農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

（第２７回）

議題（２）、（３）及び（４）

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２７回）（非公開）

令和８年９月１７日（木）

１４：００～１５：４０

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）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

・エチプロールを有効成分として含む農薬

・フロリルピコキサミドを有効成分として含む農薬

（３）農薬取締法第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）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

・エチプロールを有効成分として含む農薬

・ジノテフランを有効成分として含む農薬

（４）その他

３　閉　会

１４時００分　開始

○●●●　それでは、ここから個別の農薬に関して御審議いただきます。

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　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、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。

その結果、●●●より議題（２）で御審議いただくエチプロールに対しまして利益相反の申出があり、事務局としても利益相反の基準に該当することを確認しましたことを御報告いたします。

議題（２）のフロリルピコキサミド、議題（３）のエチプロール及びジノテフランについて、委員の皆様から利益相反に関し特段の申出はありませんでした。

○●●●　御報告ありがとうございます。

それでは、●●●におかれましては、議題（２）のエチプロールに係る審議が行われている間は審議に参加しないよう求めることとしたいと思います。

それでは、議題（２）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）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、エチプロールの審議に入ります。

事務局より資料５の説明をよろしくお願いします。

○農薬審査官　では、ただいま資料共有いたしました資料５－１を基に御説明してまいります。

この議題（２）の登録申請に係るエチプロールでございますけれども、ＯＡＴアグリオ株式会社が製造した農薬原体を使用しております。一方、議題（３）の再評価に係るエチプロールはバイエルクロップサイエンス株式会社が製造した農薬原体を使用しています。それぞれの原体について試験成績が提出されておりますが、両者は同じ有効成分であり、農薬使用者暴露許容量は有効成分ごとに設定いたしますので、両原体の試験成績を基に共通の評価書にて御審議いただきたいと思います。

○●●●　それでは、議題（３）についても同じエチプロールです。本議題と併せて御審議いただくということにしてよろしいでしょうか。

では、特に御異論ないようですので、これで進めたいと思います。

では、説明をお願いします。

○農薬審査官　では、資料５－１を御説明してまいります。

本剤の経緯でございますけれども、再評価については令和６年５月に農業資材審議会へ諮問しております。登録の諮問については令和７年２月に農業資材審議会への諮問をしております。

エチプロールの有効成分の概要等についてでございますけれども、申請者は再評価につきましてはバイエ

ルクロップサイエンス社、新規登録としてはＯＡＴアグリオ株式会社となっております。登録名、一般名、化学名、また、分子式、構造式、分子量等についてはお示ししているとおりでございます。

有効成分の物理的・化学的性状でございますけれども、２社から提出されている試験結果を基にいたしまして、それぞれ表でお示しをしております。使用者暴露影響評価において特段特記すべきような物理的・化学的性状はございませんでした。

申請に係る情報でございますけれども、再評価剤、新規登録ともに令和５年３月に申請を受けております。令和８年９月現在、エチプロールは中南米やアジアなどの国々で登録されております。

作用機作でございますけれども、昆虫において抑制性神経伝達物質とされるＧＡＢＡによる神経伝達を阻害いたします。結果として興奮状態になって殺虫効果を示すというものでございます。

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、こちらは資料５－１の別添１としてお示ししております。既登録剤としては、１番から15番までの21製剤がございます。また、今回新たに登録申請いただいているものとして16番から18番まで、３種類の６製剤について申請いただいております。

適用の内容でございますけれども、主に水稲でのウンカ、カメムシの殺虫剤としての使用、また、大豆ですとか果樹などでの殺虫剤としての適用がございます。

資料５－１に戻ります。

安全性に係る試験の概要でございます。エチプロールは令和８年７月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、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、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。

経口吸収率についてでございます。エチプロールのフェニル環を標識した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。これに基づき、動物体内への吸収率の概要をまとめました。

①といたしまして、尿及び糞中排泄試験が実施されております。低用量としては５ ㎎/kg体重、高用量として1,000 ㎎/kg体重で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施されております。

試験の結果は表２にお示ししております。結果といたしまして、低用量・高用量いずれも主な排泄経路が糞中への排泄でございました。経口吸収率としては、尿、ケージ洗浄液、カーカスの合計といたしまして、低用量群で25.6から39.8％、高用量群で3.34から5.52％でございました。

本剤については、胆汁中排泄試験も実施されております。試験の結果は表３に取りまとめております。低用量・高用量で単回経口投与して排泄等を確認しております。排泄経路は低用量群で胆汁への排泄が主なもので、51.6から67.2％が胆汁から排泄されております。経口吸収率としては、胆汁、尿、ケージ洗浄液、カーカスで得られた値を用いまして合計としてお示ししております。低用量群で82.0から85.1％、また、高用

量群の経口吸収率としては8.54から10.6%でございました。

続きまして、毒性試験の結果概要でございます。

各種毒性試験の結果については、食品安全委員会農薬評価書の安全性に係る試験の概要を参照いたしました。四角囲みの中に食品安全委員会の評価書中の掲載ページをお示ししております。

エチプロール投与による毒性影響でございますけれども、主に肝臓及び甲状腺に認められております。免疫毒性、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ませんでした。

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いて、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の増加傾向等が認められております。また、マウスを用いた18か月間発がん性試験において、雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加等が認められております。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は可能であると考えられました。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②のＮＯＡＥＬが最小のＮＯＡＥＬとなります。ＮＯＡＥＬ最小値が0.5 mg/kg体重/日でございまして、これを根拠にＡＤＩとして0.005 mg/kg体重/日を設定しております。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といたしまして、ウサギを用いた発生毒性試験及び妊娠ウサギ、非妊娠ウサギを用いた急性経口毒性試験の結果を根拠としてＡＲｆＤを２種類設定しております。妊娠ウサギにおいて、より低い用量で影響が認められる可能性が否定できないと考えられたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象としたＡＲｆＤとして0.022 mg/kg体重を設定しております。また、一般の集団に対しては、非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の結果を用いまして、0.03 mg/kg体重をＡＲｆＤとして設定しております。

続きまして、公表文献における研究結果でございます。

データベースＳＴＮプラットフォームを用いまして、検索した結果について表４に取りまとめております。公表文献の214報のうち、ヒトの毒性影響に対する分野で評価の目的と適合するものとしては３報の文献が選択されました。また、海外の評価機関等が作成した評価書中に引用されている公表文献といたしまして、２報が選択されました。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といたしまして、疫学以外については公表文献２報を評価に使用する公表文献と判断いたしました。

なお、疫学については対象となる文献はございませんでした。

今回、机上配付資料といたしまして、全文検索の結果、評価に用いないと判断された文献が３報ございましたので、こちらに取りまとめてございます。この中で今回の使用者の評価書案に記載すべきというような文献がございましたら、御指摘いただければと思います。

評価書に記載すべきと判断いたしました２報につきましては、海外の評価書で利用されている文献２報がございましたので、3.1、ヒト以外における知見として、こちらは①と②としてお示しをしております。い

ずれもマウスを用いた繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討を行った文献でございます。こちらは2017年と2018年の公表文献がございまして、混餌投与により影響の有無を確認しております。低用量、中用量、高用量の３濃度でそれぞれ試験が実施されておりまして、中用量、高用量などで何らかの影響が認められたというような結果でございます。

これらの公表文献の結果の検討でございますけれども、こちらにまとめとして記載しております。児動物において複数の神経行動学的検査項目に変化が認められておりますが、両試験で変化が認められた時期ですとか性別に一貫性がないといったこと、また、用量相関性も明確ではなかったということから、今回の使用者の影響評価については、これらの公表文献の結果は直接的に使用することはできないと考えております。

