

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

(第21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21回)

令和7年8月22日(金)

13:30～16:30

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 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

- ・ジャパミリルアを有効成分として含む農薬
- ・ベンジルアデニン(別名ベンジルアミノプリン)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

- ・イミダクロプリドを有効成分として含む農薬
- ・フィプロニル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を開催させていただきます。本日21回目の開催となります。

委員の皆様におかれましては、大変お忙しい中、御出席いただきまして誠にありがとうございます。

改めまして、農薬対策室長の●●●でございます。本日、部会長に議事をお願いするまでの間、司会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。

まず初めに、本日の議事、それから委員の皆様の出席状況、それから御留意いただきたい事項等につきまして御説明を申し上げます。

本日の部会でございますけれども、ジャパミリルア、ベンジルアデニン、イミダクロプリド、フィプロニル及び1,3-ジクロロプロペンの五つの有効成分の農薬使用者への影響評価について御審議いただきたいと考えてございます。

本日は委員の方2名、臨時委員の方1名、専門委員の方4名に御出席いただいております。●●●、●●●におかれましては、本日御欠席ということになってございます。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、当該分野にお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。

今回の部会でございますけれども、リモートでの開催になります。音声トラブル等ございましたら、チャットボックス機能も御活用いただき、御連絡いただけますと幸いです。

それから、委員の皆様におかれましては、今、カメラをオンにしておりますけれども、差し支えなければ常時カメラをオンにいただいた上で、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」のアイコンがございますので、こちらを押していただければというふうに思います。

なお、基本的には挙手制で進めていただければというふうに考えておりますけれども、気になるころ等がございましたら、会議途中で御自身でミュートをお外しいただきまして、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、本日の部会では、個別の農薬使用者への影響評価に関しまして御審議を頂くということになってございます。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、審議を公開といたしますと、悪意のある第三者に自己の利益のために利用されるおそれがあります。申請者の知的財産権の侵害を防止して、審議に必要な資料が悪意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。

なお、審議終了後には関連ファイルを削除いただきますようお願い申し上げます。

続きまして、本日の資料について御確認いただければと思います。

配布資料一覧に資料と参考資料を記載してございます。御確認いただきまして、もし不足等ございましたら、会議途中でも結構でございますので、事務局の方にお申し付けいただければと思います。

それでは、この後の議事進行につきましては、●●●をお願いしたいと存じます。

部会長、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、御出席いただきまして、ありがとうございます。

先ほど御説明があったとおり、本日の議題は、議題（１）として、登録申請されたジャパミリルア及びベンジルアデニン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、再評価申請されたイミダクロプリド、フィフロニル及び１，３－ジクロロプロペンの農薬使用者への影響評価に関して審議いただきます。

審議に当たっては、先ほどの御説明どおり、農薬に関するいろんなデータが入っていますので、公開になると、悪意のある第三者の利益、不利益というようなことに関わってきますので、非公開ということで進めてさせていただきますので、御承知おきください。

では、まず審議に入ります前に、利益相反の状況について、事務局より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をさせていただきました。その結果、本日御審議いただきます農薬につきましては、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、御報告申し上げます。

○●●● ありがとうございます。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、ジャパミリルアの審議に入ります。

事務局より資料４の説明をよろしくをお願いします。

○農薬審査官 農薬対策室の●●●と申します。よろしくお願いいたします。

資料４、ジャパミリルア農薬使用者安全評価書案でございます。

１ ページ目の経緯でございますが、令和７年（2025年）７月25日に農業資材審議会への諮問が行われており、本日、本部会での初審議となっております。

続きまして、3ページ目、ジャパミリルア、申請者は信越化学工業株式会社でございます。

分子式、構造式、分子量は記載のとおりとなっております。

4ページ目でございますが、有効成分ジャパミリルアの物理的・化学的性状を表にまとめてございます。

3.の申請に係る情報でございますが、新規有効成分ジャパミリルアを含む製剤であるフジコナコンの登録申請を令和7年4月14日に受けております。令和7年8月現在、海外では登録されてございません。

5ページ目の作用機作でございますが、ジャパミリルアは合成性フェロモンでございます。その効果は交信かく乱による交尾阻害とその結果による密度抑制でございます。直接の殺虫活性はないとされております。

また、適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法でございますが、こちらは資料4の別添1の方にジャパミリルアを含有する農薬フジコナコン1製剤につきまして使用方法をお示ししております。

