

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

(第20回)

農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会

(第20回)

令和7年6月20日（金）

13:30～16:55

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

- （1）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

- ・イソシクロセラムを有効成分として含む農薬
- ・グルホシネートを有効成分として含む農薬
- ・シクロピラニルを有効成分として含む農薬

- （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

- ・プロパモカルブ塩酸塩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

○農薬対策室長 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20回会合を開催させていただきます。

委員の先生方におかれましては大変お忙しい中、本日、御出席を頂きまして誠にありがとうございます。

私、農産安全管理課農薬対策室長の●●●でございます。本年4月に農薬対策室長を拝命いたしました。本日、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。どうぞよろしくお願い申し上げます。

本日の当部会でございますけれども、第20回の会合となります。本日はイソシクロセラム、グルホシネート、シクロピラニル、プロパモカルブ塩酸塩及び1, 3-ジクロロプロペンの四つの有効成分の農薬使用者への影響評価について御検討いただきまして、その他といたしまして、四つの有効成分の部会評価書案への意見募集で寄せられた御意見につきまして御議論いただきたいと思います。と思っています。

本日は委員の方2名、臨時委員の方1名、専門委員の方6名に御出席を頂いてございます。また、毒性及び経皮吸収に関する検討を行う必要がございますので、当該分野に詳しい残留農薬研究所毒性部の●●●に専門参考人として御参加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ってございます。進行に不都合が生じた場合には、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こちらの機能で御連絡いただけますと幸いです。

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、御発言の御希望等ございましたら画面右側の参加者一覧の「挙手」のアイコンを活用していただければと思っております。

なお、基本的には挙手制で進めていければと思っておりますけれども、挙手以外でも、気になること等ございましたら会議途中に御自身でミュートを外して御発言いただきますようお願い申し上げます。

さて、本部会でございますけれども、農業資材審議会令第7条第1項で委員及び臨時委員の過半数の御出席で会が成立すると規定されてございます。本日は3名全員の先生方に御出席いただいておりますので、本部会は成立しておりますことを御報告申し上げます。

続きまして、公開・非公開についてでございます。

本日の農薬使用者安全評価部会では、個別の農薬の農薬使用者への影響評価について御審議いただきます。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ります各種の試験成績が必要でありまして、審議会の原則に従って公開にしますと、悪意ある第三者に自己の利益のために利用されるおそれがございます。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、個別の農薬の農薬使用者への影響評価に関する審議の議事、資料につきましては非公開とさせていただきますと存じます。

なお、関連ファイルをお送りしておりますけれども、審議終了後には削除いただきますようお願いいたします。

続きまして、配付資料を確認させていただきたいと存じます。

お手元に資料をお送りしてございます。配付資料一覧に資料と参考資料を記載しておりますので、御確認いただきまして、もし足りないもの等ございましたら、お気付きの段階で結構でございますので、事務局までお申出いただければと存じます。

それでは、ここからの議事進行につきましては●●●をお願いいたしたく存じます。

●●●、どうぞよろしくお願い申し上げます。

○●●● 本日は皆様御多用のところを御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日の議題ですが、先ほど御説明がありましたように、個別の剤の審議となります。議題1として、登録申請されたイソシクロセラム、グルホシネート及びシクロピラニルの農薬使用者への影響評価に関して御審議いただきます。次に、議題2では再評価申請されたプロパモカルブ塩酸塩及び1, 3-ジクロロプロペンの農薬使用者への影響評価について御審議いただきます。また、議題3ではジンプロピリダス、フェリムゾン、プロスルホカルブ及びペントキサゾンの農薬使用者への影響評価の結果に関するパブリックコメントの結果について御審議いただきます。

審議に当たっては、個別の剤ですので、御説明があったとおり、公開することによって特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがありますので、この会は非公開とさせていただきます。御承知おきください。

それでは、審議に入ります前に、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いてございます。

本日御審議いただきますイソシクロセラム、グルホシネート、シクロピラニル、プロパモカルブ塩酸塩及び1, 3-ジクロロプロペン（別名：D-D）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、御報告させていただきます。

○●●● それでは、議題（1）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、イソシクロセラムの審議に入ります。

事務局より資料4の説明をお願いします。

○農薬審査官 事務局の農薬審査官の●●●と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

資料4、イソシクロセラム農薬使用者安全評価書（案）でございます。

2ページ、経緯でございます。

令和5年9月21日、農業資材審議会への諮問が行われ、本日、農薬使用者安全評価部会で初めての審議となっております。

3ページでございます。

申請者はシンジェンタジャパンでございます。

登録名は、イソシクロセラム、分子式、構造式、分子量等は御覧のとおりでございます。

4ページに有効成分の物理的・化学的性状をまとめてございます。

申請に係る情報ですが、新規有効成分イソシクロセラムを含む製剤の登録申請を令和5年3月23日に受けております。イソシクロセラムは令和7年6月現在、アルゼンチン、豪州等の国々で登録されております。

4. 作用機作でございますが、イソシクロセラムはイソキサゾリン系殺虫剤であり、昆虫の主要な抑制性神経伝達物質であるGABA受容体に結合してアロステリックに阻害することより、異常興奮、痙攣を引き起こし、殺虫作用を示すと考えられております。

I R A C分類で30とされております。

5. 適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法ですが、今回、評価対象となるイソシクロセラムを含有する農薬は2製剤ございまして、そちらの使用方法につきましては資料4の別添1にお示ししております。

資料4の別添1でございます。2剤ございまして、かんきつ、野菜、芝等への適用となっており、散布剤でございます。

評価書案に戻ります。

6ページ、Ⅱ. 安全性に係る試験の概要でございますが、イソシクロセラムは令和7年4月4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。

経口吸収率でございますが、尿・糞中排泄試験及び胆汁中排泄試験、並びに血中濃度推移からバイオアベイラビリティが報告されてございます。

10ページ、毒性試験の結果概要でございます。

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. 安全性に係る試験の概要を参照いたしました。

イソシクロセラムの急性経口毒性試験のLD₅₀はラットで4570 mg/kg体重でございました。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、経皮はLD₅₀：5000 mg/kg体重以上、吸入のLC₅₀は4.62mg/L

以上、眼に対して軽度の刺激性が認められましたが、皮膚に対する刺激性は認められておりません。また、皮膚感作性が認められております。

イソシクロセラム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞空胞化等）、精巣（精細管変性等）、リンパ節（形質細胞増多症）、十二指腸及び空腸（上皮空胞化）並びに脾臓（赤血球増血亢進等）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及び遺伝毒性は認められておりません。

また、発生毒性試験に関しましては、ラットにおいて胸骨分節分離が認められておりますが、ウサギを用いた発生毒性試験では催奇形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0.9 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0.009 mg/kg体重/日を許容1日摂取量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、ラットを用いた発生毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量7.5 mg/kg体重/日でございましたので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量は、これを根拠として、100で除した0.075 mg/kg体重と設定しております。また、一般の集団に対しては、イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験の無毒性量である15 mg/kg体重/日を根拠として、100で除した0.15 mg/kg体重をARfDと設定しております。

続きまして、11ページのⅢ．農薬使用者暴露許容量（AOEL）でございます。

案の1と案の2をお示ししております。

この案の1と案の2を御説明する前に、12ページのボックス【事務局より】でございます。

今回、申請者から、AOEL及びAAOELの導出に用いる経口吸収率につきまして、胆汁中排泄試験での経口吸収率ではなくバイオアベイラビリティを用いるべきであるとの提案を受けております。委員の御意見を頂けると幸いです。

まず、胆汁中排泄試験での経口吸収率を用いる場合には、1 mg/kg体重投与群の雄67.2 %、雌65.5 %の平均値である66.4 %で補正することが必要と考えております。

一方、血中濃度推移に基づくバイオアベイラビリティを用いる場合、1 mg/kg体重投与群の雄は95.6 %、雌は99.6 %であり、80 %を超えるため、経口吸収率による補正は不要と判断され则认为します。

申請者から考察資料が提出されておまして、机上配布資料1に掲載しております。その内容をこのボックスの中にまとめておりますので、こちらを御説明いたします。

まず、動物代謝試験の用量設定試験（資料4）におきまして、静脈内投与（1 mg/kg）においても糞中排泄が主な排泄経路であった。雄は90 %、雌は84 %ということでございます。二つ目といたしまして、経口

投与（3 mg/kg）における尿中排泄率（5.7～7.2 %）と静脈内投与（1 mg/kg）における尿中排泄率（4.6～5.7 %）を比較した場合にも、その割合は100 %を超えており、3 mg/kg体重の経口投与においてはほぼ全てが吸収されたことが示唆されたとされています。また、三つ目のポイントといたしましては、糞中の代謝物分析において経口投与（3 mg/kg）、静脈内投与（1 mg/kg）では、未変化のイソシクロセラムは検出されず、300 mg/kgの経口投与では17～30 %程度検出されているということでございます。

また、胆汁中排泄試験における吸収率は66～68 %であり、糞中排泄率の中に胆汁を介さず糞中に直接排泄された被験物質が含まれることが示唆される、つまり、胆汁を介さない腸管への排泄が認められるとの主張でございます。

以上より、バイオアベイラビリティに基づく経口吸収率を評価に用いることが適切であるとの主張でございます。

その主張に沿った場合には、1 mg/kg投与群に関しましては雄95.6 %、雌99.6 %、10 mg/kg投与群に関しましては雄87.8 %、雌87.6 %となります。

以下、参考でございますが、動物代謝試験のテストガイドラインであるOECD417トキシコキネティクスでは、以下のとおり、経口吸収を胆汁中排泄試験又はバイオアベイラビリティから求めることができるとされております。

下線部を読み上げますと、吸収に関しましては、被験物質を経口投与して、胆汁中に存在する被験物質を測定する試験、又は被験物質を経口及び静脈内投与して、尿、呼気及び屍体中に存在する被験物質の合計を投与経路ごとに求める試験のいずれかを実施することが可能とされております。

また、34段落目では、ある種の被験物質は、吸収された後、腸膜を通過して腸に直接分泌される可能性がある。そのような場合、胆管カニューレ挿入ラットに経口投与したときの糞中排泄量を、非吸収量とみなすことはできないと考えられる。吸収された被験物質が腸に分泌されていると考えられる場合は、経口投与後と静脈内投与後の排泄を比較することによって吸収率を算出することが推奨される（段落35を参照）とされております。

その段落35におきましては、バイオアベイラビリティは、経口投与後と静脈内投与後の血漿中(血中)動態から求めることが可能とされておりまして、計算式が示されているところでございます。

また、JMPRにおいてもイソシクロセラムの毒性評価が行われておりまして、以下にJMPR REPORT 2023の評価書の抜粋を掲載しております。基本的には3 mg/kg体重投与までの低用量群の経口吸収に関しましては、比較的速く、しかもほぼ完了したということで、ほぼ吸収されたという評価となっております。また、10 mg/kg体重投与群の吸収率についても80 %を超えるという評価が行われております。また、糞中排泄の中には胆汁を介さない直接的な腸管への排出を示す証拠があったという記述もされています。

15ページです。

このような主張に関しまして「申請者の主張を採用する場合のA O E Lの評価書案を案の2として以下に記載しております。御確認くださいと幸いです」としておりました。

こちらに関しまして、先生方から御意見を頂いております。

●●●より「●●●の御意見に同意します。バイオアベイラビリティを用いない理由を記載しておいたほうがよい」という御意見、●●●、●●●、●●●、●●●から「●●●の御意見に同意いたします」という御意見、また、●●●より「申請者の主張において、胆汁を介さず直接腸管に排泄されているデータが示されているわけではないため主張は根拠に乏しい」という御意見を頂いております。

●●●より頂いた御意見をご紹介します。

まず「一つ目、尿及び分中排泄の結果から主たる排泄系は糞中（胆汁排泄）であった。二つ目、胆汁排泄試験を実施した吸収率は低用量群で65.6～67.2 %であり、総回収率は99～100 %であった。三つ目、胆汁排泄以外に腸への直接分泌の可能性があると思われるので、薬物動態試験（バイオアベイラビリティ測定）を実施した。バイオアベイラビリティは低用量群では95.6～99.6 %であった。このような状況下において、今回はバイオアベイラビリティを用いた経口吸収率の評価が加えられたことから、薬物動態試験の試験条件を確認した。静脈内投与（直接体内に投与）では雌雄4匹を用いて経時的（8時点：0.25～72時間）に1匹当たり8回の頸静脈採血（0.1 mL）を行ってAUCを得ている。一方、経口投与では雌雄20匹（2時点採血で雌雄4匹→10時点採血で雌雄20匹）を用いて経時的（10時点：0.5～96時間）に採血している。採血は1匹当たり2回採血（1回目は尾静脈採血（1.5 mL）、2回目は心臓採血（3～10 mL））を行ってAUCを得ている状況である。」とのことでございます。

続きまして●●●の考察でございますが、「このように静脈内投与と経口投与の採血実施条件において、採血方法、採血量、ラットの使用数（各採血時期に使用した個体の変動）に大きな相違があり、両投与方法で得られたAUCを同等に評価することは難しく、得られたバイオアベイラビリティ値にも疑問があると考えられる。また、胆汁排泄以外に腸への直接分泌の可能性を示すその他の知見も乏しい。以上のことから、当該A O E L評価において薬物動態試験で得られた経口吸収率を使用することは難しく、胆汁排泄試験の経口吸収率を使用すべきであると考えられます。」との考察を頂いております。

以下の表に、試験成績より、採血時期を示したページをお示ししております。

また、【事務局より】ですが、●●●から「バイオアベイラビリティを用いないという結論になるのであれば、案の1にはバイオアベイラビリティを用いない理由も追記したほうがいいのではないか」という御意見を頂きましたので、案の1に下線部分を新たに追記しております。ご確認くださいと幸いです。

戻りまして、案の1を申し上げます。

11ページ、Ⅲ．農薬使用者暴露許容量（AOEL）です。

急性毒性試験及び28日間反復経皮投与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ため、経口投与による短期毒性試験、生殖・発生毒性試験、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。

表5に、その対象となる試験をまとめております。

各試験で得られたイソシクロセラムの無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験の雄における精細管変性等に基づく無毒性量3.9 mg/kg体重/日でございました。