続きまして、農薬使用者暴露許容量でございます。

急性毒性試験の結果におきまして、吸入経路による毒性が比較的強く認められたところがございまして、痙攣ですとか振戦等が認められております。振戦についてラットを用いた急性経口毒性試験及び急性神経毒性試験においても同様の影響が認められております。また、痙攣につきましても、マウスを用いた一般薬理試験において認められておりまして、これらの所見は吸入経路特異的な毒性影響を示すものではないと判断いたしました。

また、ラットを用いた28日間反復経皮投与毒性試験が２報提出されておりますけれども、雌雄で肝臓への影響、甲状腺ろ胞細胞肥大などが認められております。これらの所見については、反復経口投与毒性試験においても同様の影響が観察されておりまして、経路特異的な毒性影響を示すものではないと判断いたしました。

以上より、ＡＯＥＬの設定に当たっては、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などの結果に基づき設定することが妥当と判断いたしました。対象となる試験につきましては、表８に取りまとめてございます。

この中で最小のＮＯＡＥＬといたしまして、ウサギの発生毒性試験①と②のＮＯＡＥＬが最小の値でございました。①では母動物、②では母動物及び胎児でＮＯＡＥＬ0.5 mg/kg体重/日が得られております。このＮＯＡＥＬを用いてＡＯＥＬを設定することが妥当と判断いたしました。

なお、ラットを用いた２年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験及びマウスを用いた18か月間発がん性試験におきまして、肝細胞腺腫などの増加等が認められております。これらの発生頻度の有意な増加が認められた濃度、また、これらの発生頻度の増加の認められなかった濃度、それらと今回ＡＯＥＬの設定根拠とする無毒性量0.5 mg/kg体重/日を比較いたしました。腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められた最小の投与量は10.8 mg/kgから14.7 mg/kg体重/日でございました。また、増加が認められなかった最小投与量としては3.21から4.40 mg/kg体重/日でございまして、ＡＯＥＬの設定根拠のＮＯＡＥＬ0.5 mg/kg体重/日の方が十分

に小さいということを確認しておりまして、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いたしました。

この無毒性量に近い投与量における動物代謝試験の経口吸収率でございますけれども、表７に概要を取りまとめてございます。低用量群の経口吸収率としては82.0から85.1％であり、いずれも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いたしました。

以上の結果から、ＡＯＥＬとして安全係数100で除しました0.005 mg/kg体重/日を案として御提案しております。

続きまして、ＡＡＯＥＬ、急性農薬使用者暴露許容量についてでございます。

エチプ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つきましては、表９に取りまとめてございます。このうち、無毒性量のうち最小値といたしましては、ウサギを用いました発生毒性試験①及び②、それとウサギを用いました単回経口投与試験が妊娠ウサギと非妊娠ウサギでそれぞれ実施されております。これらのＮＯＡＥＬを比較いたしまして、案といたしましては、妊娠ウサギにおいてより低い用量で影響が認められる可能性が否定できないと考えられたことから、妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の無毒性量2.2 mg/kg体重を根拠としてＡＯＥＬと同様に経口吸収率による補正は必要ないと判断いたしまして、安全係数100で除した0.022 mg/kg体重を案として御提案しております。

続きまして、暴露量の推計の経皮吸収試験でございます。今回、経皮吸収試験が２報提出されております。

まず、（ア）といたしまして経皮吸収試験①でございます。こちらの製剤については104 g/Lのエチプロールを含む製剤を準備いたしまして、これらを希釈した液を２種類用意いたしまして、ヒトの皮膚を用いました*in vitro*の経皮吸収試験が実施されております。

試験の結果については表10に取りまとめてございます。いずれも皮膚試料８例を用いまして試験は実施されておりまして、最終的な吸収率としては、製剤は0.04％、また、希釈液１は6.3％、希釈液２は8.6％が経皮吸収率の案として算出されました。

なお、この試験に用いました製剤でございますけれども、製剤中に有機溶媒を含有しておりますので、液体製剤（有機溶剤ベース）であると判断いたしました。

続きまして、経皮吸収試験の②でございます。こちらについては製剤として100 g/Lのエチプロールを含む製剤でございまして、これを1,000倍希釈した希釈液、こちらを用いましてヒトの皮膚で*in vitro*試験が実施されております。これらの試験結果については表11にお示しをしております。

なお、この製剤及び希釈液の試験に用いた皮膚試料数でございますけれども、皮膚透過率の適合基準を満たした７例を製剤、８例を希釈液の試験に用いております。ただ、試験の結果としては希釈液の試験に用いました２例の皮膚試料につきまして、レセプター液の吸収量がほかのセルと比較して著しく高く、皮膚試料

のバリア機能が損なわれた可能性があると考えられましたので、これらの２例につきましては1,000倍希釈液の経皮吸収率の計算からは除外しております。希釈液につきましては６例で計算を実施しております。最終的な経皮吸収率でございますけれども、製剤が0.07%、希釈液が0.53%と算出されております。

こちらは事務局よりということで四角囲みを設けております。ただいま説明いたしました経皮吸収試験②の1,000倍希釈液で２例が計算に用いるには不適当ということで計算から除外したという点でございます。こちらにつきまして、試験成績におきまして試験開始８時間後に実施した皮膚からの拭き取り操作後にレセプター液中の吸収率が大きく変化しているということが記載されておりまして、Wash-in effect効果が考えられるというようなことが記載されております。

なお、測定ミスや操作ミス、機器の不具合等は特に記載されておりませんので、それらが原因ではないと考えております。

こちらは表中に1,000倍希釈液の回収分布をお示ししております。セル９とセル23につきまして、このレセプター液中の濃度がほかのセルと比べて高いというような傾向がございます。また、今回、机上配付資料２に試験の概要の関係する部分を抜粋しております。こちらがレセプター液中の濃度の変化を示したグラフでございまして、この試験開始８時間後を境に２例が大きく濃度が上がっているというような、他のセルとは異なる挙動を示しているということが確認できております。これらの結果を考慮いたしまして、事務局といたしましては２例を除外して経皮吸収率を算出する案といたしました。

なお、除外しない場合の経皮吸収率についても試算をしておりまして、その場合は経皮吸収率２%となります。こちらは案２として試算の結果を記載しております。また、サンプル間の変動ですとか本文中の記載もこの場合は部分的に数値が変わってまいります。

事前にいただいた委員等の御意見でございます。

まず、●●●より２例の除外に異論はないが、セルナンバーのつけ方が非常に不規則なので、こちらの要因は何でしょうかといったような御指摘を頂いております。

また、●●●、●●●、●●●からは特に事務局案で問題ないといただいております。

また、●●●、●●●、●●●からは、この２例の吸収の挙動がほかと異なるので除外でよいと考えるということでいただいております。

また、●●●から２例の除外には異論ないが、セルナンバーのつけ方が不規則で、実際は他に試験に用いたセルがあるのではないか。また、恣意的に除外していないかを確認すべきという御指摘を頂いております。

また、●●●からセルナンバーが不規則な要因としては、皮膚の健全性確認の段階で除外したからではないかと推測されるが、試験成績を確認すべき。また、セル９及び23は洗浄前から透過が大きいので、洗浄後に挙動が変化したことを理由に外してよいかは判断が難しい。ふき取りに用いた溶液ですとかふき取り方法

にもよるため、Wash-in effectを理由に除外してよいか、安全側に立った場合には判断が難しいのではないかという御意見を頂いております。

また、●●●から、２例については洗浄時を境に挙動が変化しており、除外することが妥当と考える。セル９及び23はいずれも同じドナーの皮膚片であることも理由を裏づけていると考えられる。皮膚健全性を測定するインテグリティ・テストにおいてもこのドナーのトリチウム取り込み量が多かったため、皮膚試料全体がもろかった可能性があるのではないかと御意見いただいております。