適用作物といたしまして果樹類、こちらは10a当たり50～100本のディスペンサーを対象作物の枝に巻き付けまたは挟み込み設置するという使用方法でございます。

ここで、机上配布資料1を御紹介いたします。今回のジャパミリルアは通常の化学合成農薬と異なりまして、フェロモン剤ということでございますので、机上配布資料1でフェロモン剤の国際的な評価について御紹介いたします。

まず、2018年にOECDから「セミオケミカルと農薬に関するガイダンス文書」が発出されてございます。セミオケミカルとは、植物、動物その他の生物が放出する物質であって、同種または他種の個体において行動的または生理学的反応を引き起こすものでございます。多くのセミオケミカル製品は、ヒトの健康及び環境に対して低リスクであると期待されております。

また、評価方法でございますが、ステップが三つございまして、まずステップ1で発生源生物の高密度集団からの放出量を推定、自然暴露レベルを推定するということです。

ステップ2といたしまして、自然暴露レベルと農薬の使用から生じる暴露レベルを比較いたしまして、同程度であれば、その時点でリスクはないと結論付けられます。同程度ではない場合にはステップ3にすすみ、固定定常箱モデルという数学的モデルを用いまして、放出率から処理区画における大気中の濃度を推定するということとなっております、算出式は御覧のとおりとなっております。

この算出式の前提といたしましては、背景濃度は0 mg/m³、箱の底面は1辺100 m正方形（1 ha）を想定し、風速3 m/s、混合高さ5 mという条件での気中濃度を推計するということとなっております。

2ページ目以降は、先ほど申し上げました3ステップに従った評価事例を掲載しておりまして、また、先ほどの数学的モデルと実測値とが大きく乖離しないといったこともこちらに記載されております。また、5ページ目以降は、先ほどの固定定常箱モデルの原文を掲載しております。御参照いただければと思います。

それでは、評価書案の方に戻りまして、資料4の6ページ目でございます。安全性に関する知見でございます。

まず一つ目で、ジャパミリルアにつきましては、適用害虫であるフジコナカイガラムシの雌成虫が生産、放出する性フェロモンと同一の物質でございます。ジャパミリルアをフェロモンとして利用する種は、フジコナカイガラムシ以外には報告されておられません。また、フジコナカイガラムシはかき、なし、かんきつ、ぶどうなど幅広い果樹に寄生して吸汁する害虫であり、通常4月から10月にかけて年3回世代交代し、2～3齢幼虫で越冬するとされております。また、一般に人は自然環境において有害な影響を受けることなく、様々な昆虫種が放出するごく微量の性フェロモンに暴露していると考えられております。

続きまして、2の毒性試験の結果概要でございますが、データ要求通知上、有効成分等が封入された状態で使用される今回のようなケースにつきましては、毒性試験が農薬原体の急性経口毒性、添加物及び不純物の毒性を除き、提出を要しないと整理されております。このため、今回申請者からはジャパミリルア原体を用いて実施した急性経口毒性試験と復帰突然変異試験が提出されております。その結果は表1にお示ししております。

7ページ目の表1でございますが、急性経口毒性は投与後30分から8時間までに若干の所見は認められましたが、それ以外の所見は認められず、死亡例もなく、LD₅₀値は2,000 mg/kg体重を超えるということで、急性経口毒性は弱いと判断されます。また、遺伝毒性であります復帰突然変異試験の結果は陰性となっております。

続きまして、公表文献に関する研究結果でございますが、Web of Science (Core Collection) 及びJ-STAGEを用いまして、2009年～2024年間を検索対象期間といたしまして文献検索を行いましたところ、人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はいずれも0報でございました。

続きまして、8ページ目の製造または使用に際して発生した有害事例でございますが、信越化学工業より、机上配布資料2の3ページ目に報告されておまして、本剤の製造及び使用に際して発生した過敏性反応等の事例は報告されておられません。

続きまして、9ページ目の5.の自然環境での放出率について、こちらは先ほどのOECDガイダンスに従った評価のステップ1でございます。フジコナカイガラムシフェロモンであるジャパミリルアの自然環境下での気中濃度の実測値は得られておりませんが、以下の仮定を置くことで放出率を推計いたしました。こちら、●●●からの御意見を踏まえまして、見え消しで修正しております。後ほど●●●からの御意見は御紹介いたします。