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1 mg/kg体重投与群の65.5～67.2 %であり、いずれの総回収率も90%を超え十分に高いことから、AOEL設定に当たっては、胆汁中排泄試験の雌雄の経口吸収率の算術平均である66.4 %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。

ここから下線部を追記しております、「なお、バイオアベイラビリティに関しては、静脈内投与と経口投与において、採血方法、採血量、ラットの使用数に大きな相違があり、両投与方法で得られたAUCを同等に評価することには不確実性が残ること、胆汁排泄以外に腸への直接分泌の可能性を示す知見も不十分であることから、バイオアベイラビリティを経口吸収率として採用することはできないと判断した」としております。

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3.9 mg/kg体重/日を経口吸収率66.4 %により補正し、安全係数100で除した0.026 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量と設定することを御提案しております。

一方、17ページから、案の2でございます。

下線を引いたところが案の1と異なるところでございまして、下線部を申し上げますと、「静脈内投与及び経口投与試験の結果から求めた1 mg/kg体重投与後のバイオアベイラビリティは95.6～99.6 %であった。ラットを用いた動物代謝試験の用量設定試験では、静脈内投与においても糞中排泄が主な排泄経路であり、経口投与及び静脈内投与いずれも糞中代謝物にイソシクロセラムが検出されなかったこと、また、経口投与での尿中排泄率を静脈内投与での尿中排泄率で割った比は雌雄ともに100 %を超えていたことから単回経口投与においてほぼ全ての被験物質が体内に吸収されたことが示唆された。このことから、胆汁中排泄試験における糞中排泄率には胆汁を介さず糞中に直接排泄された被験物質が含まれることが示唆され、胆汁中排泄試験に基づく経口吸収率は実際の吸収率よりも過小に評価されていると考えられた。このため、AOEL設定に当たっては、バイオアベイラビリティを経口吸収率として用いることとし、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。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3.9 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.039 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量と設定した。」としております。

こちらが案の2でございます。

案の1、案の2、どちらを採用すべきか御検討いただければと思います。

続きまして21ページ、AAOELでございます。

イソシクロセラム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6にまとめておりまして、最小無毒性量はラット及びウサギを用いた発生毒性試験の7.5 mg/kg体重/日でございました。

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10 mg/kg体重投与群の52.4～53.5 %であり、算術平均である53.0 %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、ラットを用いた発生毒性試験、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量7.5 mg/kg体重/日を経口吸収率53.0 %により補正し、安全係数100で除した0.040 mg/kg体重をAAOELと設定することを御提案しております。

下の四角囲み、【事務局より】でございますが、今回、AAOELの設定に当たり用いる経口吸収率は、AOELの設定に当たって用いた胆汁中排泄試験の1 mg/kg体重投与群の経口吸収率66.4 %ではなく、AAOELの根拠とする無毒性量7.5 mg/kg体重/日により近い胆汁中排泄試験の10 mg/kg体重投与群の経口吸収率53.0 %を用いる案としております。これまで過去の御審議で、AOELとAAOELで用いる経口吸収率が異なるケースはございませんが、このような取扱いについて先生方の御意見を頂けますと幸いです。

こちらにつきまして、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●より「AOEL、AAOELで補正に用いる経口吸収率が異なることは問題ない」との御見解を頂いております。

続きまして22ページでございますが、先ほどと同じく申請者の主張（経口吸収率はバイオアベイラビリティを用いるべき）を採用する場合のAAOELの評価案を案の2として以下に記載しております。御確認ください幸いです。

続きまして25ページ、V. 暴露量の推計でございます。

今回、シンジェンタジャパンよりイソシクロセラムを用いたヒト*in vitro*経皮吸収試験が提出されております。内容を確認いたしましたところ、農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき、テストガイドラインに適合した形で試験が実施されておりますので、農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき、事務局で経皮吸収率を推定しております。

特に問題となる点はなかったと考えております。御確認いただければと存じます。

29ページ、3. 暴露量の推計でございます。

申請された製剤について、別添1に従って使用した場合の暴露量を予測式、及び先ほどの経皮吸収試験による経皮吸収率を用い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、資料4の別添2にお示ししております。

資料4の別添2は、先ほどの申請者の主張もございますので、案の1では胆汁中排泄試験に基づく経口吸収率、案の2ではバイオアベイラビリティによる経口吸収率の補正を行わない毒性参照値を用いた場合の推計結果をお示ししております。

まず資料4の別添2の案の1でございます。

2剤につきまして、暴露量推計を行っております。

%AOEL、%AAOELの列を御確認いただきますと、100%未満であることが御確認いただけるかと存じます。

同じく資料4の別添2の案の2の場合でございますが、こちらにつきましても%AOEL、%AAOELの列を御確認いただきますと、100%未満であることが御確認いただけるかと思います。

評価書案に戻ります。

VI. リスク評価結果でございます。

別添1の使用方法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ことでございます。

イソシクロセラムの説明は、以上でございます。

○●●● ありがとうございました。

まず、事務局からの質問で、経口吸収率で胆汁排泄試験のものをを用いるか、申請者の言うバイオアベイラビリティを用いるかということですね。AAOELのところも、ここでの補正が要るか要らないかが問題となっていると思います。

まず●●●、御説明いただけますか。

○●●● 今、●●●に御説明いただいたとおりでございまして、薬物動態試験で実施された二つの経路、静脈内投与経路と経口投与経路でそれぞれAUCを得まして、得られたAUCからバイオアベイラビリティの値を計算されています。そこで、どのようにAUCを得られたのかを調査させていただきましたところ、静脈内投与試験では、先ほど説明していただいたように雌4、雄4の動物を使って、その同一の個体で8時点採血しております。経口投与試験では雌20匹、雄20匹を用いて、それぞれの採血方法も異なりますし、静脈内投与では頸静脈から経時的に採血しておりますが、経口投与毒性では1回目が尾静脈、尾から取って、

2回目は、動静脈が混在しているような心臓から大量に採血しております。このような採血系と実験系の違いによって、得られたAUCにはかなり違いがあるのではないかと感じました。

正確に言うと同一の試験の中に全く違う実験系が二つあるように感じましたので、バイオアベイラビリティをそのまま信用することは難しいのではないかと感じましたので、コメントを入れさせていただきました。

○●●● ありがとうございます。

各委員の先生方も、やはりそういう問題があるのではないかとということで御同意されています。この胆汁中排泄試験は回収率もよくて、GLPの基準で成り立っているわけですね。

○農薬審査官 はい。

○●●● ということで、私自身は、そこにも書かせていただいたとおり、腸への直接の分泌が一体どうやって証明されたのか、間接的に測ったデータからある程度示唆されるといったことは言われているんですけども、JMPRの報告書に書いてあるほど確実なデータがないみたいで、要するに、何かあるとすると、結構脂溶性のあるものですので、肝臓で代謝されて、それが腸管のABCトランスポーターみたいなもので出てくるという話なら、それはそれで分からないでもないんですけども、そういったデータがあるわけでもないで、そうするとAUCがどれだけきれいに取れたかという議論になりまして、今、●●●が言われたように実験系に疑義があるということであれば、ちょっと難しいかなという感じなんですけれども。

先生方、何か御意見ございますでしょうか。

○●●● 一応確認というか、●●●のおっしゃっていること自体には異存ございません。二つの実験系があって、今回は経口投与で胆汁排泄を採択するというのも、もちろんそれでいいと思うんですけども、多分バイオアベイラビリティを見る実験系はこれはこれで成立していて、GLPでなされていて、結構普通に世の中でやられている実験系なので、余り実験系の優劣みたいなことが、この会の見解として表に出てしまうことをちょっと心配した次第です。

それなので、先程の●●●ですか、こちらを採択した理由の書きっぷりといいますか、そこでより信憑性があるというか、根拠たるものがしっかりしている胆汁排泄で今回は判断したということでいいと思うんですけども、余り優劣を表に言わない方がいいのかなとちょっと心配したのでコメントさせていただきました。

○●●● ありがとうございます。

○農薬審査官 追記内容自体は問題ないでしょうか。●●●から頂いたコメントを踏まえて案の1に追記させていただいたんですけども、今、●●●からそのような御発言を頂いたところですのでお伺いいたします。

○●●● 先ほど記載も拝見して、特段、実験系でどちらがよくてどちらが悪いみたいなことでもないで、

この記載については同意いたします。

ただ、こういう見解がこれからもずっと当たり前というか、このとおりなのか、やはりケース・バイ・ケースで、剤によってはバイオアベイラビリティでしっかりデータが取れて採択できるものもあると思うんですよね。それなので、その辺の見解を心配したものですから発言させていただきました。

したがって、この記載自体には異存ございません。

○●●● ありがとうございます。

同じような匹数を使って同じような時点で同じような血液の量を抜いてくれば、バイオアベイラビリティで取れたかもしれないと思いますけれども、そこら辺がそれぞれで違うみたいなのでということで、実験の手法が悪いというよりは、得られたデータの信頼性の問題と私は理解しました。

では、記載はこれでいいということで。

そうすると、その後のAAOELも補正は使うことになって、今度はAOELと補正の係数が違うという話ですけれども、これはもう、それに近いドースの実験のものを採用するというので、皆さんほぼ一致で問題ないということですので、このままいきたいと思います。

経口吸収率で補正したところで全て申請されている使用方法で、暴露量がAAOEL、AOELを下回りますので、認可に関しては問題ないという話になるわけですね。

○農薬審査官 はい。

○●●● この剤に関してほかに御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

特にないようですので、これで評価書といたしたいと思います。事務局で何か微修正等があれば、それは私に御一任いただきたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(異議なし)

○●●● ありがとうございます。

それでは、イソシクロセラム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。

事務局で所定の手続をお願いいたします。

○農薬対策室長 御審議どうもありがとうございました。

ただいま御審議いただきましたイソシクロセラムの農薬使用者への影響評価の結果につきましては、パブリックコメントを実施いたしまして、その結果につきまして当部会に御報告させていただきたいと存じます。

よろしくお願い申し上げます。

○●●● それでは、議題（１）登録申請に係るシクロピラニルの審議に入ります。

事務局より資料５の説明をお願いします。

○農薬審査官 引き続き●●●から御説明申し上げます。

資料5、シクロピラニル農薬使用者安全評価書（案）でございます。

2ページ、経緯でございますが、令和6年2月13日に農業資材審議会への諮問が行われ、本日、1回目の御審議となっております。

3ページでございますが、申請者は協友アグリ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。

4ページに物理的・化学的性状を表にまとめてございます。

また、3. 申請に係る情報ですけれども、新規有効成分シクロピラニルを含む製剤の登録申請を令和5年7月13日及び令和5年7月21日に受けました。

シクロピラニルは、令和7年6月現在、諸外国での登録はございません。

続きまして5ページ、作用機作でございますが、シクロピラニルはピラゾリルピラゾール系除草剤であり、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ（PPO）活性阻害作用により除草効果を発現するものと考えられております。

HRACでは、今のところ分類されておられません。

5. 適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法ですが、今回評価対象となるシクロピラニルを含有する農薬14製剤につきまして、使用方法を資料5の別添1にお示ししております。

こちらは資料5の別添1でございます。

14製剤ございまして、全て移植水稻における除草剤となっております。

評価書案に戻りまして6ページ、Ⅱ. 安全性に係る試験の概要でございます。

シクロピラニルは令和7年4月4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。

経口吸収率でございますが、尿及び糞中排泄試験、胆汁中排泄試験が提出されてございます。それぞれ表にまとめてございます。

続きまして8ページ、毒性試験の結果概要でございます。

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. 安全性に係る試験の概要を参照しております。

シクロピラニルの急性経口毒性試験のLD₅₀はラットで2000 mg/kg体重を超えておりました。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LD₅₀値2000 mg/kg体重を超えており、吸入では2.05 mg/Lを超えているということでございます。また、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。

シクロピラニル投与による影響は、主に体重、肝臓、腎臓、及び脳に認められております。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。

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いて、雄で精巣間細胞種の発生頻度の有意な増加並びに膵島細胞腺腫及び腺癌の発生頻度の増加傾向、雌で子宮角腺癌の発生頻度の有意な増加が認められ、マウスを用いた78週間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められておりますが、それぞれの腫瘍の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は可能であると考えられました。

以上を踏まえまして、食品安全委員会では、御覧のとおりADI、ARfDが設定されております。

続きまして9ページ、Ⅲ．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、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、シクロピラニルの農薬使用者暴露許容量の設定に当たっては、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設定することが妥当と考えました。

対象となる試験につきましては、表5にまとめております。

各試験で得られたシクロピラニルの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胎児における低体重に基づく無毒性量6 mg/kg体重/日でございました。

なお、先ほど申し上げましたとおり、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78週間発がん性試験において発がん性が認められておりますが、それぞれの腫瘍の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は可能であると考えられました。AOELの設定根拠試験であるラットを用いた発生毒性試験の無毒性量6 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（2000 ppm、雄：81.8 mg/kg体重/日）より十分に小さいことから、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しております。

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、胆汁中排泄試験の10 mg/kg体重投与群の89.4～93.1 %であり、経口吸収率は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、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量6 mg/kg体重/日を、安全係数100で除した0.06 mg/kg体重/日を農薬使用者暴露許容量と設定することを御提案しております。

続きまして13ページ、急性農薬使用者暴露許容量でございます。

シクロピラニ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、こちらは表7にまとめておりますが、このうち最小の無毒性量はウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量60 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による補正は必要ないと判断し、安全係数100で除した0.60 mg/kg体重を急性農薬使用者暴露許容量と設定することを御提案しております。

なお、四角囲みで【事務局より】でございますが、ラットを用いた発生毒性試験において、母動物ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められず、胎児では15 mg/kg体重/日以上投与群で低体重が認められております。胎児の低体重は発育遅延の可能性を考え、AAOELのエンドポイントとしないこととしております。委員の先生方の御意見を頂けますと幸いです。