このセルナンバーのつけ方について事務局の方で試験成績の内容を確認いたしましたところ、ドナー７名の皮膚試料からそれぞれ切片四つを得られたというような記載がございまして、合計して28個の切片をフロースルーセルシステムに設置して、28個の拡散セルを準備して健全性テストを実施したというような記載がございます。その後、健全性の確認が取れなかった切片を除外したというような記載がございますので、この際に除外したナンバーが飛び飛びになっている要因というふうに考えます。

なお、各群に振り分ける際に１群当たり４人以上のドナー切片となるように均等に振り分けたことも記載されておりまして、セルナンバーのばらつきの要因の一つと考えております。

続きまして、本文中に戻りますけれども、以上から本試験に用いた製剤の吸収率としては、製剤は0.07%、希釈液は0.53%と推定しておりまして、また、試験に用いた製剤は成分に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。

ただいま御説明いたしました経皮吸収試験２報を用いて、各製剤の経皮吸収率について（ウ）に取りまとめてございます。

①のキラップ粉剤等から⑨のホクコーラブサイドＫ２フロアブルに関しましては、経皮吸収試験①の結果を用いまして経皮吸収率を算出すると申請されております。各製剤の評価に用いることができる経皮吸収率については、それぞれ表中に記載をしております。また、⑩のアミスタッドフロアブルから⑫のアミスタッド粒剤までについては、経皮吸収試験②の結果を基に経皮吸収率を計算するということで申請されておりまして、各製剤について利用可能な経皮吸収率については表中にそれぞれ記載をしております。

①から⑫以外の製剤につきましては、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、剤型によるデフォルト値を適用しております。

なお、四角囲み内で経皮吸収試験②の結果が計算結果案２を採用する場合は、各製剤の経皮吸収率がどのように変化するかという例も記載をしております。こちらにつきましても併せて御意見いただければと思います。

最後に暴露量の推計とリスク評価結果でございます。

申請された製剤について、別添１の適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いたしま

した。推計した結果につきましては、資料５－１の別添２として取りまとめてございます。各製剤ごとに先ほど御説明いたしました経皮吸収率を用いた結果と％ＡＯＥＬ、％ＡＡＯＥＬですとか用いることとされた防護装備等を取りまとめて記載しております。結果といたしまして、いずれもＡＯＥＬ、ＡＡＯＥＬを超過する事例はございませんでした。

資料５－１に戻ります。

以上御説明いたしましたとおり、リスク評価結果としては、暴露量がＡＯＥＬ及びＡＡＯＥＬを下回っておりました。

エチプロールにつきましての御説明は以上でございます。一旦資料の共有を停止いたします。

○●●●　ありがとうございました。

片一方が再評価で片一方が新規ということですね。吸収試験も二つそれぞれ別の会社ごとにやってという形になっていますけれども、ここまで通して御質問、コメント等ございますでしょうか。

どうぞ、●●●。

○●●●　事前のときもちょっとコメントしたんですけれども、暴露量推計の中に99.9％というのがあるんですね。これは調べていただきましたか。特に異常はなかったということなんでしょうか。

○農薬審査官　99.9というのは、四捨五入をした結果の99.9でございますので、数値切り捨て等はございませんので、100％を超えない、ＡＯＥＬを超えないということを確認しております。

○●●●　数字は数字なので、評価はそのとおり進めるべきだとは思うんですけれども、そういったちょっと全体的に高いというわけじゃなくて、ポツポツと高いものもあるので、その辺りに何らかの要因、因果関係等がなく、かつ数値処理がきちんと処理できているということであれば、それは粛々と受け入れるしかないかなと思います。理解いたしました。

以上です。

○農薬審査官　ありがとうございます。

○●●●　再評価ということは、もう大分使っているということですよね。片一方に関しては。

○農薬審査官　はい。そうですね。

○●●●　これを見てみると、南米とかアジアとかに登録がある一方、申請者はバイエルですけれども、欧州とかは全然ないみたいだし、これは対象の害虫とかの関係なんですか。

○農薬審査官　こちらについて海外での登録の経緯等確認したんですけれども、欧米で登録申請とか評価されているというようなところはございませんで、そもそも申請をしていない可能性が高いというふうに考えております。類縁体のフィプロニルなどはミツバチなどへの影響が強く、欧州で登録していない経緯もございますので、元から申請をしていないという可能性もあるのかと思います。

海外での評価ですと、やはりＪＭＰＲとかで残留基準値設定のために評価をしたというようなところがございまして、アメリカでも有効成分の登録そのものはあって、ＭＲＬ、残留基準値などは設定しているんですけれども、製剤の登録はないというような状態でございます。

○●●●　日本ではある程度の年数を使用しているということですが、●●●の御懸念と関連して何か強い毒性が出たとか、そういうようなことは全然ないわけですね。

○農薬審査官　そうですね。

○●●●　文献もそんなにたくさんあったわけじゃないので、経験上、今の量で大変危ないということはなさそうなんですけれども、数値がＡＯＥＬぎりぎりのところに来ているということで、でも、そこはもう一定のカットオフがあるので、●●●おっしゃられたとおりこれは粛々と進めるしかないですね。

どうぞ●●●。

○●●●　●●●です。

経皮暴露の吸収量の推定のところなんですけれども、先ほど御丁寧に御説明いただいたとおりで、同一ドナーというのが一つ大きなポイントなのかなというふうに思っていて、●●●も御指摘されていましたけれども、同一ドナーですごくふき取り操作の後に著しく上がっていたので、やはりこのサンプルに関して、データに関しては排除すべきかなというふうに判断しました。

ほかのデータに関しましても、よくデータを見てみると、やはりふき取り操作の後に少し透過が上がっているんですね。なので、ふき取り操作によるWash-in effectというのは少なくとも多くのサンプルで見られているのかなというふうに思うんですが、透過量を見ると著しく上がっているので、これはかなり不自然かなというふうにこのデータをまた改めて拝見して思いましたので、この二つに関しては排除すべきかなというふうに思いました。

以上です。

○農薬審査官　ありがとうございます。

○●●●　これは四角囲みのところで、事前の話で●●●が懸念を示されていたところなので、今の御発言でこれでいいだろうということで、これで大丈夫だろうと思います。

●●●、このWash-in effectというのはどういうことなんでしょうか。

○●●●　Wash-in effectは多くのサンプルで見られます。これはガイドラインによりますと、６時間ないし８時間後に被験物質を取ってよいということになっているんですけれども、物理的に取る際、多くの洗剤を用いて、また、コットンワイブ、綿棒あるいはコットンを使って拭い去るんですけれども、その操作は機械ではなくて人がやるので、どうしても強弱や皮膚のバリア機能を変える可能性はあるんですね。それをどこでどのように客観的に判断するかというのは非常に難しくて、皆さんが御同意されるようにWash-in

effectは多少あるところでもある。ただし、それが透過性というか皮膚吸収性の判断、評価に影響するかどうかというのは試験責任者ないし我々のような者が客観的に今後とも判断していくしかないなというふうに思っております。

以上です。

○●●●　ありがとうございます。

○●●●　●●●ですけれども、よろしいですか。

Wash-in effectとかは比較的脂溶性の高いような薬剤とかで、洗剤等で洗うと、そこで溶解度が変わってもう一回入ってしまうということもありますし、皮膚の表面をなぞるということで塗擦というんですか、そういった効果によって入り込むということも結構あります。なので、こういった洗うという作業自体で吸収性が上がるということをWash-in effectということがあって、様々な要因があるんですけれども、一つは可溶化をもう一回してしまうということ、あとは皮膚に押し込んでしまうということが一般的には言われています。脂溶性の高いものに関しては結構こういうことが報告されていますし、もちろん水溶性のものに関しましても、こういったことが起こる場合もありますので、極性によらずこういったことは結構あるかなというふうに思います。

○●●●　ありがとうございます。

やはりほかに比べて除外した二つは、その前後でグラフを見れば一目瞭然変わっていますので、皆様大体除外で問題ないということなので、これはこれで行きたいと思います。これが経皮吸収試験②の四角囲みですね。これについてはよろしいですか。