御覧のような仮定を置きまして推計いたしましたところ、自然環境下での10aの圃場における1時間当たりのジャパミリルアの放出率は約0.003 mg/10a/hと推計されました。

委員等御意見でございます。●●●より御意見を頂いております。まず「フジコナカイガラムシは基本的に狭いところを好んで生息するため、果実表面より樹幹の粗皮下や葉、枝に多く付着していると思われます。このため、補正係数の1.5は少ないように感じました。」との御意見を頂いております。

二つ目の御意見は、愛媛県の資料、こちらは机上配布資料3でお示ししておりますが、「愛媛県の資料の図2で1齢、2齢幼虫がほぼ同数で発生した後に3齢幼虫が半減しています。このことから、性比はおおむね1対1と考えてよいように思います。フジコナカイガラムシの雄は2齢で蛹化、また、図3に示される1果当たりの虫数13.8頭は成虫のみのカウントでしょうか。幼虫を含んでいる場合にはジャパミリルアは放出されませんので、計算としては過大になるおそれがあります。」との御意見を頂いております。

三つ目の御意見は、信越化学工業が提出している資料、こちらは机上配布資料2でお示ししておりますが、「トラップでの雄捕獲のデータについて、調査した樹園地での当該虫の発生概況はどうだったのでしょうか。多発生あるいは甚発生条件下であれば、200頭/台/7日を最大として問題ないと思います。その上で、放出量の計算時に7日で割っている点が疑問です。資料6ページのⅡ.安全性に関する知見の1.で雌成虫の寿命は70日以上、性フェロモン放出量は羽化直後から30日齢程度まで上昇とあるので、7日間の合計頭数を最大量として算出の方がよいのではないかと思います」との御意見を頂いております。

こちら、「事務局より」で事務局の考えを下にお示ししております。まず本評価書案で補正係数1.5としておりました、こちらは実測に基づく根拠があるわけではございませんでして、仮定として便宜的に設定したものでございます。フジコナカイガラムシは果実以外、枝、葉、幹にも寄生することが知られておりますので、果実部の雌数を基準にその半分程度が非果実部にも存在するという仮定を置きました。これにより果実部×1.5という補正係数としております。係数を1.0、果実のみ存在にした場合、放出率は0.021 mg/10a/h、係数を2.0、果実と同じ数だけ非果実部にも存在した場合には0.0421 mg/10a/hとなりますので、その中間の1.5を補正係数として、0.031 mg/10a/hと算出しております。●●●の御意見を踏まえまして、補正係数は2としたいと考えて修正しております。

また、机上配布資料3でお示ししております愛媛県の資料の図3に示される1果当たりの虫数13.8頭を評価書案で採用していたのですが、こちら、資料を再度確認いたしまして、同資料の図2のフジコナカイガラムシの発生活長から成虫のみをカウントしたものではなく、幼虫を含んでいる可能性が高いと判断いたしました。同資料の図2のフジコナカイガラムシの発生活長から、成虫は1果当たり1頭程度と読み取れます。雄成虫は飛翔することから、付着している成虫が全て雌と仮定し、1果当たり雌成虫1頭付着していると仮定して修正いたしました。先ほどの補正係数2と合わせて、こちらの1果実当たり雌成虫頭数を13.8から1頭に変更いたしましたのが見え消しでお示ししている値でございます。その結果、11ページ目の四角囲みのところですが、自然環境下での10a当たりの圃場における1時間当たりのジャパミリルアの放出率は

約0.003 mg/10a/hと推定いたしました。

また、●●●から、申請者が机上配布資料2で提出している数値の方に関しましても言及されておりましたので、こちらにつきましても検討を行いました。こちら、申請者が提出しているトラップでの雄捕獲のデータにつきまして、机上配布資料2の5ページ目に調査した10樹園地（無処理区）における発生状況として、トラップ最大誘因数を週ごとに記載しております。10樹園地の平均値は185 頭/台でございますが、最大値は531 頭/台でございます。申請者は10樹園地の平均値として200 頭/台としておりますが、ここでは自然環境の最大量を推計したいため、最大値である500 頭/台を用いるべきではないかと判断いたしました。雌雄比を1対1と仮定いたしまして、7日間の合計頭数を最大量とし、トラップ間の干渉が起きない10 a 当たり最大トラップ数を22台と仮定した場合の放出率を以下の計算式により算出いたしました。その結果、1時間当たりのジャパミリルアの放出率は約0.0014 mg/10a/hと推計されます。先ほどの愛媛県の資料を用いた推計値の0.003 mg/10a/hと推計値としてはおおむね同等と考えられましたので、評価書自体は申請者の推計ではなく、愛媛県の資料を基に推計した値を●●●の御意見を踏まえまして修文したところでございます。こちらにつきまして御意見頂けると幸いです。