なお、農薬使用者への影響評価ガイダンスのAAOELの設定方法では、試験及びエンドポイントの選定においては、食品安全委員会の「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」に基づき実施するとされており、当該基本的考え方には「発生毒性について、胎児の低体重、骨化遅延、矮小及びその他発育遅延に起因すると考えられる変化については、急性暴露による毒性影響であることが明らかな場合を除き、ARfDのエンドポイントに選定しない」とされております。

こちら委員の先生方から事前に御意見を頂いておりまして、●●●より「事務局案に同意いたします」、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●より「胎児の低体重はAAOELのエンドポイントとしなくてよいと考えます」という御意見を賜っております。

続きまして15ページ、暴露量の推計ですが、今回、シクロピラニル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いません。

3. 暴露量の推計でございますが、申請された製剤につきまして、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評価を行っております。

推計に用いたパラメータ等及び暴露量の推計結果は資料5の別添2にお示ししております。

こちらは資料5の別添2でございます。

14製剤の暴露量の推計を行っております。％AOEL、％AAOELを御確認いただきますと、全て100％未満でございます。

また、こちらの剤では原液湛水散布及び無人航空機による滴下ということで、「部会決定のとおり、調製時及び施用時の不浸透性手袋の着用を前提に暴露量の算出を省略した」となっております。

その他につきましても、同様の計算若しくは部会決定に基づき評価を行っております。御確認いただければと思います。

評価書案に戻りまして、VI. リスク評価の結果でございます。

別添1の使用方法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。

以上でシクロピラニルの説明を終わります。

○●●● ありがとうございました。

これはAAOELのところで、ラットの発生毒性試験の胎児の低体重について、これをエンドポイントとするかどうかということですが、事前の御意見では皆さんしなくてよろしいということで、事務局案でということですが、これも含めて、この評価書案について御質問、コメントがある先生はいらっしゃいますか。よろしいですか。

特に御意見ないようですので、こちらの事務局案でお願いしたいと思います。

○農薬対策室長 御審議ありがとうございました。

ただいま御審議いただきましたシクロピラニルの農薬使用者への影響評価につきましては、パブリックコメントを実施いたしまして、その結果につきまして当部会に御報告させていただきたいと存じます。

○●●● その過程で、先ほどと同じですけれども、微修正がありました場合は私に御一任いただけますでしょうか。

(異議なし)

○●●● ありがとうございます。

それでは、議題（１）登録申請に係るグルホシネートの審議に入ります。

事務局より資料６の説明をお願いします。

○農薬審査官 では、資料６、グルホシネート農薬使用者安全評価書（案）に沿って御説明申し上げます。

ボックスに記載しております二つ目の「・」のとおり、今回の評価対象であるグルホシネートは既登録有効成分でございまして、後発剤に当たります。

三つ目の「・」でございしますが、先発剤も含め、グルホシネートの再評価に係る資料の提出期限は2027年3月31日でございまして、その後に実施される再評価において農薬使用者暴露許容量を決定し、リスク評価を行う予定でございます。

それまでの間は、令和元年農林水産省告示第480号、参考資料６として付けておりますが、そちらの附則の２の規定に基づき、当該農薬の毒性に関する試験成績に基づき農薬使用者の健康に著しい影響を与えるおそれがあるかどうかを評価することとなっております。本評価書案は、審査指針（机上配布資料２）に従いまして、その評価結果案を記載しております。

机上配布資料２でございしますが、「農薬の使用時安全性に関する審査の指針」ということで、昭和60年6月20日に制定されております。こちらの審査指針に従いまして評価書案を作成しております。

評価書案に戻ります。

２ページ、経緯でございしますが、令和６年11月18日、農業資材審議会への諮問が行われております。本日、農薬使用者安全評価部会で１回目の御審議を頂きます。

３ページ、申請者は日本アグロサービス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。

4 ページ、物理的・化学的性状を表にまとめてございます。

申請に係る情報ですが、有効成分グルホシネートを含む新規農薬原体から製造された製剤であるシャルダ グルホシネート液剤の登録申請を令和4年10月31日に受けております。

グルホシネートは令和7年6月現在、米国、豪州等の国々で登録されております。

5 ページ、作用機作でございますが、グルホシネートはアミノ酸系除草剤であり、植物中のグルタミン合成酵素阻害によりアンモニアが蓄積し、植物の生理機能を阻害して殺草活性を示すと考えられており、HR AC分類では10とされております。

5. 適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法ですが、評価対象となるグルホシネートを含有する農薬であるシャルダ グルホシネート液剤について、適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法を資料6の別添1にお示ししております。

こちら資料6の別添1でございます。

適用作物は様々で、小麦、かんきつ、りんご、ぶどう等、樹木類、樹木等となっております。

評価書案に戻りまして6ページ、II. 安全性に係る試験の概要でございます。

グルホシネートは令和7年2月6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。

グルホシネートはラセミ体（R体及びS体）でございまして、このうち活性本体であるS体を選択的に含有するグルホシネートPの毒性試験結果とともに食品安全委員会では総合評価されておりますが、本評価書においては、グルホシネートの毒性試験結果を取りまとめた食品安全委員会農薬評価書の第一部農薬評価書（資料1）のII. 安全性に係る試験の概要を参照しております。

グルホシネート投与による影響は、主に中枢神経系、腎臓及び血液に認められております。発がん性、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。

食品安全委員会においてのADI、ARfDの設定状況につきましては、御覧のとおりでございます。

続きまして8ページ、III. 農薬使用者安全評価でございます。

冒頭申し上げましたとおり、グルホシネートの再評価に係る資料の提出期限は令和9年1月4日から3月31日までと公示しております。令和元年農林水産省告示第480号の附則の2の規定に基づき、提出期限後に実施される再評価において当該農薬の農薬使用者暴露許容量が定められるまでの間は、当該農薬の毒性に関する試験成績に基づき、農薬使用者の健康に著しい影響を与えるおそれがあるかどうかを評価することとされているため、当該附則の規定に基づき、今回評価対象となっているグルホシネートの農薬使用者安全評価を行っております。

具体的な毒性試験の結果概要でございますが、まず、グルホシネート原体を用いた毒性試験として、急性吸入毒性試験 2 試験と、皮膚感作性試験 1 試験の結果概要を表 1 にお示ししております。急性吸入毒性試験の一つ目では LC_{50} 値が雌雄 3.88 mg/L、二つ目の試験では LC_{50} 値が雄は 2.71 mg/L、雌は 3.16 mg/L となっております。皮膚感作性試験では、感作性なしとなっております。

また、製剤を用いた毒性試験も提出されておまして、シャルダ グルホシネート液剤を用いて実施した急性経口毒性、急性経皮毒性、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性試験の結果の概要は表 2 にお示しております。

急性経口毒性は LD_{50} が 2000 mg/kg 体重を超えておまして、急性経皮毒性も 2000 mg/kg 体重を超えております。皮膚刺激性はなし、眼刺激性は軽度の刺激性ということで、48 時間以内に消失しております。皮膚感作性は、感作性なしでございました。

以上の毒性試験の結果を踏まえまして、シャルダ グルホシネートに必要な注意事項若しくは防護装備につきまして検討を行っております。

2. 人畜に有害な農薬については、その旨、使用に際して講ずべき被害防止方法及び解毒方法でございます。

まず、シャルダ グルホシネート液剤を用いた急性経口毒性試験における半数致死量 (LD_{50}) は 2000 mg/kg 体重を超えることから、急性経口毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断しております。

また、急性経皮毒性試験における LD_{50} は 2000 mg/kg 体重を超え、かつ供試動物に毒性徴候が認められなかったことから、急性経皮毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断しております。

また、グルホシネート原体を用いた急性吸入毒性試験における半数致死濃度は 2.71 mg/L でございまして、供試動物に毒性徴候が認められました。しかしながら、推定無毒性量は農薬散布時の推定吸入量よりも十分大きいと、急性吸入毒性に係る注意事項の記載は必要ないと判断いたしました。

こちらの記述に関しまして、机上配布資料 3 として資料を御用意しております。

机上配布資料 3 でございます。

グルホシネートの急性吸入毒性に関する安全性評価指数というものを設けておまして、 r_{inh} と呼んでおります。こちらは分母に吸入量、分子に毒性試験からの無毒性量に安全係数 100 を乗じたものを計算いたしまして、その比率が 4 未満である場合には農薬用マスクの着用を必要とするという評価を行っております。

今回、 r_{inh} は 29 という比率でございましたので、特に急性吸入毒性からの影響を問題とする必要はないと考えております。

評価書案に戻ります。

続きまして皮膚刺激性でございますが、こちらは刺激性がなかったことから、注意事項は必要ないと判断

しております。

また、眼刺激性の試験結果は刺激性ありでございましたので、眼に入らないように注意、眼に入った場合の処置、使用後の洗眼についての注意事項が必要であると判断しております。

また、グルホシネート原体及び液剤を用いた皮膚感作性試験は陰性でございましたので、皮膚感作性に係る注意事項は必要ないと判断しております。

また、先ほどの別添1に使用方法をお示ししておりますが、その中に樹木等への使用があるということで、これは適用場所が公園、堤とう等でございますので、子供や通行人が近寄る可能性が高い場所で使用されることから、散布中及び散布後における散布に関係のない者の立入りを制限する注意事項、使用残りの薬剤の保管、マスク・手袋・作業衣の着用、散布後の手足顔の洗浄、うがいに関する注意事項の記載が必要であると判断しております。

以上の結果を踏まえまして、シャルダ グルホシネート液剤の使用時安全に係る注意事項は、（１）アのとおり、４点の注意事項と防護装備を付すという結果となっております。御確認いただければと存じます。

グルホシネートの説明は以上となります。

○●●● ありがとうございました。

これは後発剤で、これまでFAMICで審査していたものですね。その形式なので評価の仕方が違ってくるんですけども、急性吸入のところで毒性指標が得られて、それに対して使用者の推定暴露量と比べたら十分に安全なマージンがあるということ、あと使用法ですね、樹木などに撒いているのでそれに関する注意事項を付すということで、古いやり方で取りまとめたものですが、御意見、御質問ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

これに関しては、また改めて再評価として上がってくるわけですね。

○農薬審査官 はい。

○●●● このグルホシネートそのものに関して、もう数年たつとAOEL、AAOELを決めて、暴露量を推定してということでまた別の審議になると思いますけれども、これに関しては、これでよろしいかと思います。

微修正等ありました場合は私に御一任いただきたく、お願いいたします。

それでは、こちらも手続を進めていただくよう事務局にお願いいたします。

○農薬対策室長 グルホシネートの御審議を頂きまして、ありがとうございました。ただいまの御審議を踏まえまして、今後、所要の手続を進めてまいりたいと存じます。

○●●● 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、プロパモカルブ塩酸塩の審議に入ります。

事務局より資料7の説明をお願いします。

○農薬審査官 それでは、資料7を御説明申し上げます。

資料7-1、プロパモカルブ塩酸塩農薬使用者安全評価書(案)でございます。

2ページ、経緯でございますが、令和5年12月15日、農業資材審議会への諮問が行われております。本日、農薬使用者安全評価部会での1回目の御審議となります。

3ページです。申請者は原体メーカーが二つございまして、アリスタ ライフサイエンス株式会社とバイエルクロップサイエンス株式会社でございます。

分子式、構造式、分子量に関しましては、御覧のとおりでございます。

4ページでは、原体メーカーそれぞれの有効成分の物理的・化学的性状を表形式でまとめてございます。

5ページ、3. 申請に係る情報でございますが、令和4年12月16日から12月23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。

プロパモカルブ塩酸塩は、令和7年6月現在、欧州、米国、カナダ、豪州等で登録されております。

作用機作でございますが、プロパモカルブ塩酸塩は細胞膜のリン脂質及び脂肪酸の生合成を阻害することにより病原菌の菌糸細胞膜の形成を阻害し、細胞内容物の漏出を引き起こすことで効果を発揮すると考えられております。

FRAC分類は、28とされております。

6ページの5. 適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法でございますが、今回評価対象となるプロパモカルブ塩酸塩を含有する農薬3剤剤につきまして、資料7の別添1にお示ししております。

資料7の別添1でございます。

御覧のとおり、芝、ばれいしょ、たまねぎ等への適用となっております。

評価書案に戻りまして7ページ、安全性に係る試験の概要でございます。

プロパモカルブ塩酸塩は、令和7年1月22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。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く実施されている試験も確認されましたが、プロパモカルブ塩酸塩の代謝・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。

経口吸収率では、尿及び糞中排泄試験が幾つか提出されてございます。

また、胆汁中排泄試験も提出されてございます。

続きまして12ページ、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. 安全性に係る試験の概要を参照いたしました。

プロパモカルブ塩酸塩の急性毒性は、経口、経皮、吸入のいずれの投与経路においても弱く、LD₅₀については、経口では2000 mg/kg体重、経皮では2000 mg/kg体重を超えています。LC₅₀ (吸入) では3.37 mg/Lを超えているということでございます。また、眼刺激性及び皮膚刺激性は認められておりません。一方、皮膚感作性はBuehler法変法では陰性、Magnusson & Kligman法では弱い皮膚感作性が認められ、LLNA法では陽性の結果でございました。

また、プロパモカルブ塩酸塩投与による影響は、主に体重増加抑制、摂餌量減少及び多数の臓器における上皮空胞化でございました。神経毒性、発がん性、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。

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、マウスを用いた18か月間発がん性試験②の雌における12 mg/kg体重であり、これを根拠とした場合、許容一日摂取量は安全係数100で除した0.12 mg/kg体重/日と算出されます。一方、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の雌雄において、無毒性量が設定できず、最小毒性量は39 mg/kg体重/日でございました。最小毒性量で認められた所見の程度及び発生頻度から、仮に追加の安全係数を3と設定した場合、ADIは0.13 mg/kg体重/日と算出され、この値はマウスを用いた18か月間発がん性試験②の無毒性量を根拠とした場合の0.12 mg/kg体重/日と同程度でありますので、ADIは0.12 mg/kg体重/日と設定しても安全性は担保されるものと考えられるため、食品安全委員会では、マウスを用いた18か月間発がん性試験②の無毒性量12 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.12 mg/kg体重/日をADIと設定しております。