では、事務局案どおり、この二つの除外ということで行きたいと思います。

それでは、あとの四角囲みは。

○農薬審査官　あとは公表文献で、もしも御指摘があればと思っております。

○●●●　そうですね。公表文献、これは余りたくさんなかったんですけれども、全文に基づく適合性評価の結果、適合性なしとなった文献というのは机上配付資料１ということになるんですけれども、これは適合性なしとしていますが、適合性ありにすべきだという御意見があればお聞きしたいんですけれども、ございますでしょうか。

よろしいですか。

では、特にないということなので、そしたら、これだけですかね、四角囲みは。

○農薬審査官　そうですね。ありがとうございます。

○●●●　ということで、事務局案で大きな修正はないということになりますが、もしまた微修正とかありましたら私の方で確認いたしますので、御一任いただけたらと思います。

それでは、エチプロールの農薬使用者への影響評価についての審議は終了といたします。事務局の方で手続を進めてください。

○農薬対策室長　御審議いただき、どうもありがとうございます。今後、所要の手続を進めてまいります。

○●●●　それでは、議題（２）登録申請に係るフロリルピコキサミドの審議に入ります。

事務局より資料６の説明をよろしくお願いします。

○農薬審査官　ありがとうございます。事務局の●●●と申します。よろしくお願いいたします。

ただいま資料６を投映させていただきました。資料６、フロリルピコキサミド農薬使用者安全評価書案でございます。

まず、評価の経緯でございますが、令和７年５月12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１回目の御審議となっております。

３ページ目、申請者でございますが、コルテバ・アグリサイエンス日本株式会社でございます。登録名、一般名、化学名、分子式、構造式、分子量につきましては御覧のとおりでございます。

分子量でございますが、本剤は512.51ということで経皮吸収に関わるものでございますので、御紹介しておきます。

また、４ページ目の有効成分の物理的・化学的性状でございますが、特にｎ－オクタノール／水分配係数が4.2となっております。こちらに関しましても後ほど経皮吸収に関する部分で御紹介いたします。

続きまして、５ページ目でございます。

申請に係る情報でございますが、新規有効成分フロリルピコキサミドを含む製剤の登録申請を令和５年12月８日に受けております。また、フロリルピコキサミドは令和８年９月現在、豪州、カナダ及びアメリカで登録されております。

作用機作でございますが、フロリルピコキサミドはピコリナミド骨格を持ち、cytochrome bたんぱく質のＱｉサイトに作用します。植物又は糸状菌の体内で脱アセチル体に代謝分解され、その分解物が特に高い殺菌活性を持つことが明らかとなっており、ＦＲＡＣ分類は21とされております。

また、今回評価対象として申請されている農薬は３製剤ございまして、その使用方法につきましては、資料６の別添１にお示ししております。

３製剤ともフロアブルでございまして、1,000倍から1,500倍に希釈いたしまして、野菜類、茶への適用がございます。

評価書案に戻ります。

６ページ目でございますが、Ⅱの安全性に係る試験の概要ですが、フロリルピコキサミドは令和８年７月23日、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。

続きまして、経口吸収率に関するものでございますが、表１にお示ししておりますフェニル環及びピリジン環を標識いたしました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。経口吸収率に関する知見といたしましては、①の尿、糞及び呼気中排泄試験、それから、②の胆汁中排泄試験が実施されております。

①の尿及び糞中排泄試験の結果は表２にお示ししておりますとおり、主要な排泄経路は糞でございましたので、ＯＥＣＤのテストガイドラインに基づきまして糞中の排泄率が20%を超える場合には胆汁中排泄試験をすることが望ましいとされておりまして、②で胆汁中排泄試験が実施されております。

胆汁中排泄試験の結果は表３にお示ししておりまして、経口吸収率につきましては25 mg/kg体重投与群に関しましては19.3から23.9%の経口吸収率でございました。また、高用量群として250 mg/kg体重投与群に関しましては9.03から11.6%の経口吸収率でございました。こちらは後ほどＡＯＥＬの設定の際にも再度お伺いしたいと存じます。

９ページ目でございます。

毒性試験の結果概要でございますが、各種毒性試験の結果は資料１、食品安全委員会農薬評価書のⅡの安全性に係る試験の概要を参照しております。フロリルピコキサミドの急性経口毒性試験のＬＤ$_{50}$はラットで2,000 mg/kg体重超でございます。また、経皮、吸入、いずれの投与経路においても急性毒性は弱く、経皮に関しましては2,000 mg/kg体重超、吸入に関しましては5.48 mg/L超でございます。また、皮膚感作性は認められておりません。

フロリルピコキサミド投与による影響は主に体重増加抑制、消化管（水様便等）及び血液、ラットの貧血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、遺伝毒性及び免疫毒性は認められておりません。

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がウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量9.58 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠といたしまして、安全係数100で除した0.095 mg/kg体重/日をＡＤＩ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は認められなかったことから、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、10ページ目でございますが、農薬使用者暴露許容量でございます。

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見て、フロリルピコキサミド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いたしました。したがいまして、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を設定することとしたいと考えております。

対象試験に関しましては、表５にまとめておりまして、この表５の中で最小の無毒性量はウサギを用いた

発生毒性試験の母動物における流産、体重増加抑制等に基づく無毒性量9.58 mg/kg体重/日であったことから、これをＡＯＥＬの設定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、胆汁中排泄試験における25 mg/kg体重投与群の19.3から23.9%でございました。こちらは表４にお示ししております。しかしながら、ピリジン環フロリルピコキサミド25 mg/kg体重投与群の雌では総回収率が79.3%と低かったため、当該結果を除外することを御提案しております。したがいまして、ＡＯＥＬの設定に当たって胆汁中排泄試験における当該群を除いた経口吸収率の算術平均である22.1%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、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量9.58 mg/kg体重/日を経口吸収率22.1%で補正し、安全係数100で除した0.021 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ております。

こちらの四角囲みの事務局よりでございますが、先ほど申し上げましたとおり、低回収率でありましたピリジン環フロリルピコキサミドの雌の群を除いたということなのですけれども、四角囲みに記載しておりますとおり、フェニル環フロリルピコキサミドの雄の群で平均回収率が87.4%、ピリジン環フロリルピコキサミドの雌で79.3%と両方で90%を下回っている状況でございました。過去の評価では、イソチアニル及びイソプロチオランにおいて平均回収率が90%を下回った群、イソチアニルでは雄87.1%、雌88.6%、イソプロチオランは雌87.1%でございましたが、これを経口吸収率の算定に含めている一方で、フェンメゾジチアズについては平均回収率が90%を下回った群、83.8%を除外して経口吸収率を算定しております。

なお、フェンメゾジチアズについては、尿、糞中排泄試験と比較して胆汁中排泄試験において早期死亡が多く認められ、48例中５例に認められまして、被験物質による胃腸運動抑制及び胆管カニュレーション手術の影響が関与した可能性がございました。こちらは●●●からの御意見を踏まえまして追記しております。

このため、今回のフロリルピコキサミドでは平均総回収率が79.3%でありましたピリジン環の雌の投与群に関しましては、過去に経口吸収率の算定から除外した平均総回収率83.8%よりも低いことを踏まえまして、算術平均の対象から除外しております。一方、平均総回収率が87.4%でありましたフェニル環の雄の群に関しましては、過去に経口吸収率の算定に用いた平均総回収率87.1から88.6%と同程度であることを踏まえまして、算術平均の対象に含めて経口吸収率を算定することとしております。こちらの対応で問題ないか、委員の御意見を頂けますと幸いでございます。