御説明を続けさせていただきます。

11ページ目の6. 本剤使用時の放出率及び気中濃度の推計、こちらも先ほどのOECDの評価ガイダンスのステップ2とステップ3を踏まえた評価としております。

1 シーズン（4月～10月、約200日＝4800時間）におきまして、10 a 当たり最大6.4 g（100 本/10 a、含有濃度93.8 %）を使用することから、10 a の圃場におけるディスペンサーからの1時間当たりの平均放出率は、御覧の計算式により1.25 mg/10a/hと推計されました。ここで平均値を用いておりますのは、放出率は圃場環境や気象条件等によって大きく変動するため、平均値を用いることが適切と判断いたしました。この放出率は、先ほどの5. の自然環境下でのフジコナカイガラムシの被害を受けている果樹園におけるフジコナカイガラムシ雌成虫からの放出率0.003 mg/10a/hよりも約400倍大きいということでございますので、ガイダンスのステップ3に進みまして、ディスペンサーの放出率1.25 mg/10a/hを用いまして、先ほど御紹介いたしました固定定常箱モデル計算式にこの値を適用して算出される気中濃度は2.3 ng/m³でございました。本部会では、通常の化学物質のリスク評価における健康影響が懸念されるレベル（μg/m³～mg/m³）と比較しても数桁低い極めて低濃度であることから、この気中濃度であれば、人の健康に影響を与えるおそれはないと判断してよいのではないかと御提案いたします。

続きまして、13ページ目の農薬使用者暴露許容量・急性農薬使用者暴露許容量でございますが、先ほどのⅡ. の安全性に関する知見を以下の①から⑤に要約いたしまして、結論といたしましては、以上の安全性に関する知見からジャパミリルアの使用により農薬使用者の健康に影響を与えるおそれは極めて低いと考えら

れるため、農薬使用者暴露許容量及び急性農薬使用者暴露許容量の設定は不要と判断いたしました。

なお、申請者よりディスペンサーを取り付ける際には、有効成分特有の匂いが手に付着する可能性があるとの申告がございましたので、不浸透性手袋を着用することが適切であると判断しました。

ジャパミリルアの説明につきましては、以上でございます。

○●●● ありがとうございました。フェロモン剤は初めてですね。

○農薬審査官 はい。さようでございます。

○●●● 初めてのフェロモン剤で、OECDのガイダンスも説明を頂きましたけれども、何か委員の皆さん、御意見、コメント等ございますでしょうか。

●●●、コメントに基づきまして修正されていますが、よろしいでしょうか。

○●●● 事務局の皆さんには、大変御丁寧に御対応いただきまして、感謝申し上げます。

実際の自然環境下で放出される量の推計というのは、とても難しいと思います。意見をさせていただいたのは、事務局の当初案の中では、1果実当たりの頭数ですとか、あるいは1.5という係数の置き方がいずれも不確かな仮定の中での数字であったので、これに比較すれば、申請者が出している実測のデータに基づいた方がより事実に近いのではないかなと感じて意見をさせていただいた次第です。

その上で再計算いただいた結果がオーダーとして余り変わらないということでしたらば、結局のところ、実際の剤を使ったときの放出量と比べれば、ごくごく微量であるという結果には違いありませんので、この結果でよいかなと思います。ただ、もう一点、あえて付け加えるとすれば、どちらの計算にしても、加味されていないのは、雌成虫は交尾をするとフェロモン成分は放出しませんので、存在している雌成虫が全て処女雌という前提でずっと生息しているという仮定での放出量を計算していますから、恐らく実際の園ではこれの半分以下かもっと少ない量なんだろうなという感覚ではおりますが、ただ、推定で一番最大値を想定するならばという仮説であれば、この結果でも問題ないかなと思っております。