ARfDに関しましては、御覧のとおりでございます。

続きまして14ページ、公表文献における研究結果でございます。

こちらは表7に示したデータベース (STN International (13データベース)、Web of Science (Core Collection) 及びJ-STAGE) を用いまして、それぞれ2007年から2022年を検索対象期間として、有効成分名及びプロパモカルブ塩酸塩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。

STN Internationalを用いた場合、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18報のうち、評価の目的と適合するものとして7報が選択されました。

また、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7報のうち、評価の目的と適合するものはないと判断しております。

また、J-STAGE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0報でございました。

また、プロパモカルブ塩酸塩は米国及び欧州のリスク評価機関で評価されておりまして、JMPRによる評価も行われております。これらの評価書を確認した結果、ヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献は、欧州の評価書において2報引用されてございました。

評価目的との適合性等の観点から、STN Internationalにより選択した7報と海外評価書に引用された2報について、更に本部会で検討した結果、評価に使用する公表文献はないと判断しております。

こちらは、まず机上配布資料4でございしますが、第二段階の適合性評価（全文による適合性評価）の結果、適合なしと分類した文献のリストでございします。1はアリスタライフサイエンス株式会社が提出した資料で、7報ございします。次のページ、2はバイエルクロップサイエンス株式会社が行った結果で、こちらは11報ございします。

こちらを適合性なしと判断したことにつきまして、問題ないか御確認いただければと存じます。

続きまして資料7-2、公表文献リスト（プロパモカルブ塩酸塩（疫学以外））でございしますが、先ほど全文の適合性評価で適合性ありと判断いたしましたSTN Internationalからの7報と欧州の評価書2報、合計9報をこちらの表に取りまとめてございします。

最終的にその内容に関して確認しまして、事務局としては、評価書案に記載する必要はないと判断しております。こちらにつきましても御確認いただければと思います。

評価書案に戻りまして、17ページ、Ⅲ．農薬使用者暴露許容量でございします。

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見られなかったこと及び農薬としての使用方法から、プロパモカルブ塩酸塩の農薬使用者暴露許容量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の結果に基づき設定することが妥当と考えられました。

対象となる試験は、表9にまとめてございします。

各試験で得られたプロパモカルブ塩酸塩の無毒性量又は最小毒性値のうち最小値は、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験③の雌における飼料効率低下及び体重増加抑制に基づく無毒性量16 mg/kg体重/日でございしました。一方、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の雌雄において無毒性量が得られておらず、最小毒性量は上皮空胞化（雄は十二指腸腺、雌は胃幽門腺）に基づく雄39 mg/kg体重/日及び雌42 mg/kg体重/日でございしました。

また、最小の無毒性量又は最小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、尿及び糞中排泄試験の10 mg/kg体重投与群の92.6～97.7 %又は100 mg/kg体重投与群の87.7～93.2 %でございまして、経口吸収率は80 %を超えておりますので、AOEL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しております。

また、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験③における無毒性量16 mg/kg体重/日を根拠に安全係数100で除した場合、0.16 mg/kg体重/日が算出されます。一方、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の最小毒性量39 mg/kg体重/日を根拠に、最小毒性量で認められた所見（上皮空胞化）の程度及び発生頻度から追加の安全係数を3と設定し、安全係数300で除した場合、0.13 mg/kg体重/日となり、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験③を根拠とした0.16 mg/kg体重/日より低い値となることから、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験をAOELの算出に用い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が、今、申し上げたとおり、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験で無毒性量が得られておりませんが、最小毒性量で認められた上皮空胞化（雄の十二指腸腺、雌の胃幽門腺）の程度及び発生頻度から追加の安全係数を3と設定し、安全係数300で除した値をAOELの設定根拠とすることを御提案しております。下の表に胃幽門腺と十二指腸腺の上皮空胞化の程度と発生頻度を示しておりますので、委員の先生方の御意見を頂けると幸いです。

また、こちらは参考としてお伝えいたしますが、農薬使用者への影響評価ガイダンスにおきましては、④安全係数の（ウ）で「最小毒性量を根拠にAOELを設定する場合、原則として追加の安全係数を10とする。ただし、最小毒性量が他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」としてありますが、こちらはあくまでガイダンスでございまして、事務局としては、こういった追加の安全係数につきましては個別の試験データを御確認いただいて、エキスパートジャッジによって設定していただきたいと考えております。よろしくお願いいたします。

こちらにつきまして、委員の先生方からの御意見でございます。

●●●より「最小毒性量の所見が軽度であること、その他の試験の無毒性量を考慮し、安全係数を3とする案に同意いたします」、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●より「追加の安全係数は3で問題ない」との御意見を賜っております。

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最小毒性量39 mg/kg体重/日を、安全係数300で除した0.13 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。

なお、参考としまして、EFSAではAOELは0.29 mg/kg体重/日と設定されております。こちらはラットの1年間の反復経口投与毒性試験の無毒性量を安全係数100で除しております。

続きまして23ページ、IV. 急性農薬使用者暴露許容量でございます。

プロパモカルブ塩酸塩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、ラットを用いた急性神経毒性試験①の無毒性量20 mg/kg体重でございまして、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は行わず、安全係数100で除した0.20 mg/kg体重を急性農薬使用者暴露許容量と設定することを御提案しております。

また、E F S Aによる評価は2006年でございまして、当時はA A O E Lの評価は行っておりませんでしたので、未評価となっております。

続きまして25ページ、V. 暴露量の推計でございます。

経皮吸収試験ですけれども、アリスタライフサイエンスから*in vitro*経皮吸収試験、バイエルクロップサイエンスからも*in vitro*経皮吸収試験が提出されてございます。

まず、アリスタライフサイエンスの*in vitro*経皮吸収試験でございます。

こちらも四角囲みを設けて、委員の先生方にお伺いしたい点を整理しております。27ページでございます。

206倍希釈液の4例のデータがございまして、平均回収率が95%未満でございまして、この場合、使用者影響評価ガイダンスに基づき、低回収の試料の未回収部分が吸収されたか、吸収されなかったかという判断が必要となっております。

四角囲みの中の表にその4例のデータをお示ししておりまして、適切な回収率が得られた試料は黄色マーカーを付しておりますH12で、総回収率は95.216 %でございます。

上記のデータから、回収率が95%未満の試料、セルH15、H16、H17につきまして、回収率が95%以上のセルH12と比較して、回収できなかった被験物質が吸収されたか否かの判断は、事務局といたしましては難しいと考えました。このような場合、次のページでございまして、農薬使用者への影響評価ガイダンスに従い「適切な回収率が得られた試料のみ」を用いた経皮吸収率を推定することになりますが、適切な回収率が得られた試料はセルH12の1例のみと少ないため、適切な回収率が得られた試料のみを用いて経皮吸収率を推定することはできないと考えました。ガイダンスでは、少なくとも4例必要とされております。このため、95%未満の回収率である試料につきまして、回収できなかった被験物質は吸収されたものと安全側に立って判断して経皮吸収率を推定することを御提案しております。

このような取扱いは、第18回の部会で御審議いただいたプロスルホカルブの経皮吸収試験において御了承いただいているところでございますが、今回も同様の取扱いとしてよろしいか御意見をお伺いしたいと思います。

以下は農薬使用者影響評価ガイダンスで示されているものでございまして、「平均回収率が95%未満でかつ一部の試料の回収率が95%未満の場合は、適切な回収率が得られた試料と回収率が低かった試料の試験結果を比較し、回収できなかった被験物質が吸収されたか否かを検証する。その検証の結果、A) 回収できなかった被験物質が吸収されたと判断する場合には、未回収分を補正する。B) 回収できなかった被験物質が吸収されなかったと判断した場合には、吸収率の再計算は行わない。C) 回収できなかった被験物質が吸収されたか否か判断できない場合には、適切な回収率が得られたサンプルのみを用いて経皮吸収率を推定する」とされています。

また、OECDガイダンスでも指針が示されております。

回収率が95%未満であっても、未回収物質が吸収されなかったか、吸収される可能性が非常に低いことを示す十分な説明がある場合は、未回収物質を含める必要がないと考えられる。具体的には、例えば吸収されたマトリックス中の量が、低回収率と適切な回収率の試料間で同様であり、かつ非吸収マトリックスの量が、低回収率群の方がより低い場合、未回収部分は非吸収物質によるものであると合理的に推測できるといったガイダンスが示されております。

こちらにつきまして、事前に●●●、●●●、●●●より「事務局の提案で問題ない」との御意見を賜っております。

29ページの「以上から、」のところでございますが、アリスタライフサイエンスから提出されている経皮吸収率に関しまして、本試験に用いたプロパモカルブ塩酸塩液剤の経皮吸収率は1.3%、206倍希釈液の経皮吸収率は17%と推定しました。また、試験に用いた製剤は、成分に有機溶媒を含んでいないため、液体製剤（水ベース）と判断しております。

続きまして、29ページの（イ）はバイエルクロップサイエンスから提出されている *in vitro* 経皮吸収試験でございます。

こちらに関しましても【事務局より】の四角囲みを用意させていただいておりますので、32ページを御覧ください。

1200倍希釈液の試験が実施されております。18例のデータが取られておりますが、こちらも18例の平均回収率が95%未満ということで、先ほどの事例と同じような評価が必要となっております。

適切な回収率が得られた試料には黄色マーカーを付けておりまして、H25、H28、H32、H35、H42が適切な回収率が得られた試料、それ以外は95%未満、回収率が低い試料となっております。

回収率が95%未満の13試料につきまして、回収率が95%以上の5試料と試験結果を比較した結果、回収できなかった被験物質が吸収されたか否かは判断が難しいと考えました。したがって、農薬使用者への影響評価ガイダンスに従い、「適切な回収率が得られた試料のみ」を用いて経皮吸収率を推定いたしました。この場合の計算シートを用いて算出される経皮吸収率は11%でございました。

このような取り扱いで問題ないか、委員の御意見を頂けますと幸いです。

なお、試算といたしまして、18試料全てを用いて回収できなかった被験物質が吸収されたと仮定した場合、こちらは最も安全側に立った推定でございますが、計算シートを用いて算出される経皮吸収率は14%でございました。また、先ほどのデータの中で特に回収率が低いH34（総回収率68.31%）のセルを除いて17試料で同様に計算シートを用いて算出される経皮吸収率は、11%でございました。

こういった状況に関しまして、事前に●●●、●●●、●●●より「事務局の提案で問題ない」との御意

見を頂いております。

以上の結果から、バイエルクロップサイエンスから提出されている試験に関しまして、本試験に用いたプロパモカルブ塩酸塩液剤の経皮吸収率は2.2%、206倍希釈液の経皮吸収率は5.3%、1200倍希釈液の経皮吸収率は11%と推定しております。

また、試験に用いた製剤は、成分に有機溶媒を含有しないため、液体製剤（水ベース）と判断しております。

続きまして、（ウ）暴露評価に用いる経皮吸収率でございます。

①ターフシャワー、こちらはアリスタライフサイエンスの製剤でございますが、申請されたターフシャワーは一つ目の経皮吸収試験に用いた製剤と組成が同じであることから、プロパモカルブ塩酸塩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、表13のとおり適用したいと考えております。

一方で、②プレビクールN液剤でございます。申請されたプレビクールN液剤は、経皮吸収試験②に用いた製剤と組成が同じであることから、プロパモカルブ塩酸塩と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、表14のとおり適用したいと考えております。

御確認いただければと思います。

続きまして、3. 暴露量の推計でございます。

申請された製剤につきまして、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、資料7の別添2にお示ししております。

資料7の別添2でございます。

こちらは先ほどの経皮吸収試験の経皮吸収率等を用いまして計算しており、%AOEL、%AAOELを御確認いただきますと、いずれの製剤につきましても100%を下回る結果となっております。御確認いただければと思います。

評価書案に戻りまして、VI. リスク評価結果でございます。

「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」ということでございます。

プロパモカルブ塩酸塩の説明は以上となります。

○●●● ありがとうございます。

事務局からの四角囲みでいくと、最初は毒性の試験で、AOELを決めるに当たってイヌの1年間反復経口投与毒性試験で無毒性量が得られなかったことに対して、安全係数をどうするかという話です。

これは食品安全委員会でも、ADIを設定するときにはやはり同じぐらい、3で話をしていましたよね。同じように3を使って、結局マウスの18か月の発がん性試験で0.12 mg/kg体重/日と決めているということで、当部会でも、こちらを決めたとしてもほとんど同じぐらいの値が出ているということで、委員の先生方も3で問題ないのではないかとということです。

この点について御意見、御質問ございますでしょうか。よろしいですか。

特にないようですので、AOELについてはこの安全係数ということで進みたいと思います。

2点目が、経皮の吸収試験の方ですね。

最初の会社のものの方が回収率が低くて、適切な回収率があるものだけを採用すると一例しかなくなるということで、安全側に立って吸収されたという仮定でやりましょうというのが事務局の御提案です。

これでやったときには206倍希釈液で17 %という値が出るわけですがけれども、この処理に関して御意見、御質問ございますでしょうか。よろしいですか。

特にないようですので、事前の説明でも先生方からは特に問題ないということでしたので、これでいきたいと思います。

三つ目がもう一つの会社の方で、1200倍希釈液で18例もやって、これも適切な回収率を得られなかったものがあつたけれども、さすがに18例あつたので適切な試料が5例あつて、これを使うということで、事前に3人の先生からは問題ないだろうということで御意見があつたんですけれども、その先生方でも、あるいは別の先生でも、何か御意見、御質問ございますでしょうか。よろしいですか。

では、こちら事務局の処理で問題ないということですので、そのまま進めさせていただきたいと思います。

これは再評価剤ですので文献がありますが、先ほどの御説明では、途中までは上がってきたけれども、きちんと読んでみるとこの評価書への適合性はなしという判断になりました。

この文献について「いや、これは適合じゃないのか」といった御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

特にないようでしたら、この再評価案ということで事務局にお願いしたいと思います。

その過程で微修正等ございましたら、私に御一任いただけますでしょうか。

(異議なし)

○●●● ありがとうございます。

それでは、手続を進めていただきたいと思います。

○農薬対策室長 プロパモカルブ塩酸塩について、ただいま御審議いただきまして、ありがとうございました。

本件の農薬使用者への影響評価の結果はパブリックコメントにかけまして、その結果につきましては当部会に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、次はD-Dですが、その前に休憩させていただきたいと思います。3時10分からジクロロプロペンの審議を始めたいと思います。

