存在する割合を除算することによって、吸収率の初期推定値を得ることができる」という規定に相当するものと考えられ、この吸収率初期推定値で経口吸収率を代用することによいと考えます」との御意見を頂いております。また、美谷島先生、上島先生、相崎先生からも、事務局の考え方について問題ないとの御意見を頂いております。

続きまして、分布と代謝につきましては記載のとおりとなっております。

続きまして、毒性試験の結果概要でございます。資料1には食品安全委員会の評価書を添付しておりますけれども、資料1に示す各種毒性試験結果から、エスプロカルブの急性毒性は経口、経皮、吸入のいずれの投与経路においても弱く、目に対する刺激性は認められず、皮膚については感作性が認められております。また、エスプロカルブ投与における影響は、主に肝臓（重量増加等）及び腎臓（硝子滴沈着等）に認められております。そのほか神経毒性、発がん性、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。

表4の方に、食品安全委員会において毒性所見として認められた所見につきまして各試験ごとにまとめております。

ラットの90日間反復経口投与毒性試験におきましては、肝臓への影響及び体重増加抑制、摂餌量減少等が認められております。また、イヌの90日間反復経口投与毒性試験においても同様に体重減少、摂餌量減少と

いったものが認められております。また、肝臓への影響についても認められております。

また、イヌの1年間の反復経口投与毒性試験においては、肝臓、腎臓への影響のほか甲状腺への影響等が認められております。

また、遺伝毒性でございますけれども、*in vitro*、*in vivo*、いずれの試験におきましても陰性ということになっております。

また、長期毒性、発がん性でございますが、ラット、マウス、いずれにおきましても発がん性は認められておりません。

また、ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験でございますが、繁殖能への影響は認められておりません。

また、ラットを用いた発生毒性試験でございますが、催奇形性は認められておりません。

ウサギを用いた発生毒性試験においては、高用量群の胎児において後期吸収胚数増加、着床数に対する死亡胚及び死亡胎児割合増加といった所見が取られておりますけれども、催奇形性は認められておりません。

また、神経毒性でございますけれども、90日間反復経口投与神経毒性試験において毒性所見は認められず、亜急性神経毒性も認められておりません。

また、生体機能への影響試験が実施されております。

また、そのほかのメカニズム試験といたしまして、ChE活性阻害に対する影響を見ております。本剤はラットに対してLD₅₀相当量の投与においてもChE活性を阻害しないと判断されております。こちらにつきまして上島先生より、陽性対照物質にパラチオン原体が用いられておりますけれども、投与量を追加した方がよいという御意見を賜りました。そこで試験成績の方を確認いたしまして、こちらの方に「パラチオン原体（LD₁₆相当量、雄：16 mg/kg体重、雌：7 mg/kg体重）」という文言を追記させていただいております。御確認くださいますと幸いです。

続きまして、食品安全委員会の評価でございます。ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験において、雄の無毒性量が設定できておりませんが、この試験での最小毒性量より低用量の無毒性量がより長期の2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験において得られておりますので、ラットの無毒性量は1.1 mg/kg体重/日と考えられております。

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、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の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0.01 mg/kg体重/日をADIと設定しております。

また、エスプロ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5 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0.05 mg/kg体重を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。再評価剤につきましては、提出期限の6か月前から過去15年間にわたりまして文献検索を行うこととなっております。表5に示すデータベース、Web of Science (Core Collection) 及びJ-STAGEを用いて、それぞれ2006年9月から2021年12月、2006年1月から2021年12月を検索対象期間として、有効成分名及びエスプロ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。

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。一方、J-STAGEを用いた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（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献が2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。こちらにつきましては机上配付資料1でその概要をお示ししております。