以上です。

○●●● ありがとうございました。安全側に見るという点では、これで問題ないだろうということですね。ほかにごありますか。

特にないようでしたら、では、この事務局案でよろしいでしょうか。

特にないようですので、今の修正案でいいということで事務局で進めていただきたいと思います。

この後で事務局から修正のような必要があれば、その内容については私の方で御確認いたしますので、一任していただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ジャパミリルアの農薬使用者への影響評価についての審議は終了いたします。

では、事務局で所定の手続を進めてください。

○農薬対策室長 御審議ありがとうございました。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、次の議題ですね。登録申請に関わるベンジルアデニンの審議に入ります。

事務局より資料5の説明をよろしくお願いします。

○農薬審査官 事務局の農薬対策室、●●●でございます。ただいま資料の共有をいたします。

では、お手元の資料5を御用意ください。ベンジルアデニンについてでございます。今回の評価対象剤であるベンジルアデニン、別名ベンジルアミノプリンにつきましては、後発剤でございます。先発剤も含めまして、ベンジルアデニンの再評価に関わる資料の提出期限は2028年度以降を予定しておりまして、その後に実施されます再評価において、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す。それまでの間は、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、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、本評価書案は審査指針に従って、その評価結果案を記載しております。

3ページを御覧ください。こちら、ベンジルアデニンの評価対象農薬の概要をお示ししております。

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。申請に係る情報でございますけれども、有効成分ベンジルアデニンを含む製剤であるハンドセイブ液剤の登録申請を3月に受けております。現在、アメリカ、カナダ、オーストラリアなどで登録されております。

ページをめくっていただきまして、作用機作及び適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法についてでございますけれども、資料5の別添1といたしまして、申請されている製剤の適用等をお示ししております。

資料5に戻りまして、6ページに安全性に係る試験の概要等をお示ししております。ベンジルアデニンにつきましては、令和7年6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。各種毒性試験の結果は、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。ベンジルアデニン投与による影響は、主に体重増加抑制、肝臓重量増加等に認められております。神経毒性、発がん性、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。

食品安全委員会は、各試験で得られた結果を基にいたしまして、ウサギを用いた発生毒性試験を根拠といたしまして、ADIを設定しております。

また、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験を根拠といたしまして、急性参照用量（ARfD）を設定しております。

「事務局より」ということで、ボックスに参考といたしまして、食品安全委員会の評価書における毒性試験の掲載ページをお示ししております。

7ページ目の農薬使用者安全性評価についてでございます。本剤について、毒性試験の結果概要をお示し

しております。

ベンジルアデニン原体の毒性といたしまして、表1に急性吸入毒性試験、皮膚感作性試験についてお示しております。また、製剤を用いた毒性試験といたしまして、表2に各種急性毒性試験等の試験結果をお示しております。7ページから8ページ目についてお示しております。

これらの結果を基にいたしまして、2.人畜に有毒な農薬については、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について評価した結果をこちらに示しております。

製剤を用いました急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験の結果ですけれども、試験の結果から注意事項の記載は必要ないと判断いたしました。また、製剤を用いた急性吸入毒性試験について、供試動物に毒性兆候が認められました。このため、机上配布資料の5にお示ししていますとおり、急性吸入毒性に関する安全性評価指数 r_{inh} について算出いたしました。本剤はりんごに散布する使用方法のため、りんごに散布した調査結果を基にいたしまして、推定NOAELと比較しております。結果といたしまして、農薬用マスクが必要と判断いたしました。

資料5に戻りましてすけれども、こちらの記載につきまして、●●●より「評価に用いた推定NOAELについて、どのような数値なのかといったことが分かるように本文中に記載してはどうか」とご指摘いただいております。安全係数100を除いた値であるということが分かるように追記をしております。こちらの記載について御確認いただけますと幸いです。

続きまして、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験についてでございますけれども、いずれも結果は刺激性ありでございましたので、使用中、それと使用後の注意事項が必要と判断いたしました。また、ベンジルアデニン原体を用いた皮膚感作性試験、製剤を用いた皮膚感作性試験、いずれも結果が陰性でございましたので、皮膚感作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。