15時04分 休憩

15時10分 再開

○●●● 議事を再開したいと思います。

皆さんカメラをオンにしていいただければと思います。

議題（2）再評価に係る1, 3-ジクロロプロペン（別名D-D）の審議に入ります。

前回からの継続として、公表文献の取扱いについて御審議いただき、その後に毒性指標についての審議となります。

まず、事務局より資料8-1、8-2の説明をお願いします。

○農薬審査官 農薬対策室の●●●です。

資料8-1に従いまして御説明いたします。

前回、第19回におきまして公表文献リスト（疫学）まで御議論いただきました。その結果、疫学のうち腎機能影響の論文につきまして、●●●から「軽度の腎機能障害を示唆する報告も存在したことを記載した上で、動物試験の結果と併せて考察し、コレコレの値の下では文献中の気中濃度、暴露濃度での腎障害があったとしても予防が可能であるといった方向で評価書を記載してはどうか」という御意見がありまして、再審議となりました。

資料8-1、5ページの四角囲みに従って御説明いたします。

前回部会の議論を受けまして、腎機能影響の4論文について再整理いたしました。評価に採用するかどうかの可否、そして採用した文献の評価書への取りまとめ内容について御議論を頂ければ幸いです。

前回からの修正箇所につきましては、本評価書案及び資料8-2、公表文献リスト（疫学）に青字で記載しております。

資料8-2の投影をお願いいたします。

腎影響に関する疫学論文4報を全て評価に使用するデータとする案といたしました。

No. 1201、1202、1185及び1203が腎影響に関する論文です。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ておりますが、今回、No. 1185及び1203を評価に使用するデータに変更いたしました。

四つの論文の概要を御紹介しますと、まず、No. 1201及び1202でございます。こちらは前回、御議論いただきましたが、米国カリフォルニア州の散布作業員における1, 3-ジクロロプロペンの職業上の空気暴露と尿中に検出される代謝物(3CNAC)との関連性、及び腎尿細管酵素や腎機能たんぱく質の排泄との関連性を調査した研究で、1, 3-ジクロロプロペンの大気中暴露量として700 mg・min/m³を境といたしまして、それを超える場合を高値群、超えない場合を低値群として、腎酵素の排泄値との関連性を解析した結果、2群間で有意な差があったことが報告された研究です。

本研究につきましては、サンプルサイズは小さいのですが、各作業員の暴露時間、暴露間隔、気中濃度が設定されております。

続きましてNo. 1185及び1203、いずれもオランダで実施された試験です。

No. 1185は、オランダの花弁球根栽培地域の1, 3-ジクロロプロペン散布作業員の腎機能パラメータとの関連性を検討した研究ですが、対照群として非暴露群の設定がなく、農作業シーズンの前と後とを比較いたしまして糸球体機能及び近位尿細管機能のパラメータに有意な差があったことが報告されております。

本研究につきましては、作業員の気中暴露濃度が示されていないなど暴露量の推定について不確実性があり、その旨、評価書本文にも記載いたしました。

No. 1203は、同じくオランダのジャガイモ栽培地域における1, 3-ジクロロプロペン散布作業員の暴露量と腎機能パラメータとの関連を調べた研究で、対照群として非暴露群を設定して比較を行った結果、腎機能パラメータは暴露群と対照群とを比較して統計的に有意な差は認められなかったという結果でした。本試験では1, 3-ジクロロプロペンへの暴露量は、くん蒸日に各作業員についてバイオモニタリングによって測定され、気中暴露濃度が計算されております。

資料8-1に戻っていただきまして、評価書案では、6ページ以降に腎影響に関する四つの論文の概要を記載し、それらを総合考察いたしました。総合考察に当たりまして、疫学調査における大気中暴露量と動物試験の無毒性量との比較も行い、その結論も併せて評価書本文中に記載しております。

比較に当たりましては、単位を揃えるために、暴露濃度に暴露時間を掛けた値としてお示ししております。

まず、米国の疫学研究であるNo. 1201及び1202ですが、先ほど御説明しましたように700 mg・min/m³で有意な影響ありとされております。

続きましてオランダの疫学試験、No. 1203は影響がなかったとされた論文ですが、1296 mg・min/m³でございました。

米国、オランダの疫学試験におきましては、同程度の暴露量で有意な影響あり、なしの両方の結果が報告されております。

一方、動物試験の最小無毒性濃度であるマウスの90日間反復吸入毒性、こちらは後ほど述べますが、AO

ECの根拠として御提案する試験です。そのNOECをヒト疫学試験と比較のために暴露時間を掛けて無毒性量に換算し、種差による不確実係数も考慮した値に算出しますと163 mg・min/m³でした。

これらを比較した結果、疫学試験で認められた影響は、動物試験の最小無毒性濃度から種差による不確実係数も考慮して算出した暴露量よりも高い暴露量で認められていることを確認いたしました。

以上を含めました本剤の腎影響につきましては、6ページ以降に各疫学論文の概要を記載した後、総合考察を記載しております。各疫学論文の概要についての説明は省略させていただきます。

総合考察については、7ページの青字の最後のパラを御参照いただければ幸いです。

「米国及びオランダで1980年代後半から2000年にかけて行われた1, 3-ジクロロプロペン暴露と腎機能パラメータへの影響を調査した複数の研究において、大気中からの暴露量がバイオモニタリング結果より推定され、軽度の腎障害との関連が認められた報告があるが、同程度の暴露量で有意な影響があったという報告となかったとする報告があり、この暴露濃度域での関連の一致性が十分ではなく、明確な用量反応関係を示す証拠は不十分であること、また、職域での疫学調査における暴露濃度は実験動物を用いたGLP試験の無影響濃度から不確実係数で除した評価値より十分に高い濃度であることから、実験動物から求めた評価値をもとに農薬使用者暴露許容濃度(AOEC)を設定することにより、ヒトにおける軽度の腎毒性が1, 3-ジクロロプロペンにあったとしてもこのAOECにより予防可能であると判断した。」という記載とさせていただきます。

この記載ぶりでよいか御議論を頂ければ幸いです。

併せて前回、御意見を頂いた点ですが、5ページの四角囲みの一番下でございます。

中毒事例報告につきまして、原体中不純物、具体的には1, 2-ジクロロプロパンを含有しているかどうか御質問がありましたけれども、こちらは当時の市販品での確認が困難であるため、資料8-2の公表文献リスト(疫学)の該当論文であるNo. 1199の備考欄に、製剤の詳細については不明である旨、青字で追記させていただきます。

こちらも併せて御確認いただければ幸いです。

公表文献については以上でございます。

○●●● ありがとうございました。

前回からの宿題になっていたんですけども、公表文献、腎機能の評価について、米国とオランダでコンフリクティングなデータがあって、実際の動物の最小無毒性量とこれらの文献のモニタリングによる暴露量、その辺りの比較も出して総合考察されたということですけども、●●●、いかがでしょうか。

○●●● 私が申し上げた意見が十分に反映されていて、特に意見はございません。よろしいかと思います。

ちょっと細かいことですけども、資料8-2、公表文献リストのNo. 1202と1201ですか、「備考」欄の

比較対照群が設定されていないという記載と、「分類の判断理由」欄に、非暴露群の設定がないけれども比較がされているみたいな記述があるので、「備考」欄に「非暴露群としての」といった言葉を補っておいただくと両方が整合するのかなと思いましたので、もし私の見間違いでなければ一言加えていただいてもいいかなということで、非常にマイナーな意見です。

○●●● 1201ですか。

○●●● 1202とか。右から4番目の「備考」欄に、例えば1202だと一番下に「調査対照数が少なく（n＝16）、比較対照群が設定されていない」とありますけれども、右側は「対照群として非暴露群の設定がなく、」という形になっていますよね。その上の1201も同じですけども、右側のカラムでは比較されているみたいな記載になっているので。左側の「比較対照群が設定されていない」というのは、非暴露群としての比較対照群がない、そういう意味だと思いますので。それだけです。

○●●● なるほど。高い低いで比べただけでゼロの人たちがいないよという話なんだけれども、そこをパッと見たときにもう少し見やすく書けないかということですね。

○●●● おっしゃるとおりです。

○●●● これはマイナーな話ということで、修文してよろしいかと思います。

私は、これは非常に慎重に書かれていると思いました。あってもマイナーだし、ポジティブなものとかネガティブなものとか両方述べられていますし。それと、実際にこれで問題になるのは毒性との指標なので、動物実験等に立ち返ってどうなのかが述べられていて、よろしいのではないかなと思うんですけども。

ただ、このマウスの反復吸入毒性で得られた指標を考えると、アメリカやオランダの作業者はかなりの量の暴露をしているような気がするんですけども、どうなんでしょうか。外国ではこれぐらいの量でいいことになっているのかしら。

○農薬審査官 オランダ、米国ともに、論文から読みますと許容濃度が設定されている状況でございまして、それは今回、日本でこれから設定しようとするものよりも若干高めかなと思います。

やはりそれは各国において使用方法等が異なりますので、その地域に合わせて設定されているのではないかと考えております。

○●●● ただ、これはとんでもないスケールで変わっているということではないんですよ。

○農薬審査官 はい。今回お示ししましたように、レベルとしては、1桁以上違うといったように非常に大きく違うものではないことは確かです。

○●●● 分かりました。

ともかく日本の使用基準に従えば、論文の状況より暴露量が少なくなることは十分考えられるので、リスクはより小さくなるということにはなりますよね。

○農薬審査官 おっしゃるとおりだと思います。

○●●● ありがとうございます。

では、文献の方はこれで。ほかに御意見ございますか。

○●●● ●●●です。今回から参加させていただくことになりました。よろしくお願いいたします。

○●●● よろしく願います。

○●●● 先ほど議論にありました資料8-2の公表文献リストのオランダの結果に関しまして、例えば文献番号1185に関しましては、前と後を比較して有意に差があったことが報告されているですとか、その下の1203に関しては異常は見られなかったということがかなりクリアに書かれている一方で、その下の米国カリフォルニアですとかノースカロライナの研究では、関連があったかどうかどこに記載されているのでしょうか。今さらに申し訳ないんですけども、関連がなかったという理解でよろしいのでしょうか。「分類の判断理由」を見ましても、差があったのか、関連があったのかなかったのかが文章から読み取るのが非常に難しいなと思いましたので、オランダと同じようなトーンを書き方をされるとよろしいのかなと思います。

○農薬審査官 先生御指摘の論文は、腎機能影響、次は神経発達症に関する論文なんですが、資料8-2では、論文の概要を備考欄に書かせていただいて、評価に採用するかしないかの判断理由を四つのポイントでまとめさせていただいています。文献の内容につきましては資料8-1の本文の方、④神経発達症との関連で詳細を記載させていただいておりまして、御指摘のとおり、関連性は認められなかったという結果となっております。

○●●● 分かりました。

それでは、資料8-2に関しては特にここまで報告があったとかなかったとか、関連があったとかなかったというところまでは書く必要がない項目という理解でよろしかったでしょうか。

○農薬審査官 資料8-2につきましては論文の信頼性を主に記載しておりまして、研究の結果がポジティブかネガティブかというよりは、評価に採用して本文に書くべきかどうかを判断するための資料となっております。

○●●● では、逆にオランダのところが結果まで書かれているということですね。

○農薬審査官 はい。

○●●● 分かりました。ありがとうございます。

○●●● そうですね、表だけを見ずに、評価の本文を見れば「影響はなかった」と書いてあって、その文献の質をこちらの表で評価されていると見ていただければいいかということで。よろしいですか。

ほかにございますか。

特にないようですので、もう一つのパート、毒性指標の話ですね。事務局から願います。

○農薬審査官 農薬対策室の●●●でございます。

ただいま資料を共有いたします。画面に資料8－3が開いておりますでしょうか。

1，3－ジクロロプロペン（別名D－D）の毒性指標について御審議をお願いいたします。

本剤の経緯でございますけれども、令和4年12月に農業資材審議会への諮問が行われて、第17回農薬使用者安全評価部会から継続して御審議いただいております、今回、4回目の審議となります。

3ページには本剤の概要などをお示ししております、4ページから物理的・化学的性状、6ページに申請に係る情報等を記載しております。

今回、適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法を資料8－4としてお配りしております。御参照ください。

7ページから、安全性に係る試験の概要をお示ししております。

1，3－ジクロロプロペンは、令和6年3月7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。

7ページから、代謝試験の吸収率等をお示しております。

13ページを御覧ください。

2. 毒性試験の結果概要をお示しております。

各種毒性試験の結果については、食品安全委員会の評価書のⅡ、安全性に係る試験の概要を参照しております。

資料14ページに食品安全委員会の評価書の掲載ページをお示しておりますので、適宜御活用ください。

14ページから、公表文献における研究結果についてお示ししております。

17ページまでは、前回までに御審議済みのことを掲載しております。

続きまして18ページ、【事務局より】ということでボックスを設けております。

疫学以外の文献1報の記載ぶりについて、簡易な記載としてはどうかということで案をお示しておりますけれども、こちら委員から御意見を頂いておりますので、紹介いたします。

●●●より「「ヒト以外における知見」と「ヒトにおける知見」については、いずれも公表文献についてのセクションですので、3. の下位にぶら下げるべきものと思います。また、「2. 安全性に係る試験の概要」では公表文献の記載がないため、「ヒト以外における知見」について疫学論文と同様に概要を記載すべきと考えます」と御意見を頂いております。

この御意見を受けまして、項目を整理するとともに、疫学以外の文献1報について、食品安全委員会の評価を基に概要を記載しております。

18ページの3. 1、ヒト以外における知見ということで、疫学以外の文献1報の概要をお示しております。

19ページに移りまして、ヒトにおける知見、疫学研究の部分につきましては、先ほど御議論いただきました内容を次回までに反映して、こちらに挿入したいと思います。

次に20ページ、農薬使用者暴露許容濃度についてお示ししております。

本剤につきましては、反復吸入毒性試験等で吸入経路特異的な毒性が認められており、また、農薬としての使用方法及び揮発性が高いという物理的・化学的特性からも、施用時の農薬使用者の主たる暴露経路が吸入であると考えられますので、毒性指標値として農薬使用者暴露許容濃度（AOEC）を提案しております。