なお、イソプロチオランの審議の際に、こういったケースの場合には個別のデータを当たりまして異常がないかを確認した方がよいとの御意見を頂いたことがございましたので、今回参考として個体別のデータを以下に示しております。回収率が87.4%の雄の群の総回収率の幅は77.3から95.9%、回収率が79.3%の雌の

群の回収率の幅は72から84.9%でございました。表１が回収率87.4%の雄の群の個体別データでございます。表２が79.3%の雌の群の個体別のデータをお示ししております。

なお、表１の雄の群の動物番号303の総回収率は77.3%とやや低い値でございました。これを除外した代案というものを以下に記載しておりまして、先ほどの79.3%の雌の群、あと、こちらの87.4%の雄の群のうちの77.3%だった１個体を除いた場合の算術平均値は21.2%でございました。仮にこの案を採用する場合には、21.2%により補正した場合のＡＯＥＬ案は0.020 mg/kg体重/日となると推定しております。

なお、もとの案１に対して案２では、案１は経口吸収率が22.1%と算定していたものを21.2%と僅かに下がるということで、ＡＯＥＬ案といたしましても、案１は0.021 mg/kg体重/日に対して案２では0.020 mg/kg体重/日ということで、値としてはほとんど変わらないというところでございます。

こちらの委員等御意見でございますが、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●より事務局案どおり、平均総回収率の低かった群を除外することで問題ないとの御見解を頂いております。

また、●●●からは、フェンメゾジチアズの審議では、胆汁中排泄試験で早期死亡が比較的多く認められていたことに留意した方がいいという御見解を頂いておりましたので、先ほどの追記をしております。こちらを御確認いただければと存じます。

続きまして、16ページ目の急性農薬使用者暴露許容量でございます。

フロリルピコキサミド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ませんでしたので、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ております。こちらを御確認いただければと存じます。

続きまして、暴露量の推計でございますが、今回フロリルピコキサミド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りません。しかしながら、農薬使用者への影響評価ガイダンスの中で、有効成分の分子量が500超であり、かつlog Powが４超の場合には、製剤、希釈液に対してデフォルト値として10%を適用することができるという規定がございますので、その規定を適用いたしまして、今回の暴露評価において用いる経皮吸収率は10%を適用することができると判断したという記載としております。

こちらにつきましても、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●より、事務局案で問題ないとの御見解を頂いております。

続きまして、３の暴露量の推計でございますが、資料６の別添１に示しました使用方法に基づき暴露量を予測式によって推計しております。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いたしました。推計に用いたパラメーター等及び暴露量の推計結果は、資料６の別添２にお示ししております。

こちらは資料６の別添２でございます。各計算シートの%ＡＯＥＬの列を御確認いただきますと、いずれ

も100%未満となってございます。

評価書案の方に戻りまして、Ⅵのリスク評価結果でございますが、「Ⅰの５の適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法（別添１）に従って使用した場合の暴露量はＡＯＥＬを下回っていた」でございます。

フロリルピコキサミドの説明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。

それでは、この剤について御意見、御質問のある先生方はいらっしゃいますか。

では、特になければ四角囲みですが、まず吸収率に関しても委員の皆様、事務局案でよろしかろうという話で、あとは経皮吸収のところでデフォルトを使うので、これも特に問題ないだろうということで、あと四角囲みはありましたか。

○農薬審査官　いいえ、その２点でございます。

○●●●　それだけですね。

特に大きな問題ないということなので、事務局からの疑問点に関しても特に委員の皆様方、同じような御意見であったので、これでよろしいかと思いますが、何かまだここでちょっと見落としていることとかございましたら御発言、よろしいですか。

それでは、特にないようですので、このフロリルピコキサミドについてはこの評価書でいきたいと思います。もし微修正等があれば私の方で確認することにしたいと思いますので、それは御一任ください。

それでは、この影響評価についての審議は終了します。事務局で所要の手続を進めてください。

○農薬対策室長　御審議いただき、どうもありがとうございます。今後、所要の手続を進めてまいります。

○●●●　それでは、議題（３）再評価に係る剤について、先ほどのエチプロールは議題（２）で新規と併せて審議が終了しておりますので、ジノテフラン、１剤になります。こちらの審議に入ります。

事務局より資料７の説明をよろしくお願いします。

○農薬審査官　ありがとうございます。

ただいま資料７－１を画面にお示ししております。ジノテフラン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４年12月14日に農業資材審議会への諮問を行っております。本日、第１回目の農薬使用者安全評価部会での御審議となっております。

３ページ目のジノテフランの申請者でございますが、三井化学クロップ＆ライフソリューション株式会社でございます。登録名、一般名、化学名、分子式、構造式、分子量は御覧のとおりでございます。

また、４ページ目に有効成分の物理的・化学的性状をお示ししております。

５ページ目、申請に係る情報でございますが、令和４年３月11日から３月30日に、再評価を受けるべき者から農薬取締法第８条第３項に基づく試験成績等を受理しております。ジノテフランは令和８年９月現在、

アメリカ等の国々で登録されております。

作用機作でございますが、ジノテフランはネオニコチノイド系化合物であり、昆虫神経のシナプス後膜のニコチン性アチセルコルン受容体に作用し、シナプス伝達の遮断を起こし、殺虫作用を示すとされております。ＩＲＡＣ分類は４Ａでございます。

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、今回評価対象となりますのは農薬80製剤ございまして、その使用方法は資料７－１の別添１にお示しております。

こちらは資料７－１の別添１でございます。剤型は多岐にわたっておりまして、粒剤、粉剤、液剤、水和剤、水溶剤、乳剤となっております。また、適用作物も多岐にわたっておりまして、稲、根菜類、葉菜類、果菜類、果樹類等となっております。

評価書案の方に戻りまして、６ページ目の安全性に係る試験の概要でございます。

ジノテフランは令和８年７月29日、内閣府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、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、ジノテフランの代謝・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。

続きまして、経口吸収率でございますが、表１にお示ししておりますテトラヒドロフラン環の標識体、それから、グアニジンの炭素を標識したもの、この２標識体を用いまして動物代謝試験による動物体内への吸収率の試験が行われておりますので、その概要をまとめております。

経口吸収率に関連する試験としましては、ラットにおいて尿・糞中排泄試験が①と②の２試験、それから、ラットを用いました胆汁中排泄試験が③、④として２試験実施されております。各試験の評価結果につきましては、表２から表６までお示ししておりますが、いずれの投与群、雌雄におきましても経口吸収率は90%を超えております。

続きまして、10ページ目の毒性試験の結果概要でございますが、各種毒性試験の結果は資料１、食品安全委員会農薬評価書のⅡの安全性に係る試験の概要を参照しております。

ジノテフランの急性経口毒性試験のＬＤ$_{50}$値はラットで2,000 mg/kg体重、マウスで2,280 mg/kg体重でございました。また、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、経皮では2,000 mg/kg体重超、吸入では4.09 mg/L超でございました。皮膚及び眼に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚感作性は陰性でございました。

ジノテフラン投与による影響は主に体重増加抑制に認められております。発がん性、神経毒性、発達神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性、免疫毒性及び発達免疫毒性は認められませんでした。また、疫学研究について、ジノテフランの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はございませ

んでした。

イヌの90日間反復経口投与毒性試験において、雌で無毒性量が設定できておりませんが、より低い用量でより長期に実施されたイヌの１年間反復経口投与毒性試験で雌の無毒性量が得られておりまして、イヌの雌における無毒性量の設定は可能であると考えられました。

食品安全委員会では、各試験で得られた無毒性量及び最小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無毒性量22 mg/kg体重/日でございましたので、これを根拠として安全係数100で除した0.22 mg/kg体重/日を許容１日摂取量（ＡＤＩ）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及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量125 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、12ページ目の公表文献における研究結果でございます。

表７に示しておりますデータベース、Web of Science (Core Collection) とJ-STAGEを用いまして、2006年７月から2021年７月までを検索対象期間として文献検索が行われております。また、海外評価機関が作成した評価書中の文献も検索して、公表文献１報を対象としております。