これらの結果を基にいたしまして、製剤の注意事項として次のとおりと判断いたしました。こちらは9ページに記載してございます。注意事項といたしまして、眼に対する刺激性に基づく注意事項、それと二つ目といたしまして皮膚の刺激性に基づく注意事項でございます。また、吸入毒性に基づきまして農薬用マスクを着用することという注意事項、それと付随いたしまして、作業後の注意事項を付けております。こちら、●●●により「既登録製剤の注意事項と本剤の注意事項との違い等はあるのでしょうか」とご指摘いただいております。確認をしております。四角囲みの中で既登録製剤について確認した結果をお示しております。眼刺激性、皮膚刺激性につきましては、本剤と同様の刺激性があるという結果でございますけれども、経皮毒性試験で毒性兆候が認められたことから、適用作物に基づく推定暴露量と無毒性量を比較して、不浸透性手袋や長ズボン・長袖の作業衣などの防護装備がついております。こちら、主な製剤の注意事項といたしまして、2剤を例にして記載しておりますけれども、本剤との注意事項との違いのある部分につきまして

は、下線を引いております。

それぞれの製剤の毒性に基づきまして注意事項が付されますけれども、書きぶり、表現の仕方といたしまして、既登録製剤では作業後の注意事項を取りまとめて記載しておりまして、作業後の洗顔、そして作業後のうがいにつきまして、注意事項を取りまとめて記載しております。本剤につきましても同様の注意事項がございますので、記載をそろえるため、「作業後は洗顔、うがいをする」といった形で最後の方にまとめて記載する案として御提案したいと思います。これらの内容につきまして御確認いただけますと幸いです。

ベンジルアデニンにつきましては、以上でございます。

○●●● ありがとうございます。これも実際の再評価で毒性指標を出すのは、まだ先ですね。

○農薬審査官 そうですね。

○●●● ということになっていますので、現行の評価システムになる前の形で、剤のリスクに基づいてどういう注意事項を付すかということが問題になってくるわけですが、基本的には●●●の言われた御説明ですね。ここの説明を詳しくすることに関して、特に御異論のある先生はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

もう一つ、注意事項は作業後ということではほかの製剤とそろえて記載したけれども、ただ、製剤ごとに違うわけですから、長袖などの防護衣に関しては付けないということですかね。

○農薬審査官 はい。不要でございます。

○●●● これはここの指導というか、ガイダンスに従えばこういう注意事項になるということですが、この評価書案全体に対して、御意見、コメントのある先生、いらっしゃいますでしょうか。

よろしいですか。

特にないようですので、では、今までの事務局案でお願いしたいと思います。

また、先ほどと同じですが、ここで微修正が必要となった場合は、私が確認いたしますので、御一任をお願いいたします。

それでは、ベンジルアデニンの農薬使用者への影響評価についての審議は終了いたします。事務局で所要の進めてください。

○農薬対策室長 御審議ありがとうございました。ただいま部会長からございましたように、事務局の方で今後所要の進めてまいります。

○●●● 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、イミダクロプリドの審議に入ります。

では、事務局より資料6の説明をよろしくお願いいたします。

○農薬審査官 資料6-1につきまして御説明申し上げます。イミダクロプリド農薬使用者安全評価書案でございます。

今回は経口吸収率、毒性、疫学以外の公表文献、経皮吸収率を御審議いただきまして、次回以降、疫学、AOEL、AAOEL、暴露評価につきまして御審議いただきたいということで資料を調製しております。よろしくお願いいたします。

まず、2ページ目でございますが、経緯、令和4年12月14日に農業資材審議会への諮問が行われまして、本日、農薬使用者安全評価部会での初審議となっております。

続きまして、3ページ目、イミダクロプリドでございますが、申請者はバイエルクロップサイエンス株式会社、分子式、構造式、分子量は御覧のとおりでございます。

4ページ目に有効成分イミダクロプリドの物理的・化学的性状を表にまとめてございます。

5ページ目の申請に係る情報でございますが、令和3年12月22日から12月27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。

イミダクロプリドは令和7年8月現在、アメリカ、カナダ、豪州等の国にて登録されております。

4の作用機作でございますが、イミダクロプリドはネオニコチノイド系の殺虫剤であり、昆虫神経のシナプス後膜のニコチン性アセチルコリン受容体に作用し、シナプス伝達の遮断を起こし、殺虫作用を示すとされ、IRAC分類で4Aとされております。

5の適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法でございますが、こちらはイミダクロプリドを含有する農薬37製剤につきまして、資料6-1の別添1にお示ししております。

こちら、資料6-1の別添1でございます。37製剤ございまして、適用は果樹類、稲、小麦、野菜、茶、タバコ、芝等、様々な作物への適用がございまして、剤型といたしましては、粒剤及び水和剤がございます。使用方法是こちらに記載しているとおりでございます。