24ページに、AOECの設定に関連する吸入毒性影響等を表9としてお示ししております。

また、26ページに表10といたしまして、関連する経口投与毒性影響等についてお示ししております。

ページ戻りまして、21ページにAOECの案と、【事務局より】ということでボックスを設けております。事務局といたしましては、（1）から（4）の考え方で整理しております。

まず、表9におきまして、気中濃度の単位と換算方法についてでございます。

吸入暴露のNOAECにつきましては、体内暴露量と比較する際の計算のしやすさ等を考えまして、設定濃度のppmを基に mg/m^3 に換算しております。この換算の際の気温ですけれども、OECDテストガイドラインにおける動物の飼育温度は $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ でございますので、これを mg/m^3 に換算した際の値がより小さくなる、より安全側の値となるように、 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ を用いて計算しております。

（2）といたしまして、経口投与毒性試験についてでございます。

表10には、経口投与毒性試験のNOAELとともに気中濃度換算値についてもお示ししております。経口投与毒性試験を吸入試験と比較するために、投与量（ mg/kg 体重/日）を吸入暴露濃度に換算しております。換算方法は食品安全委員会の計算式を参考に、逆算するような形として、お示ししている式を基に計算しております。

この計算の際に用いました平均体重及び平均呼吸量は、EPAの実験動物の基礎データを用いておりまして、今回、机上配布資料5として参考にお配りしております。

なお、各投与経路における吸収率の差についてでございますけれども、吸入経路の吸収率は数値に不確定な要素があること、また、吸収率の差を考慮しない方が mg/m^3 に換算した際の値が小さくなり、より安全側の値となることから、吸収率を考慮せずに計算することといたしました。

経口投与試験の吸入暴露換算方法について、御確認いただけますと幸いです。

（3）といたしまして、ラット吸入毒性試験の無毒性濃度についてでございます。

ラットの発生毒性試験②につきまして、母動物のNOAECが得られておりません。より長期間実施された2年間反復吸入毒性／発がん性併合試験のNOAECである $90.7\text{ mg}/\text{m}^3$ をラット短期吸入試験のNOAECと考えました。

(4) でございますけれども、AOECの設定根拠のNOAECについてでございます。

吸入毒性試験における最小NOAECはマウスを用いた90日間反復吸入毒性試験の45.4 mg/m³であり、経口投与試験における最小NOAECであるラットの2年間反復経口投与／発がん性併合試験②の13.4 mg/m³の方がより小さな値となります。経口投与におけるNOAECと吸入暴露におけるNOAECが著しく異なるものではないことを確認するためには、経口毒性試験の結果も有益とは考えますけれども、経口投与量を吸入暴露濃度に換算している不確かさを伴う値であり、AOECの設定根拠としては吸入毒性試験のNOAECを選択すべきと考えました。

以上のような考え方から、21ページにAOECの案としてお示ししておりますけれども、マウスを用いた90日間反復吸入毒性試験の無毒性濃度45.4 mg/m³を根拠といたしまして、こちらは試験の暴露時間が1日6時間、週5日であること及び農薬使用者の作業時間は1日8時間、週5日と仮定することが妥当であると考えられることから、8分の6を乗じまして、安全係数100で除した0.34 mg/m³を農薬使用者暴露許容濃度として御提案しております。

こちらにつきまして、委員から御意見を頂いております。

まず、●●●より「本剤については吸入暴露試験のNOAECを用いることが妥当と判断されたが、今後の他剤の評価において吸入暴露試験のNOAECと経口投与毒性試験の結果が大きく乖離する事例も考えられるため、その際は改めて再検討すべきと考えます」と御意見を頂いております。

また、●●●より「(2) 経口投与毒性試験の気中濃度換算について」ですが、【式】の中で24h/6hとあるのは、人での作業のAOECへの換算という観点では、8時間暴露であることから24h/8hとすべきではないでしょうか。その際、こうすると濃度が更に低くなるので、吸収率の差の1.5を乗じるということでも良いと思います」と御意見を頂いております。

●●●の御意見を踏まえまして、21ページの本文中に文言を追記しております。

21ページに戻りますけれども、ラットの短期毒性試験の無毒性濃度13.4 mg/m³について述べている文章ですけれども、上から4行目に「大きく乖離しておらず、」という文言を追記しております。13.4 mg/m³について「これは吸入毒性試験の最小無毒性濃度45.4 mg/m³よりも小さい値であるが、大きく乖離しておらず、換算による不確かさが伴うこと、また、本剤の使用方法及び物理的・化学的性質から、農薬使用者の暴露は吸入経路が主であると考えられることから、吸入毒性試験の最小無毒性濃度45.4 mg/m³をAOECの根拠とすることが妥当であると判断した」という文章になります。

こちらについて御確認いただければと思います。

23ページに戻ります。

この追記に加えまして、今後も同様の土壌くん蒸剤のような、同様の評価が必要となる場合が想定されま

すので、御指摘どおり、利用可能な毒性試験の内容に沿って剤ごとに、改めてその時々で評価していくこと
としたいと考えております。

また、●●●の御意見に関しては、事務局の考え方を述べます。

ここでは動物試験における経口投与毒性試験におけるNOAELを、吸入毒性試験におけるNOAECと
比較することが目的であると判断しましたので、NOAELをNOAECに換算する際には、反復吸入毒性
試験で一般に用いられる1日6時間、週5日で暴露したときのNOAECに換算することが適切であると考
えました。このため、換算式の中で24h/6hと7日/5日を掛けることとしております。一方、ヒトでの作
業を想定した許容濃度であるAOECを設定する際には、農薬使用者の作業時間は安全側に立って1日8時
間、週5日と仮定することが適切であると考えましたので、6h/8hを乗じることとしております。

この考え方について、●●●より御了承のお返事を頂いております。

次に、28ページを御覧ください。

AAOECについてお示ししております。

30ページに表11といたしまして、設定に関連する吸入毒性影響について取りまとめております。

また、32ページに表12といたしまして、AAOECの設定に関連する経口投与毒性影響等についてお示
しております。

こちらの暴露濃度ですとか気中濃度換算値につきましては、AOECと同じような考え方で計算しており
ます。

29ページに【事務局より】のボックスを設けております。

食品安全委員会では吸入暴露試験の試験条件等は単回投与による影響を把握するには適切ではないと判断
し、ARfDの設定根拠には経口投与試験の結果のみを用いております。

当部会では、本剤の使用方法及び物理的・化学的特性から、吸入経路特異的な毒性を考慮する必要があると
判断し、吸入試験の結果を取りまとめております。

表11には、事務局といたしまして急性で発生したと考えられる毒性影響が認められた試験のNOAEC等
をまとめております。

こちらについて、お気付きの点等ございましたら御意見を頂ければと思います。

各吸入毒性試験で得られた無毒性濃度のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性（吸入）試験
の母動物における体重減少に基づく無毒性濃度90.7 mg/m³でございます。

また、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響における無毒性量を吸入経路による無毒性濃度に
換算したものが表12でございますが、マウスの一般薬理試験における無毒性濃度換算値の107.3 mg/m³が最
小の無毒性濃度換算値と考えられました。

このマウスの一般薬理試験における無毒性濃度換算値でございますけれども、吸入毒性試験における最小の無毒性濃度90.7 mg/m³と同程度の値であること、及び本剤の使用方法及び物理的・化学的性質から、吸入毒性試験における最小無毒性濃度90.7 mg/m³をAAOECの根拠とすることが妥当であると判断いたしました。

28ページに戻りまして、AAOECの案をお示ししております。

設定根拠試験といたしましては、ラットの発生毒性試験①とウサギの発生毒性試験、この二つでございます。最小無毒性濃度の90.7 mg/m³を用いまして、0.68 mg/m³をAAOECの案としてお示ししております。

33ページ、それ以外の暴露量の推計等についてでございますけれども、今回、御審議いただいたAOEC、AAOECに基づいて、次回以降、暴露量の推計等に関する御審議を頂きたいと考えております。

現在申請者より提出されている圃場試験につきましては、参考に、机上配布資料7としてお配りしております。

机上配布資料7にお示ししている圃場試験の概要を簡単に御説明いたします。

まず、こちらは日本で実施された圃場試験でございます。日本で用いられている製剤を実際に圃場で使用して、その際に施用者の口元の気中濃度を測定するという試験でございます。薬剤処理ですとか整地、ガス抜きなどの作業の気中濃度を測定しております。

日本で実施した試験の二つ目といたしまして、同じような形で圃場で実施した試験がございます。

ただ、どちらも3例ということで、例数としてはちょっと少ないと考えております。

三つ目といたしましてアメリカで実施された試験がございます。こちらはアメリカで登録のある農薬をアメリカの機械を用いて、圃場で実際に土壌くん蒸するといった作業で、作業者の口元の気中濃度を測定しております。ただ、施用機器等が何種類か用いられておりますので、日本でも同程度の機能を持った機器を用いた試験のデータを用いるなど、ある程度、データの中でも使えるデータと使えないデータがあるのかと考えております。

四つ目といたしまして、こちらはメチルイソチオシアネートと1, 3-ジクロロプロペンの混合剤を用いた試験でございますが、日本で実施された試験が1例でございます。

日本で用いられた試験があるんですけれども、ちょっと例数が少ないので、アメリカで実施された試験についても利用可能と判断できれば、こちらも暴露の評価に用いることができればと考えております。

参考といたしまして、日本でよく用いられる機械の写真と、こちらは実際に灌注作業をしている姿になります。手押ししのものですね。こちらはモーターが付いている灌注機になります。また、よくある形態として、トラクターに灌注機を設置して牽引するようなものとなります。

アメリカですと、こちらのような形になってまいります。同じくトラクターで牽引するようなタイプの装置となります。規模は大きいですが、アメリカの農薬の製剤の使用方法など確認しましたところ、同

じように土壤中に農薬の製剤そのものを注入して、覆土、鎮圧するということで、使用方法としては日本と同じような使い方をしていることが確認できております。

こういったところで、まずは申請者から提出されている資料につきまして、いずれも局長通知に示したテストガイドラインに沿ったものではありませんけれども、必要な情報がおおむね得られていること、日米ともに使用方法が大きく変わらないことなどを考えまして、利用できる試験成績については評価に用いてはどうかと考えております。

申請者から提出されたこれら圃場試験成績を暴露評価に用いることについても、御意見を頂けますと幸いです。

1, 3-ジクロロプロペンの御説明は、以上となります。

○●●● ありがとうございます。

この剤は、食品安全委員会の食品に残るといった話とは全然発想が変わってきまして、結局、揮発しやすいので蒸気で吸入して毒になってしまうということで、食品安全委員会のADIと乖離するだろうということと、食品安全委員会のものは経口のデータもあるけれどもそれを蒸気として換算するとどうなるかといったことも含めて、AOECを出す過程に関していろいろと説明していただきました。

まず最初は、ヒト以外の知見、これは書き方の問題ですね。最初の括弧は。

○農薬審査官 そうですね、18ページになりますけれども、こちらにつきましては書きぶりとして、どこまで書いたらいいのかなということで、●●●から、この項目を整理しつつ、今回、食品安全委員会の評価結果を大分省略するような評価書となっておりますので、そこはやはり疫学以外の公表文献が1報あることを記載しておいた方がいいだろうということで、こちらに掲載しております。

○●●● これが直接何かに影響してくるというわけではないですね。

○農薬審査官 そうですね、評価結果には特に影響はせず、参考としてお示ししている形となります。

○●●● これを載せることに関しては、特に御異論ないですか。よろしいですか。

では、これはいいことにしまして、疫学はまた整理して出てくるということで。

次が、気中濃度の、まず単位と換算方法ですね。ppmをどう換算したかということですね。

○農薬審査官 ppmをmg/m³に換算する式ということでございます。

○●●● これに関しては、換算自体に関しては御意見なかったんですね。

換算に関しては、特にないですね。飼育している温度で換算したということなので、特に問題ないだろうと思います。

次が、経口投与と気中の換算ということで御説明があったわけですが、それからラットの吸入試験の無毒性濃度とAOECの設定根拠ということで、経口よりは吸入経路の方が主なのでということで、そ

らを選択したことに関して御意見があったわけですが、●●●、御指摘に応じて事務局で書き直されたわけですが、いかがでしょうか。

○●●● 追記していただいたのでよろしいかと思いますが、これを改めて見ると経口の13.4と吸入の45.4と、大きく乖離していないというのが、かえって目立ってしまったかなと思うところがございます。吸入の方、濃度でやるのは同意なんですけれども、どうでしょう、3倍まではいいと思いますが、大きく乖離していないという文脈で受け入れていただけるかどうか。

○●●● 経口は、安全寄りにして換算しているんですよね。吸入はその濃度で吸入しているわけで、だからつまり、ちょっと安全側に寄り過ぎるとそういうことは起こるかもしれないということですね。

安全側に立つことと、実際に吸入する——吸入が主なら、作業者に関しては経口の話は余り考えなくてもいいのではないかと私などは思ったりするわけですが、ただ、やはりデータとして出ているので、それをどうやって反映させようかという意味では、やはりやっておくことは必要かなと思いますし、ここに書いてあるように設定根拠とするよりは、経口で見られた毒性が同じぐらいの——この「同じぐらいのレベル」というのが、ある程度コンサバティブな評価をしていて数倍ぐらいになってしまうわけですね。確かに10のオーダーとか100のオーダーで変わっているわけではないけれどもということですね。