さらに、公表文献に関する情報募集を実施しておりまして、この中で公表文献８報が追加されました。また、2026年４月から５月にかけてジノテフランに係る食品健康影響評価に関する審議結果案に対して意見募集が行われまして、この際に公表文献２報が追加されております。

以上から、疫学以外については12報、疫学については11報の公表文献を選択いたしまして、さらに、本部会で検討した結果、疫学について公表文献９報を評価書のⅡ.3.2に記載する案としております。

こちらは事務局よりの四角囲みでございますが、机上配付資料３に第２段階の適合性評価で適合性なしと分類した文献を一覧表にまとめております。適合性なしとした判断理由が適切ではなく、評価の目的と適合する可能性があると考えられる文献がございましたらお知らせいただければと存じます。

こちらは机上配付資料３でございまして、こちらに10報掲載しておりますが、いずれも内容を確認いたしましたところ、第２段階の適合性はないと判断しております。こちらを御確認いただければと存じます。

続きまして、3.1、ヒト以外における知見でございますが、資料７－２に公表文献リスト（ジノテフラン（疫学以外））を用意しておりまして、そちらに公表文献の概要を取りまとめております。リストに掲載した12報につきまして、その内容から食品安全委員会における検討結果と同じく、いずれも評価書に記載する文献ではないと判断しております。評価書案に記載するかどうかについて御検討いただければと存じます。

こちら資料７－２の公表文献リストでございます。一部の文献では、既存の評価で用いられている無毒性量に近い用量やそれ以下の用量での影響が報告されている文献もございました。しかしながら、それらの多

くは作用機序の解明や行動学的変化、生化学的変化等に着目した研究であり、報告された変化についても毒性学的意義や既存の毒性評価との関連が必ずしも明確ではございませんでした。また、生殖影響や神経行動学的影響を報告した文献についても、既存の繁殖毒性試験や発達神経毒性試験等の結果と合わせて総合的に評価した結果、現時点で既存の毒性プロファイル又は評価書案の見直しを要する根拠となるものではないと考えました。

さらに、一部の文献は作用機序に関する*in vitro*研究や環境モニタリング研究でございまして、ＡＯＥＬ、ＡＡＯＥＬ等の検討に直接利用できるものではないと判断いたしました。

以上のことから、これらの文献はいずれも使用者安全評価の結論に影響を及ぼす知見ではないと考え、評価書への記載は行わない案としております。御確認いただければと存じます。

続きまして、16ページ目、3.2、ヒトにおける知見でございます。

こちらも事務局の四角囲みを設けておりまして、資料７－３公表文献リスト（ジノテフラン（疫学））に提出された公表文献の概要を取りまとめております。疫学関連として合計11報の論文をリストアップしております。評価書案に記載するかどうかの可否及び記載するとした評価書への取りまとめ内容について御検討いただければと存じます。

こちらが資料７－３でございます。こちらの備考欄に文献の概要、分類の判断理由欄に理由を記載しております。

評価書案の四角囲みに戻りまして、疫学に関する文献の内訳についてですが、ジノテフランの暴露と健康関連の事象との関連を報告した論文が４報、バイオモニタリング関連の論文が６報、その他の論文が１報でございました。

まず、健康関連の事象との関連を報告した論文４報でございますが、食品安全委員会では、ジノテフランの暴露と健康関連の事象との関連を報告した論文４報全て評価に使用する文献として取りまとめております。報告された健康関連の事象は、腎尿細管毒性１報、思春期早発症１報、子宮内胎児発育不全１報及び歯周病１報でございます。分類の判断基準に照らして判断した結果、本部会でも評価書に記載する文献として取りまとめる案として、その概要を評価書の3.2.1に記載しております。

また、バイオモニタリング関連の論文６報でございますが、こちらも先ほどの資料７－３、公表文献（クロチアニジン（疫学））に記載しております。

こちらはＥＦＳＡの信頼性基準に基づきまして、スコア２を目安として該当する文献５報を評価書に記載する文献として取りまとめる案として、その概要を評価書案の3.2.2に記載しております。

また、その他の論文１報に関しましては、茶の残留量からそれを食品として摂取した場合のＡＤＩとの比を推定したものでありまして、農薬使用者の健康影響との関連を研究したものではございませんので、評価

書に記載する文献ではないと判断いたしました。これらの事務局からの御提案内容に関しまして御確認いただければと存じます。

なお、アメリカでの疫学論文評価結果がございましたので、御紹介します。ジノテフランは、アメリカではTierⅠとして事故情報を中心とした評価書が公表されておりまして、その概要は机上配付資料４にお示ししております。全体として健康リスクは低いと判断されまして、ＥＰＡは今後も監視を継続するとしております。アメリカの大規模疫学調査Agricultural Health Studyの対象とはされておらず、ＥＰＡによる疫学論文のシステマティックレビューは実施されておりませんでした。

こちらにつきまして委員等御意見でございますが、●●●より、疫学４報の取扱いについては食品安全委員会と結論が同じであり、特に問題ないと考えますとの御意見を頂いております。

また、●●●より、3.2.1①の腎尿細管機能不全との関連の３段落目における「慢性腎臓病が医師によって直接診断されていないこと」との記載は、文献において「慢性腎臓病は地域の病院で診断された」との記載があり誤りと考えられるため、削除した方がよいとの御意見を頂いております。

また、●●●より、3.2.1疫学研究のまとめにおける「ジノテフラン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」との記載は、疫学研究がそもそも因果関係を完全に証明することはできない性質の研究であるため、「明確な関連を示す科学的知見は不十分である」等に修正した方がよいとの御意見を頂いております。

また、●●●より、3.2.1の②、③及び④の限界を述べた箇所に「症例及び対照群の選定過程において選択バイアスが生じた可能性がある」旨の記載がされておりますが、実際に各文献の中で限界としてこのような記載があるのでしょうかという御質問を頂いております。

こちらは事務局よりでございますが、●●●及び●●●の御意見を踏まえまして、該当箇所を修正しております。

まず、●●●の御意見でございますが、この①の腎尿細管機能不全との関連の限界を記載しているところでございますが、「本研究はサンプルサイズが小さいこと」の次に「慢性腎臓病が医師によって直接診断されていないこと」という限界を記載しておりましたが、この記述は実際の文献では、地域の病院によって診断されているという記述がございますので、削除という御意見でございます。見え消しで削除とさせていただいております。御確認いただければと存じます。

また、●●●からの御意見でございますが、こちらは21ページ目に疫学研究のまとめの文を記載しておりますが、これの結びの部分でございます。「ジノテフラン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」という記載に関しまして、疫学研究の性質上、因果関係を完全に証明することはできないことから御修文案を頂きまして、「明確な関連を示す科学的知見は不十分であると判断した」という記載とさせて

いただいております。こちらを御確認いただければと存じます。

また、●●●より、②、③、④の限界を記載した部分の下線部分について御意見です。「症例及び対照群の選定過程において選択バイアスが生じた可能性があること」との記載が②、③、④のいずれにも記載されております。こちらは事務局で改めて確認いたしましたところ、食品安全委員会の審議においてこの記載が追記されたことは確認できたのですが、追記された理由というところまでは議事録からは確認できませんでした。したがいまして、各文献に関しましてどういった記載になっているかというところを確認いたしましたので、御報告いたします。

17ページ目からの②思春期早発症との関連でございます。症例及び対照群の選定過程において選択バイアスが生じた可能性があるとの明示的な記載はなく、関連する記載としては以下の記載がございました。

思春期早発症と対照群が均質ではなく、年齢、身長、体重、骨年齢などがマッチングされていなかったため、偏った結論につながった可能性があるとの限界が記述されておりました。