2報ございまして、こちら上島先生から、事前に作成していた案につきまして、そのときに記載していた判断理由の記載では採用しなかった理由が不明瞭ではないかという御意見を賜りました。そこでこちらの方で判断理由の内容を見直しまして修文しております。御確認いただければと存じます。「核内受容体 (NR) とアリアル炭化水素受容体 (AhR) を用いた農薬の内分泌かく乱作用の検出についての複数の論文をまとめた総説」と書いていたのですけれども、そこに補いまして「総説であり、リスク評価をする上で十分な一次データが特定できない。エンドポイントの毒性学的意義が不明」という記載を追記しております。また、2報目でございますけれども、「工業用化学物質を含む300種以上の化合物を用いたマウスmPXR活性化因子の探索に関する研究」と記載していたのですけれども、それに更に「mPXR活性化作用を有する化合物のスクリーニング試験結果であり、エスプロカルブの毒性機序の解明に関連する論文ではない」という追記を行い判断理由を明確化しております。こちらについて御確認いただければ幸いです。

続きまして、評価書の方に戻ります。農薬使用者暴露許容量 (AOEL) の設定についてでございます。今回、急性毒性試験の結果において、経皮毒性試験で適用部位の軽度の脱毛など局所的な影響は認められましたが、全身影響という観点から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エスプロカルブのAOEL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いたしました。よって、経口投与による試験の結果に基づきAOELを設定したいと考えております。

ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験において、雄の6 mg/kg体重/日投与群で認められた尿細管上皮過形成及び硝子滴沈着により、雄の無毒性量が設定できておりませんが、より低用量で長期間実施されたラットを用いた2年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験では、雄の無毒性量として1.1 mg/kg体重/日が

得られております。また、投与開始時期及び投与期間が90日間反復経口投与毒性試験と同等と考えられるラットを用いた二世代繁殖毒性試験において、親動物の雄の7.2 mg/kg体重/日投与群に同様の腎の病理組織学的変化が認められており、これに対する無毒性量1.43 mg/kg体重/日が得られております。したがって、ラットの短期毒性試験及び生殖・発生毒性試験における無毒性量は、1.43 mg/kg体重/日であると考えられました。

四角囲みには同じことを説明しておりまして、今回、ラットの90日間の反復経口投与毒性試験の雄のNOAELは取れておりませんが、同等の投与期間で実施された二世代繁殖毒性試験において同じ毒性所見に対する無毒性量が得られているため、2年間の反復経口投与毒性／発がん性併合試験をAOELの設定に当たって考慮する必要はないと考えております。

続きまして、各試験で得られたエスプロカルブの無毒性量及び最小毒性量を表8に示しております。各試験で得られたエスプロカルブ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の副腎皮質の過形成及び肥大に基づく1 mg/kg体重/日でございます。

こちらにつきまして小坂先生より、「AOELの設定の根拠試験にイヌの1年間反復経口投与毒性試験のNOAELを用いているが、農薬使用者への暴露は1年間のうち3か月間、半年間等、限られた期間であると想定されます。暴露期間が同程度の毒性試験としては、90日間反復経口投与毒性試験や19週間程度暴露する繁殖毒性試験の方が適切ではないでしょうか。今回、繁殖毒性試験のNOAEL（1.43 mg/kg体重/日）がイヌの1年間反復経口投与毒性試験のNOAEL（1 mg/kg体重/日）よりも少し高めのところでございますが、こちらを根拠としないのはなぜでしょうか」という御質問、御意見を頂いております。

こちらにつきまして事務局といたしましては、農薬使用者の暴露許容量の評価に当たりましては、農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づきまして、生殖・発生毒性試験を含む短期毒性試験を用いるべきではないかと考えております。イヌの1年間反復経口投与毒性試験は、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ます。従いまして、本試験が提出されている場合には、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のがよいのではないかと考えております。今回はイヌの1年間反復経口投与毒性試験が、ラットの繁殖毒性試験を含めた短期毒性試験の中で最小のNOAELであったことから、AOELの設定根拠試験として妥当であると考えました。御確認くださいと幸いです。

続きまして、最小の無毒性量に近い投与量における経口吸収率は、ラットを用いた排泄試験から得られた10 mg/kg体重投与群の63.8～73.3%でございました。こちら表6の方に再度掲載しております。血中濃度推移試験で得られた同じ投与量群のC_{max}、T_{max}及び消失半減期に性差が認められず、AUCも雌雄で同等であると考えられることから、AOELの設定に当たりましては雌雄の経口吸収率の算術平均である68.6%を用い