この辺をアクセプトするかどうかはなかなか、もう個人の主観になってしまうような気がするんですが、●●●、いかがですか。

○●●● 桁は違ってないので、大きな乖離ではないんですが、一般の方が見たときに、ちょっと違和感を感じるのかなと思います。

○●●● どのような書きぶりになったのですか。

○農薬審査官 この「大きく乖離しておらず、」を追加してみたんですが、「換算による不確かさが伴うこと」というワードを基本にして。

○●●● その「大きく乖離しておらず、」というのが、ちょっと。

○農薬審査官 そこまでは書かない方がよろしいですかね。

○●●● そうね、これを除けば。

○農薬審査官 承知しました。失礼いたしました。では、元の案で。

○●●● そうしましょう。そうすると主観的な判断は入らないので。ただし、やはり換算による不確かさが伴う、これは客観的に見ても正しいので、いいと思います。

それならよろしいですかね。——ありがとうございます。

ほかの先生方、ここに関して御意見ありますか。

○●●● 関連で、よろしいですか。

安全側に寄って考えていくというさっきのお話の中で、20℃換算か25℃換算かという話がありましたよね。実際にこれを施用するときの気温として、現場としては大体何℃ぐらいのときにこれを使うのかは結構大切な基礎情報です。例えば、実はくん蒸はもっと外気温が低いときにやるんだよという話だったら、あえて25℃にしないで20℃換算でやるという考え方もあったりするのかなと思いながら聞いていたんですけども。暖かいところでやるんだったら、逆に25℃で。その辺りは、現場としてはどうなのでしょう。

○農薬審査官 本剤の適用の範囲としては大変広いものとなっております、その作物によりけりということはあると思います。一般的には、やはり冬ですとか、作物の収穫後、次の作期までの間に使用するものと考えられますので、そういう意味では秋から春先にかけて使用があると思います。

ただ、一方で、例えばきゅうりとかトマトといったものを栽培している施設内で使用する場合は、冬には限らず夏場に使用することもあるようでして、本剤につきましても使用時のガス抜きまでの期間は地温によって、季節によって変わることを明記しておりまして、「夏などは、これぐらいの期間を置いてからガス抜き」といったことも記載しておりますので、冬だけに限らず、夏場に使う作物もあるようでございます。

○●●● 分かりました。ありがとうございます。

○●●● では、一概には決められないんですね。だけれども、その時ごとに、温度によって変えるわけにもいかないから。

○農薬審査官 そうですね。

○農薬対策室長 今、●●●から説明させていただいたとおりかなと思っております、日本は北から南まで非常に温度の変化に富む国土でございます。また、季節によっても、今、6月でもこれだけ気温が低いときもあれば高いときもあります。一月だけ見てもこれだけ温度変化がある。また、国土が南北に長いことを考えましても、ちょっと安全めの25℃で計算しておいた方がより無難なのではないかと考えております。

○●●● ということで、よろしいでしょうか。

ほかにありますか。よろしいですかね。

そうすると、次は作業時間の、●●●の御意見ですね。

これは換算についてさっき御説明があつて、御説明に対しては、「それでよろしいでしょう」というお話ですね。

●●●、これはよろしいですか。

○●●● 結構でございます。

○●●● ありがとうございます。

では、ここはそれだけですかね。

AOECの設定について、今のが事務局からこちらへの投げ掛けですけれども、それ以外に関して御意見、

御質問でございますでしょうか。よろしいですか。

では、AOEC——先ほどの文献のところにもちょっと出てきましたよね。

○農薬審査官 そうですね。

○●●● では、これでということで、一応先に進みます。

次は急性、AAOECの方ですね。こちらは食品安全委員会は全く関係ない話になってきます。1日の影響で出るようなものということで選んでいただいて、発生毒性試験でラット、ウサギとも同じような毒性濃度だったので、これから計算したということです。

さすがにガスだとAOECと余り変わらないんですよ。倍ぐらいですか。0.34が0.68ですから。

○農薬審査官 そうですね、倍ぐらい。投与開始2～3日後で体重減少が起きているようなデータがございましたので、これらをなかなか無視できないということで提案しております。

○●●● それで体重が減ってしまったので毒性影響ではないと言い切れないということで。だけれども、この剤の使い方は、何日かずっと続けてやるということですかね。

○農薬審査官 この剤としては、その期間に何回か使うといったことではなく、その圃場に1度使ったら基本的にはガス抜きのときまで放置するような形となりますので、何回か使うといった形ではありません。広い圃場をお持ちですと、何日間かに分けてちょっとずつ施用していくような形になるかとは思いますが。

○●●● そうすると、現実問題、暴露量を計算するときに両方で計算しますよね。ちょっと変わってくるのかな。

○農薬審査官 AAOECに関しては1日8時間ということで考えているのですが、暴露のときにAOECの方を、暴露する時間としてどのように捉えるかというところがございまして、今、我々が通常の農薬とAOELと比較する際は、30日間の平均として1日当たりの暴露量ということで考えてまいりますが、気中濃度ということで、それを1か月の暴露する日で割るとか、そういった考え方が可能なかどうかというところはございます。

現在の一番厳しい考え方ですと、AOECは1日8時間で週5日で1か月施用するという形になるのですが、ただ、通常の日本の農家さんが自分の圃場で1か月間ずっと施用するかというと、おそらくそのようなことにはならないだろうということもございまして。

○●●● そうすると、AAOECの方が意味が出てくることになるんですか。

○農薬審査官 そうですね、こちらの方がより、1日8時間で、どうしても作業をその日にやらなければならないということで朝から晩まで施用を実施すると仮定しますと、こういった8時間での暴露という作業があり得ると考えて、今回、設定しております。

○●●● ●●●です。お世話になります。

この土壌くん蒸剤は、おそらく一つの圃場で年1回しか散布することはないと思いますので、すごく広い圃場であればまたちょっと違うのかもしれませんが、毎回続けて、連続ですつと散布するようなものではなく、1回やったらもうそれでお終いだと思うんですね。埼玉県で言えばですけども、連続して何日間もするようなものではないと思っているので、この時間の換算がすごく、30日間連続ということは埼玉県においてはあり得ないと思っていて、そこら辺が過剰になるとちょっと心配だなと思っています。

○●●● ですね。

多分さっきの疫学論文でも、アメリカとかオランダとかあの辺は業者が出てきて毎日毎日やっているんだけれども、日本の現状を考えると、このAOECにどの程度意味があるのかなと。

○農薬審査官 事務局の今の考えとしては、農家さんが自分の農地に施用するのに1か月毎日のように作業することは正直ないだろうなと考えておりますので、ここの考え方はちょっと工夫しないと過剰な評価になってしまうのかなと考えているところです。

アメリカとか欧州ですと職業的に、専門の業者さんが土壌くん蒸剤を施用しているということですので、これでもいいのかなと——●●●、よろしくお願いいたします。

○●●● 私も実は●●●の関係のことでちょっと気になっていまして、伺おうと思っていたんです。

これは気体になるくん蒸剤なので、使い方もそうですし、暴露の仕方もほかの液剤とは違うと思うんですよね。それで、まず一つ伺いたいことは、海外でのAAOECでは、今、事務局からの御説明の内容は、基本的には液剤等と同じような考え方になると思うんですけども、そういう考え方はAAOELもAAOECも一緒なんではなかということですか。

なぜこういう質問をするかということ、私、工場などでの揮発性化学物質での暴露濃度の管理をするときにことが頭にあるからなんです。それは8時間暴露する許容濃度と、短時間暴露というショートタイム・エクスポージャー・リミットみたいな考え方がありまして、その場合は15分の最大濃度といった押さえ方をしたりするんですよね。あるいは5分程度とか。このくん蒸剤で、散布した後そのままそこにいなくて後で被覆しているものをパッと剥がしたりしてというときは、一時は暴露濃度が上がるかもしれないけれども、基本的にはそんなに何十分も何時間もやるわけではないとすると、8時間暴露を前提としてAAOECを設定するとすごく厳しくなるわけです。実はそういう8時間という暴露の仕方をするのではなかったら、例えば農家さんがやるときに1時間暴露だとか、もっと実態に即した中での暴露濃度という考え方もひょっとしたらあるかもしれないと思っていて、その辺りで海外の考え方を含めて伺えたらと思って質問しました。

○●●● そうでしょうね。職業として毎日毎日やっている人と、1回だけ、それも結構短時間で8時間も吸っていないよという人たちと一緒にできるのかという話ですね。

○農薬審査官　そうですね。海外の評価の状況を見ますと、通常の農薬でAOEL、量で計算する方ですと、1日当たりの最大の暴露量という考え方ですので、1日ということで考えます。このD-Dの評価を見ますと、やはり1日8時間で作業したときに最大で暴露すると考えて、作業時間としては、やはり8時間ということで気中濃度を計算しております。

ただ、短期間での暴露という、AOECと同じような考え方になりますけれども、アメリカですと、D-Dについても季節性のある使用で基本年に1回しか使わないもので、年がら年中何かの作物、あっちに撒いてこっちに撒いてというように何度も撒くような農薬ではないということで、期間としては結構短めの期間しか暴露しないだろうということで設定しております。

ただ、やはり彼らは職業的に暴露するということで、作業時間は8時間という形で計算しています。

AOELに関して言いますと、また違った計算で、どういった作物に何回使うのかといった形で計算しているかと思いますので。ただ、日本ですと、そこはちょっと、本当に高濃度で短時間だけさらされるということと、あとは農家さんが季節に1度だけ使うということを考慮しないと、やはりちょっと難しいのかなと。季節によって、ものによってはその日のうちにある程度作業をしなければということで、朝から晩までの作業になってしまう方もいらっしゃるだろうということで、一応最大でのAAOECとしては1日8時間の方がよいのかなと考えたところです。

1, 3-ジクロロプロペン基本的には覆土、鎮圧という作業になるので、土壌への灌注と一緒に覆土、鎮圧してしまうような機械を用いていますので、作業時間としてはそんなにずっと掛かるようなものではないと思いますけれども、被覆を要するような剤もございまして、そういった場合、灌注後に被覆するとなると多少時間が掛かっている方がいらっしゃるのかなという印象でございしますので、一応8時間と考えておいた方が安全側に立っているのかなと考えてはおります。

○●●● 土壌消毒の場合は通常、薬剤を散布しまして鎮圧なり被覆したら、もうその後は絶対に立ち入らないのが原則なんですね。なので、長くその場にとどまることはなく、しかもガス化してくるのは大体ちょっと後というか、撒いてからすぐ——埼玉では高温のときには余りやらないというものもあるんですけども、すぐガス化しないといった環境でやるのがほとんどです。ビニールも、自動のものでうその場で被覆してしまうものもあったり、遠くからかけて済むものもあるので、いろいろな場合があるので一概に全部安全というわけではないと思いますけれども、余り過剰な数字にならないようにだけは御配慮いただきたいかなというところがあります。現状もちょっと考えてもらってと思っております。

○●●● だから実際、このAOECよりもアキュートの方が当てはまって、時間もそんなに長くないという実態からすると、しかも、今のお話だと運用法で大分暴露は減りそうだということになると、どうなんでしょうねということで。

○●●● ●●●でございます。

今、●●●が言われた点も同じような意見ですし、もう一つ、先ほどの机上配布資料7の4ページに写真がございます。一つは、先ほどから皆様が言われていますとおり、アメリカをはじめ諸外国では業として防除されますので、1日8時間毎日、大型のもので広大な農地のくん蒸をするわけです。一方で、日本では一つの作期、割と長い作期があります。半年以上掛かって、トマトですとかきゅうりですとか作ってまいりまして、それが1年間終わったところで1回土壌中のものをきれいにしようという意味合いで、年に1回くん蒸する場合がほとんどかと思えます。いわゆる農閑期という意味で、冬場が多かろうというのはそういう意味ですが、農閑期が夏に来てしまうような作型の場合には、やはり6月、7月にやる場合も、稀にとはいえある状況です。

そういう中で、4ページの図にありますように、例えば1日8時間も掛かって処理しなければならない場合には、経営的にはおそらく右側にある乗用型の大型機械を使いまして、当然防護装備をした上で被覆作業も自動化する形で行っていると認識しております。一方、1日に8時間もやらないよ、そんなに広大なところで作業しないよという場合において、左上のような手押しの形の、割と暴露が大きくなるおそれのあるもので、しかも被覆、あるいはその後のガス抜きも個人が手で被覆したりするような、小型・小規模の方がこちらのタイプになろうかと思えます。

おそらくこれで実測値、データを持ってくるとなると、例えば「8時間しました」というのが試験のための試験としてやっていたのであれば、本当に手押しのもので8時間もやるんだろかという疑問がありますので、それはどういう機械を用いてどのような作業をしたかという中身と照らし合わせて、どのくらいの暴露があるのかを見なければいけないのかなとも感じております。

おそらく暴露のシナリオを作るに当たって、たしか農林水産省さんは日本においてどのくらいの規模の生産者さんが経営しているのかといったアンケートも取られていたと認識していますし、それに対して防除にどのくらいの時間を当てているか、何かそういう根拠になるような作業時間のデータがもしあるのであれば、そういうものを根拠にして設定してみるのはどうなんだろうかと思えます。その方が実際の現場に即しているのかなと感じております。

○●●● ありがとうございます。

そうすると、まずこのAAOECのところを済ませてしまいますけれども、一応急性毒性として体重減少を取っていますけれども、これをAAOECとして評価書に記載することに関しては、どうでしょうか。御異論のある方いらっしゃいますか。

これはよろしいですね。

今、●●●から圃場とか暴露の話が出てきましたけれども、今、出ているのはかなり古い日本での試験と、

それから10年ぐらいたったときのアメリカの試験、そこら辺でどうでしょうという感じですね。

今の御提案みたいなことを取り入れることは、可能なんでしょうか。

○農薬審査官 防除に使っている作業時間等はちょっと情報を探してみつつ、あとは日本で今、用いられている機器の性能等もあるかと思えますけれども、そういったところもちょうと確認して、もう少し細かいというか、実態に即した数字が何かしら出せないか検討してまいりたいと思います。

○●●● 何かね、閉鎖式のものでやったりするときは、もう暴露はないものとして我々も考えるようなところがありますし、これも機器によって全然違うとなれば。

●●●、今、皆さんほとんど自動で被覆するものを使っているんですか。

○●●● やはり農家さんによって違うのが現実で、大きい方は持っていますけれども、そうでない方は手押しであったりとか、そういうところがあります。

○農薬審査官 規模によっては手で、もう一人の作業者が被覆シートを広げてしまった方が早いところも。やはり規模が小さいと、そういった方もいらっしゃるかなと思いますので。