こちらは●●●から本日、開催前に御見解を頂いておりまして、この思春期早発症を見る上で年齢に関しましてはマッチングされるべき事項でございまして、ここに有意差があるということは選択バイアスが生じた可能性がある例として考えられますという御意見を頂いております。

続きまして、③胎児発育不全との関連に関しましても、症例及び対照群の選定過程において選択バイアスが生じた可能性があるとの明示的な記載はなく、関連する記載としては以下の記述がございました。「症例及び対照は、十分に設計された住民ベースの出生コホートから選定されており、結果への選択バイアスの影響を最小化した」との記載でございます。一方、著者が実際に限界として挙げているものは以下の点でございまして、例えば母親の栄養状態や世帯収入など未測定因子による残余交絡を完全には排除できないこと、妊娠期間中の測定が１回のみで暴露の重要な時期を評価できなかった等が挙げられております。

なお、●●●からいただいた御意見でもこの文献に関して、選択バイアスを示すような記載はないとの御見解をいただいております。

続きまして、④歯周病との関連でございますが、こちらにつきましても症例及び対照群の選定過程において選択バイアスが生じた可能性があるとの明示的な記載はなく、Methods and materialsには「127名の参加者をランダムに選定した」「症例群71名、対照群56名について、年齢及び性別に有意差は認められなかった」という記載、ディスカッションにおいては、「ネオニコチノイド系農薬の役割を検討するにはより大きなサンプルサイズが必要」と記載されておりました。

なお、本文献は過去に御審議いただきましたイミダクロプリド、チアメトキサム及びクロチアニジンの評価書案にも記載しておりまして、そちらでの記載としましては、「本研究にはサンプルサイズが大きくないことの限界があると考えられた」という記載としております。

こちらについても●●●から御意見を頂きまして、本文献を確認したところ、選択バイアスを示唆するような記載はないとの御意見をいただいております。

上記のとおり各文献を確認いたしましたところ、症例及び対照群の選定過程において選択バイアスが生じた可能性があるとの明示的な記載は認められませんでした。②については、症例群と対照群の背景因子が十分にマッチングされていないことによるバイアスの可能性が示唆されており、③については、むしろ選択バイアスの影響を最小化した旨が、④についてはランダム選定及び年齢・性別の群間差が認められなかった旨が記載されておりました。

このため、②から④の評価書本文における症例及び対照群の選定過程において選択バイアスが生じた可能性があるとの記載について、削除の要否を含め御意見いただけますと幸いでございます。

3.2.1、疫学のところでございます。詳細は割愛させていただきますが、①腎尿細管機能不全との関連に関しましては、ジノテフランが腎尿細管機能障害のリスク因子の一つである可能性が示唆されたとされております。また、②の思春期早発症との関連に関しましては、統計学的有意差は認められなかったということで、農薬と思春期早発症に深い関連は認められなかったとされております。また、③の胎児発育不全との関連におきましては、ジノテフラン暴露と胎児発育不全との間に正の関連が認められたということでございます。また、④の歯周病との関連におきましては、第３大臼歯中のジノテフラン濃度と歯周病との間に有意な正の関連は認められなかったとされております。

まとめの部分は先ほど御紹介しましたとおり、「これらの疫学研究のうち、一部の研究では、ジノテフラン暴露と事象との間に統計学的に有意な正の関連が認められたが、暴露量の推定において用いられている情報は限定的であること、同一の事象についての研究が複数存在せず結果の一致性を確認できないこと等の理由から、いずれの事象についても、ジノテフラン暴露との明確な関連を示す科学的知見は不十分であると判断した」という記載とさせていただいております。御確認いただければと存じます。

また、3.2.2のそのほかの情報（バイオモニタリング）でございますが、トキシコキネティクス関連１報を含みます５報について、その概要を表８にまとめております。まとめるに当たりましては、ＥＦＳＡで採用されているバイオモニタリング試験の信頼性評価基準に基づき信頼性を評価し、スコア２以下を目安として採用しております。

表８に５報まとめておりますが、これまでネオニコチノイド系農薬としてイミダクロプリド、クロチアニジン、チアメトキサムを御審議いただいておりますが、その際に評価書に記載した文献と同じ文献でございます。その中から今回はジノテフランに焦点を当てて記載を整理しております。御確認いただければと存じます。

また、バイオモニタリングのまとめといたしましては、こちらにお示ししておりますとおり、提出された

論文は、いずれもヒトにおける尿中濃度等の測定又はトキシコキネティクス解析を目的としたものであり、健康事象との関連は報告されておりませんでした。また、個々の被験者について実際の暴露量と健康影響との関係を評価できる情報は得られなかったことから、現時点では報告された健康事象3.2.1と統合して、ＡＯＥＬ又はＡＡＯＥＬの設定に資する解析を行うことは困難であると考えられたとしております。こちらを御確認いただければと存じます。

続きまして、23ページ目の農薬使用者暴露許容量（ＡＯＥＬ）でございます。

急性毒性試験、28日間反復経皮投与毒性試験及び28日間反復吸入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見て、ジノテフラ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判断いたしました。

また、疫学研究については、ジノテフランの農薬使用を通じた暴露を適切に特定し健康影響との関連を評価できる知見は得られなかったとしております。したがいまして、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ております。

対象となる試験につきましては、表10にまとめております。この表10の中でイヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験において、雌の58 mg/kg体重/日投与群で認められた体重増加抑制等により雌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イヌを用いた１年間反復経口投与毒性試験で雌の無毒性量として22 mg/kg体重/日が得られておりますので、ＡＯＥＬの設定についてイヌの評価は可能と考えられました。

各試験で得られましたジノテフラ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雌における体重増加抑制に基づく無毒性量22 mg/kg体重/日でございましたので、これをＡＯＥＬの設定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泄試験の50 mg/kg体重投与群の97.4から98％であり、80％を超えますので、ＡＯＥＬの設定においては経口吸収率による補正は必要ないと判断いたしました。

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22 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.22 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量（ＡＯＥＬ）と設定することを提案しております。御確認いただければと存じます。

続きまして、27ページ目の急性農薬使用者暴露許容量（ＡＡＯＥＬ）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は表11にまとめておりまして、この中での最小の無毒性量はウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量125 mg/kg体重/日でございましたので、これをＡＡＯＥＬの設定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、胆汁中排泄試験の200 mg/kg体重投与群、雄の98.7から101％でございました。こちらは先ほどの表９にまとめております。当該投与群は雄のみでございましたが、ほかの動物代謝試験の結果において供試動物の性別による顕著な違いは認められないことから、この投与量における経口吸収率は80％以上であると考え、ＡＡＯＥＬ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いたしました。

以上の結果から、ウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量125 mg/kg体重/日を根拠として、経口吸収率による補正は必要ないと判断いたしまして、安全係数100で除した1.3 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ております。御確認いただければと存じます。

次に、29ページ目のⅤの暴露量の推計、１、経皮吸収試験でございます。こちらはヒトの皮膚試料を用いまして、*in vitro*の経皮吸収試験が実施されております。製剤濃度といたしましては200g ai/kgでございます。また、希釈液といたしましては、こちらを3,000倍希釈したものを用いて試験が実施されております。

試験の結果の概要は表12にお示ししておりまして、製剤につきましては、最終的な経皮吸収率は0.34％、3,000倍希釈液に関しましては5.1％と推定しております。

こちらの推定のプロセスを以下、①、②、③にお示ししております。②の試験の回収率による補正でございますが、3,000倍希釈液は平均回収率が95％以上でありましたので、回収率による吸収率の補正は行う必要がないと判断いたしました。一方で、製剤の試料は８例で実施されておりまして、平均回収率が95％未満、94.26％でございました。このため、農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づきまして、一部の試料の回収率が95％未満でありましたので、95％以上の適切な回収率が得られた２試料、セル２及びセル５と95％未満の回収率の低かった６試料、セル１、３、４、６、７及び８の試験結果を比較いたしまして、回収できなかった被験物質が吸収されなかったと判断いたしました。したがいまして、回収率による補正は必要ないと判断いたしました。