て補正することが妥当であると考えました。

事務局よりの四角囲みでございますけれども、こちらは今申し上げたとおりのことでございまして、AOEL、AAOELを補正するに当たって、経口吸収率を算術平均値として考えて御提案しているという趣旨でございます。御検討いただければと存じます。

今の御提案に対しまして事前に美谷島委員、相崎委員から、雌雄差がないと判断して算術平均とすることで問題はないといった御意見を頂いております。また、小坂委員より、マスバランスから見て雌雄差はなく回収率も高いため、信頼できるデータとして算術平均とすることで問題ないといった御意見を頂いております。

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1 mg/kg体重/日を、経口吸収率68.6%により補正し安全係数100で除した0.0069 mg/kg体重/日をAOELと設定したいとすることを御提案いたします。

また、急性のAOELでございます。エスプロ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母動物の体重減少及び摂餌量減少に対する無毒性量5 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68.6%による補正を行い安全係数100で除した0.034 mg/kg体重を、急性の農薬使用者暴露許容量（AAOEL）と設定することを御提案しております。表9に、その単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等を一覧としてお示ししております。

続きまして、暴露量の推計でございます。今回エスプロカルブを含有する農薬製剤で実施した経皮吸収試験結果は提出されておられません。また、圃場における農薬使用者暴露試験についても提出されておられません。このため申請された製剤については、別添1にお示ししております使用方法に従って使用した場合の暴露量は予測式により推計可能と考えております。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計算しております。推計に用いたパラメータ等及び暴露量の推計結果は別添2にお示ししています。

別添2のとおり、使用方法に従って使用した場合の推計暴露量はAOEL及びAAOELを下回っております。各製剤に対しまして、調製時の予測式、散布時の予測値を当てはめまして、経皮吸収率についてはデフォルトの値を用い、暴露量を計算いたしましたところ、手袋や長ズボン、長袖の作業衣を着用すればAOELの占有率、AAOELの占有率は100%を下回るという結果になっております。

評価書案の方に戻りまして、リスク評価でございますが、製剤の適用病害虫の範囲及び使用方法に従って使用した場合の推計暴露量は、AOEL及びAAOELを下回っていたということでございます。

駆け足になって申し訳ございませんでした。以上で説明を終わります。よろしくお願いいたします。

○櫻井部会長 ありがとうございます。

説明をしていただいて、事前の説明の中での委員の御意見も四角囲みの所で大体対応していただきましたので、ここで特に質問された先生方で事務局の回答で問題があるとか、その他意見、質問等、御発言のある方はお願いいたします。

小坂先生、イヌ、ラットの話、AOELの取り方についてよろしいですか。

○小坂委員 はい、承知しました。

○櫻井部会長 ありがとうございます。

他は大体大丈夫ですね。他特にございますでしょうか。

吸収試験も胆汁排泄はしていないけれども、ラベルした物質の回収が担保されているのでこれでいいだろうという話ですね。では、特にないようでしたらこれでよろしいですか。

それと文献の話ですね。机上配付資料で適合性なしとなった文献について理由についてしっかり書いてくださいという上島先生の御意見があって、一次データが片方はないし、片方はあったのだけれども、毒性機序との関係はあまりないので、この部会で評価するのに用いることができる文献ではないということなんですけれども、これについてもよろしいでしょうか。上島先生、いいですね。

○上島委員 はい、結構でございます。論文も読ませていただきましたので大丈夫です。

○櫻井部会長 ありがとうございます。

それでは、これもないので大丈夫ですね。

それでは、事務局案でオーケーということですので、影響評価についての審議は終了します。今後これで事務局で所定の手続を進めていただきたいと思います。

事務局の方から何かございますか。

○楠川農薬対策室長 いいえ、ありがとうございます。

○櫻井部会長 それでは、これで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、委員の皆様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、進行を一旦事務局にお返しします。

○楠川農薬対策室長 本日は熱心に御審議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す。準備ができましたら、委員の皆様には改めて後日御連絡させていただきます。

では、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。

14時30分 閉会