○農薬対策室長 いろいろ御議論いただきまして、ありがとうございます。

やはり安全は確保しながらも過剰にならないようにというのは、御指摘のとおりだと思っております。いろいろなケースがあるので、この場で今の御議論についての回答はなかなか難しい状況なので、今、●●●あるいは●●●からもいろいろと御指摘がございました。私どもの方でもちょっと情報を集めてみたいと思っていますので、改めていろいろ御相談させていただければと思っております。

よろしくお願いいたします。

○●●● そうですね、いずれにしろ今日終わるという話ではないので、 というか、むしろこの圃場の話などは御提案を頂きたかったということです、今ので大体よろしいですか。

○農薬審査官 そうですね。

○●●● それでは、一応こちらとしては、先ほどの毒性指標二つに関して、今までのデータからしてこれはこれでよろしかろうということで、先に進もうと思います。

あと暴露とか作業の条件からしてどのように推定するのが問題になってくるだろうと思いますけれども、そちらは次回になりますか、事務局で検討していただくことにしようと思います。

○農薬審査官 今のお話ですと、今回のAOECとAAOECの案は、これでよいということでもよろしいでしょうか。今、先生方のお話を伺っていたところでは、そもそもの毒性指標値が、6 h/8 hを掛けるとしておりますが、それが過剰ではないかと思うのです。反復のAOECを、人が8時間作業するという仮定で動物が6時間暴露していることに関して6 h/8 hを掛けています。でも、これを掛ける必要がないのではないかと思います。また、AAOECに関しましても、1日の作業時間が最大8時間であるということが

過剰ではないかということであれば、今の動物の試験の6時間暴露で立てられるAAOECで十分ではないかという議論もあり得るのではないかと思います。

机上配布資料6の海外の評価では、確かに業としてやっておりますので毎日8時間、1日最大でも8時間、両方とも8時間補正が米国では必要と判断されているのだと理解しておりますけれども、国内に関しましては、主に農業者が自己の圃場に対して1シーズン1回使用するというので、反復で毎日8時間使用するような環境にはない。1日最大使用するときでも、先ほどの●●●、●●●のお話ですと圃場の規模によってはトラクターを使ってやりますし、狭い圃場であれば手押しでやる。それで1日最大8時間も使用しないということであれば、AAOECの補正自体も、もしかしたら6h/8hを掛ける必要はないのではないかと思います。

そういったところに関しましては、農林水産省の方でもどれぐらい作業しているのかという時間は確認したいとは思いますが、現状、毒性参照値に対して6h/8hの補正を掛けているという点をもう一度ご議論いただく必要があるのではないかと、先生方の御意見を伺っていて思いました。

○●●● 分かりました。

そうですね、両方ともそうです。作業時間換算が6h/8h。AOECもそうですよね。

だからAOECの、反復ではないけれども、そうやること自体がもうほとんどないみたいになってしまっているから。でも、今までAOELなしで評価書をつくったことはないと思うので、やはり評価値は決めなければいけないわけですね。

○●●● なので、私も本当に8時間換算でやらなければいけないのか、そうではなくて4時間とか、場合によっては3時間、2時間みたいな暴露という前提でAOECを設定することも、実態と合わせてあってもいいのかなと思ったので、発言したわけです。

○●●● なるほど、そうですね。

○農薬審査官 ●●●、そのような場合ですと、今、動物試験は6時間暴露の吸入毒性試験を根拠としているわけですが、仮に調査の結果、農薬使用者が暴露しているのは1日当たり反復でも2～3時間、1日最大でも4時間ぐらいといったデータ若しくは調査結果が得られた場合には、逆に6時間から4時間に換算するといえますか、上方修正するような参照値を立てることは可能だということでしょうか。

○●●● そこはむしろ毒性の動物実験の御専門の先生方に伺いたいところで、動物実験の暴露時間より短くすることができるかは分かりませんが、6時間というのは、場合によってはそのままでもいいかなと思います。どうでしょうか、毒性の指標にもよるのか、何時間ぐらい連続して作業するのか、それが動物実験の何日分の暴露に相当するのかという。

○●●● 質問のお答えにはなっていないかもしれませんが、今、議論を聞いていて難しいなと思ったのは、

結局、動物実験をヒトの暴露に外挿するところだと思うんですね。

例えば食品安全委員会のADIの設定にしても、実際、動物実験は毎日高濃度で暴露させるわけですが、では、ヒトが毎日同じものをそれだけの量、連続して暴露するかというと、そうではないわけですね。ですので、ADIの設定というのはヒトの暴露の実態とは異なる仮定で設定されているわけです。

なので、今回の場合それをどうするか。恐らく、AAOECの設定のときに作業時間換算を入れたことによって、動物実験の暴露をヒトの暴露と同じにしようという流れになったと思うのです。そこを必ずしも一緒にする必要があるのかどうかというところから考える必要があるのではないかと思います。

AAOECは設定値として設定した上で、その後、作業の仕方や実際に使用している時間を考慮して安全性を考えるようなやり方が必要ではないかと考えます。

○●●● 今、●●●もおっしゃいましたが、やはり毒性試験というのは、高用量を投与したり高濃度で暴露することによって毒性指標を出さなければいけないんですよ。それなのでヒトの実態と合わせるような濃度域とかけ離れるのは当たり前で、もう目的が毒性を出すというところに軸足を置いている実験系なので、やはりそれにより、無毒性量は出ますけれども、やはり離れてしまうのが現実で、今さらながらですが、それを一緒にくたにして、労働条件と同様に係数を掛けて換算するというのは、そもそもちょっと無理があるのかなとお話を聞いていて感じる次第です。

○●●● さっきのAOECも、換算するという話にしたんだけど。

○農薬審査官 換算しないで、45.4をそのまま100分の1にした0.45という形になってくるのかなと思いますけれども。もう係数を掛けないで置いて、この毒性量を安全係数100で除した0.45辺りですかね、AOECですと。

○●●● ●●●、人の作業時間で換算してというお話があったんですけど、今のような話からすると、もう換算しなくていいのかなという意見もあるんでしょうけれども、どうでしょうか。

○●●● ありがとうございます。私の最初の発想は、労働基準法の下での工場などでの労働形態が頭の中にあるので、そうすると1日8時間、週40時間労働という、そこから出発しているんですよね。

だけれども、農業労働はそうではなくて、工場でそれを8時間製造している人は別だけれども、今の農薬散布の場合、現場では8時間それを同じように使い続けることは余りないという話ですよ。そうすると、必ずしも6時間でやったものを8時間換算する必然性はないのかなと思いますので、実態に即した形でいいと思います。

ただ、逆に6時間暴露して出てきた毒性と2時間暴露で同じ毒性が出るかどうかみたいな、時間を短くした方へ換算することが毒性学的にいいのかはよく分からないので、先ほど伺ったような形で、実際の暴露量としてどうかというところで評価していった方がいいのかなとも思いながら伺いました。

○●●● そうですね。ここで作業時間の換算はなしで、こちらは「この条件でやったときには、こうでした」という値にしますかね。

問題は、AAOECの方もやはり作業時間換算が出てくるんだけど、これもどうするかですね。

○農薬審査官 こちらもAOECと同様に考えて、6 h/8 hは掛けない数字としておいて、そして暴露との評価のときに考えるような形で。

○●●● ここで時間まで入れてしまうと労働の状況がここに入ってくるんだけど、そうではない、動物実験だけの純粋な数値としてこういうものがありますよということにしますか。

○農薬審査官 承知しました。

○●●● では、そういうことで、両方の指標とも作業時間換算は取って修正していただくことにしようと思います。それでよろしいでしょうか。

あと実際の作業だとか時間だとか使い方だとか、そういうものもまた調べていただいて、次回御提案という形になるかと思いますが、それでよろしいですかね。

○農薬審査官 度々すみません。毒性参照値は今回で決定したということでよろしいでしょうか。

○●●● これは数値が決まっていて、実験をこれ以上やらない限りは、6 h/8 h換算は、別の要素を入れてしまうことになるので。ここまでは今、持っているデータから出ますので、それでよろしいかと思います。

○農薬審査官 それでは、現在の評価書案には6 h/8 h換算値の値を載せておりますので、それを除いた数値を事務局で計算し直しますので、その値で御了承いただいたと理解してよろしいでしょうか。

○●●● そうですね。

作業時間換算を両方から除いた形で数値を計算していただくということで、よろしいですか。

(異議なし)

○●●● 特に御異論ないので、そこまでは決定としたいと思います。

そこから後は事務局の方で、よろしくお願いします。

○農薬審査官 ありがとうございました。

○●●● これはまた次回も引き続きとなりますので、その他に何かありましたか。

○農薬審査官 机上配布資料7のアメリカのデータを使用することについてですけれども、こちらについては、まずは日本のデータとアメリカのデータと両方を使っていくということで問題ないでしょうか。日本のデータだけだと、例数がちょっと少ないこともございますので。

○●●● 状況が違ふとすれば、これだけ大きいと、日本の手押しみたいなものでいちいち誰かが追い掛けていって被覆ということは、多分こちらではやっていないでしょうね。

○農薬審査官 そうですね、基本的には機械で同時に行ってしまうという。

○●●● そういった条件、そういうものだというので、あるデータならば使ってあげた方が。

○農薬審査官 似たような条件のものがあればということで取りあえず俎上に乗せて、使えるかどうかは今後、内容を精査して、御審議の際に、実際にどの数値を使えるかというところは改めて御審議いただいと
考えておりますけれども、まずはこれらの日米のデータ両方を使うということでよろしいでしょうか。

○●●● 特に御異論ありませんか。よろしいですか。

では、それも含めて検討ということにしましょう。

○農薬審査官 ありがとうございます。

○●●● では、このD-Dについてはまた継続審議といたします。

事務局も、それでよろしいですね。

○農薬対策室長 D-Dについて御議論いただきまして、ありがとうございます。

今、いろいろ御示唆も頂きましたので、私どもの方で情報収集もしながら、引き続き御相談させていただければと思います。よろしくお願いします。

○●●● それでは、議題（3）その他といたしまして、令和4年農林水産省告示第1650号の一部を改正する件で、そのパプコメについての御議論です。

資料9-1から4について、よろしくお願いします。

○農薬審査官 資料9-1から9-4に沿って御説明申し上げます。

資料9-1はジンプロピリダズ、資料9-2はフェリムゾン、資料9-3はプロスルホカルブ、資料9-4はペントキサゾンのパブリックコメントの結果を掲載してございます。

まず資料9-3のプロスルホカルブと資料9-4のペントキサゾンにつきましては、御意見は0件でございました。資料9-1のジンプロピリダズについては6件、資料9-2のフェリムゾンについては3件ございました。

ジンプロピリダズから御説明申し上げます。

御意見延べ総数といたしましては6件ございましたが、そのうち意見5と意見6は特定の法律に関して、食料供給困難事態対策法案関係へのコメントということで、直接的には今回パブリックコメントに付しました評価書案、若しくは告示改正案に関係のない御意見と判断いたしまして、「直接関係のない御意見でございました」というまとめ方で整理させていただきたいと考えております。

意見1から意見4でございますが、こちらは委員の先生方から、これまで頂いている御意見とはちょっと趣旨が違うのではないかと、直接的な意見ではないのではないかとといった御意見を頂いておりました。こちらにつきまして再度、事務局で確認、検討いたしまして、この文言上、明確にそのほかの案に対する意見

であることが分かる場合のみ、関係のない御意見として扱うということで、先ほどの意見5と意見6は間違いなくほかの法案に対する御意見、そういう視点で見ますと、御意見の1、2、3、4は、確実にこの告示改正案、若しくは評価書案に対する意見ではないとまでは言い切れないと考えましたので、やはりこのまま掲載させていただきつつ、それに対する回答といたしましては、右側の列に記載しておりますとおり、まずは農薬については農産物を国内で安定生産するために必要な資材である、重要と考えている旨を記載しつつ、使用に際して消費者、使用者、環境生物の安全の確保が最も重要であると申し上げた上で、農林水産省はじめ関係府省において安全と確認されたものに限り、農薬取締法により登録しており、その登録に当たってのプロセスにおいては、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審議を行い、登録後は都道府県等と連携して適正使用を指導している、また、今回の個別剤でありますジンプロピリダズに関しましては、農薬使用者への影響評価に関しまして毒性試験等から得られた無毒性量を基に許容量を設定いたしまして、リスク評価を行っており、農薬使用者の安全は担保されているといった回答で考え方をお示ししたこととさせていただきたいと考えております。

資料9-2のフェリムゾンに関しましては、3件の意見を頂いております。こちらにつきましても同じような考え方で回答したいと考えております。

説明は以上となります。

○●●● これに関しては、よろしいでしょうか。

ちょっと関係ないようなものもあるけれども、明確に違うことを書いていなければ答えるという話ですので、こちらの基本的な立場を肅々と説明するというところでよろしいかと思います。

何か御異論のある方はいらっしゃいますか。

これはもう評価書案は出来上がっていますけれども、今のコメントで特に修正しなければならないようなことはないと思いますが、いかがでしょうか。

特にないようです。

パブリックコメントまで済んでから農薬分科会に報告することになりますので、これらの剤については、これで報告という運びにさせていただきたいと思います。

○農薬対策室長 ありがとうございます。

ただいま御議論いただきました内容につきましては、本部会了承ということで分科会へ報告させていただきたいと思います。

○●●● 長くなりましたが、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。

先生方から何か御発言ありますでしょうか。よろしいですか。

では、進行を事務局にお返ししたいと思います。

○農薬対策室長 ●●●、議事進行をどうもありがとうございました。

また、先生方におかれましては本日、長時間にわたり御審議いただきまして、厚く御礼申し上げます。

本日の議事要旨並びに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、公開させていただきたいと考えてございます。

また、次回の本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す。本日いろいろ御示唆も頂きましたので、そういったところも含めて準備を進めまして、委員の皆様方には後日、御連絡させていただきたいと考えてございます。

本日、私からは以上になりますけれども、ロジ関係等々含めまして、先生方から御質問、御不明な点等ございましたらお願いいたします。大丈夫でしょうか。

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させていただきます。

誠にありがとうございました。

16時55分 閉会