こちらにつきまして事務局よりの四角囲みでございますが、先ほど申し上げましたとおり、総回収率が95％以上であったセルと95％未満であったセルを比較いたしますと、吸収マトリックスは同程度であり、非吸収マトリックスは低下収率の方が低いため、未回収分は非吸収部分によるものと考え、未回収文による補正を行っておりません。こちらにつきまして委員の御意見を頂けますと幸いでございます。

こちらの表にお示ししておりますとおり、黄色マーカーを付したセル２とセル５が回収率としては95％を超えていて、良好な回収率が得られているもの、白抜きのものに関しましては、回収率が95％未満だったものでございます。皮膚洗浄液の部分を御確認いただきますと、こちらは非吸収画分でございますが、回収率のよかったセル２、５に比べまして、回収率の低かったものは非吸収画分である皮膚洗浄液の値が低い傾向が認められます。一方で吸収画分と考えられるテープストリップ３－ｘからレセプターチャンバー洗浄液ま

での値に関しましては、回収率の低かった群と回収率のよかった群と比較しても差はほぼないと考えられましたので、今回、回収率が低かった理由としましては、非吸収マトリックスでの回収率の低さが要因と考えましたので、未回収分による補正は必要ないと判断しております。

こちらについての委員等の御意見でございますが、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●より、事務局案で問題ないとの御意見を頂いております。

以上を踏まえまして、製剤に関しましては、経皮吸収率は0.34%、3,000倍希釈液の経皮吸収率は5.1%と推定いたしました。また、試験製剤は顆粒水溶剤のため、固体製剤と判断しております。

（イ）では、先ほどの経皮吸収試験を申請されている各製剤へ適用するかどうかということを判断しております。①から④までの各製剤に関しましては、適用できると判断いたしまして、表13から表18まで適用すべき経皮吸収率を記載しております。

また、⑤でございますが、その他の製剤といたしまして、①から④以外の製剤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、剤型によるデフォルト値を適用するとしております。

続きまして、35ページ目の３、暴露量の推計でございますが、申請された製剤について、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を予測式により推計いたしました。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、部会決定に基づき評価を行いました。推計に用いたパラメーター等及び暴露量の推計結果は別添２にお示ししております。

資料７－１の別添２でございますが、対象製剤80製剤に関しまして暴露量の推計を行っております。各計算シートの%ＡＯＥＬ、%ＡＡＯＥＬの列を御確認いただきますと、いずれも100%未満となっております。御確認いただければと存じます。

評価書案に戻りまして、Ⅵのリスク評価結果でございますが、「Ⅰの５の適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法、資料７－１の別添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」でございます。

ジノテフランの御説明につきましては、以上となります。

○●●●　ありがとうございました。

それでは、この剤につきまして御意見、御質問のある方はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

では、四角囲みを見ていきますが、最初は吸収率でしたか。

○農薬審査官　最初は文献です。机上配付資料でお示ししています第２段階の適合性なしリストの中で採用するものがあるかどうか。

○●●●　適合性なしと判断された文献を戻すかどうか、先ほどの剤でも出ましたけれども、特にこれを戻した方がいいというようなものはありますでしょうか。

特にないですね。では、これはそのままということで、それから、あとずっと文献ですかね。

そうすると、次もヒト以外の知見ですか。食安委は評価書に記載する文献ではないとしているけれども、こちらでも特に記載しないということになっていますよね。

○農薬審査官　はい。

○●●●　これについて記載した方がいいという御意見はございますでしょうか。

特にないですね。

では、次です。ヒトにおける知見というところでいろいろとまとめてありますが、疫学４報がここで記載する形になっていることについて、●●●は特に問題ない、それから、腎臓病の話は記載が誤りであるということで、これは事務局の方で修正した案が出されているということですね。これは特に問題ないと思います。

それから、●●●の御意見で、因果関係はちょっと言い過ぎで、明確な関連を示す科学的知見ということで、そういう表現に書き換えたということですね。

それから、次が●●●の選択バイアスですけれども、本当に選択バイアスがありそうなものもあるし、そうじゃないものもあるというお話でした。ここで、事務局よりの四角囲みからすると、思春期早発症、こちらの方で年齢がマッチングされていないというのは、問題であるということで、●●●も言われている。今日は御欠席ですよね。そういう御意見ですので、これはバイアスになるということになるので、これは残す形になるかもしれないけれども、次の胎児発育不全の関係はむしろそれに注意しており、もともとのコホートからずっと追っているものですので、これは選択バイアスというのは考えにくいでしょうから、選択バイアスの記載は削除ということになりますかね。

歯周病との関係について、これも余り問題にはなっていなくて、選択バイアスというよりはサンプルサイズが大きくないことということが問題になっていて、これは書いてありましたか。サンプルサイズが大きくないことの限界があるというだけで、選択バイアスについて十分な証拠はないのではないかと思いますので、結局、選択バイアスについては、思春期早発症のところは残していただいて、あとは削除という形でよろしいかと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

●●●、よろしいでしょうか。

○●●●　●●●のおっしゃるとおりで、②については選択バイアスがあると考えております。それ以外については記載の必要はないと思っております。

○●●●　どうもありがとうございました。確かに言われてみると、選択バイアスという指摘ばかりどんど

ん出てきますが、そこまでかなと思いまして見直すと、ケースコントロールだと思っていたら、３番は出生コホートをずっと追っているので、むしろ選択バイアスが起きにくいですよね。食安委の方には選択バイアスありと書かれてあったということですが、読み方が違ったのかもしれませんけれども、本部会としては文献内容を確認しての結論として、今の修正でいきたいと思います。文献はここまでですかね。四角囲みはないので、これでよしと。

そうすると、あと四角囲みはなかったでしたか。

○農薬審査官　31ページ目の経皮吸収率です。

○●●●　そうですね。経皮吸収率のもので、皮膚のチェンバーで二つは吸収率が十分で、ほかは低かったが、残留分画に関しては余り大きな違いがなく、洗浄液の方での違いで大体説明できるんじゃないかということで、これは特に補正はしないということです。これは委員の皆様全員問題ないということになっていますので、事務局案どおりでよろしいんじゃないかと思います。異存のある先生はいらっしゃいますか。

よろしいですか。

それだけですかね。

○農薬審査官　四角囲みといたしましては、以上でございます。

○●●●　ということですね。

では、文献を戻すというか、やはりこれは入れた方がいいというのも含め、この剤について御意見のある先生はいらっしゃいますか。

よろしいですか。

それでは、特にないようですので、先ほどの選択バイアスの修正だとか文言の修正をしていただいて、我々の案としたいと思います。それも終わりましたら私が確認いたしますので、一任していただければと思います。

それでは、ジノテフランの農薬使用者の影響評価についての審議は終了といたします。事務局で所要の手続を進めてください。

○農薬対策室長　御審議いただき、ありがとうございます。今後、所要の手続を進めてまいります。

○●●●　ありがとうございます。

それで、本日の農薬使用者安全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、委員の先生方。

では、ないようであれば進行の方を事務局にお返ししたいと思います。

○農薬対策室長　ありがとうございます。

先生方、本日は熱心に御審議賜り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、事務局で案を作成後、委員の皆様に御確認いただきました後、特定の個人若しくは団体に不当な利益又は不利益をもたらすおそれがある部分を除いた後に公開とさせていただきます。

また、次回の本部会につきましては、現在準備中でございます。準備ができましたら、後日連絡させていただきます。

ここまでで部会の運営等を含めまして、先生方から御不明な点、御質問等ございますでしょうか。

ないようでございます。

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。

１５時４０分　閉会