評価書案の方に戻ります。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ございます。イミダクロプリドは令和7年7月16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、イミダクロプリドの代謝・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、1の経口吸収率でございますが、三つの試験が申請者より提出されております。まず一つ目は、尿及び糞中排泄の単回経口投与の試験、二つ目が次のページの単回十二指腸内投与の胆汁中排泄試験、それから三つ目が8ページ目の呼気、尿、糞中排泄の試験でございます。

吸収率はそれぞれ表2、表3、表4の方にお示ししております、低用量の1 mg/kg/体重投与群はいずれも吸収率80%を超えております。こちらにつきましては、次回以降、AOELの設定等におきまして、経口吸収率の御確認をお願いしたいと考えております。

9ページ目でございますが、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・動物用医薬品評価書のⅡ.の安全性に係る試験の概要を参照しております。「事務局より」のボックスの中で食品安全委員会の評価書の掲載項をお示ししております。御参照いただければと思います。

イミダクロプリドの急性経口毒性試験のLD₅₀はラットで雄440 mg/kg体重、雌410 mg/kg/体重、マウスで雄100 mg/kg体重、雌98 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、経皮のLD₅₀は雌雄とも2,000 mg/kg体重を超えておりまして、吸入のLC₅₀値は技術的に適切な粒子径分布を達成可能な最高濃度で実施した結果、0.069 mg/Lよりも大きい値となっております。

また、眼刺激性、皮膚刺激性及び皮膚感受性は認められておりません。

イミダクロプリド投与による影響は、主に神経系（振戦等）及び体重増加抑制が認められております。発がん性、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ておりません。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、振戦、運動能及び移動運動能の低下等が認められております。

ラットを用いた発達神経毒性試験において、児動物で運動能及び移動運動能の低下、ラットを用いた拡張1世代繁殖毒性試験の発達神経毒性試験群において、児動物で聴覚驚愕反応の抑制が認められております。

ラットを用いた拡張1世代繁殖毒性試験において、着床数減少が認められております。また、同試験の児動物のT細胞依存性抗体産生においては、強い反応を示す個体の減少傾向及び抗体産生量分布の低下傾向が認められたものの、明確な差は認められておりません。

ラットを用いた免疫毒性において、HAT（赤血球凝集抗体価）及び食食指数の減少、マウスを用いた免疫毒性の検討において、DTH（遅延型過敏反応）の減少等が認められております。

また、ヒトにおける知見につきまして、食品安全委員会では、イミダクロプリドの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかったとされております。

食品安全委員会では、以上を踏まえまして、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5.7 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として100で除した0.057 mg/kg体重/日をADIと設定しております。

また、イミダクロプリ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に対する無毒性量のうち、最小値は、イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験の7.7 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0.077 mg/kg体重をARfDと設定しております。

続きまして、11ページ目の3.公表文献における研究結果でございます。表5に示しますデータベース

(STN International) の検索結果でございます。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の文献168報のうち、評価の目的に適合する文献は37報選択いたしました。海外評価機関で作成した評価書上に引用された文献201報のうち42報を選択しております。さらに、情報募集等により38報が追加されまして、疫学以外については91報、疫学については26報を選択しております。評価の目的との適合性等の観点から、さらに本部会で検討した結果、疫学以外は18報、疫学は23報を評価書案に掲載したいと考えております。

なお、疫学に関しましては、23報と仮置きで記載しておりますが、こちらは次回以降、選択プロセスや選択文献数を含めて資料を御準備いたしますので、御審議いただきたいと考えております。

四角囲みの中でございますが、こちらは机上配布資料6に第2段階の適合性評価で適合性なしと分類された文献を一覧表にまとめております。海外評価書に引用されていない文献で126報、海外評価書に引用されている文献で159報、合計285報となります。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ありましたら、お知らせいただければと存じます。こちら、机上配布資料6でございますが、確認した結果、適合性なしと判断している285報のリストでございます。御確認いただければと存じます。

続きまして、評価書案に戻りまして、13ページ目の3. 1. ヒト以外における知見でございます。四角囲みでございますが、資料6-2、公表文献リスト（イミダクロプリド（疫学以外））に提出された公表文献の概要を取りまとめております。評価に採用するかどうかの可否、採用した文献の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幸いです。

こちら、資料6-2でございますが、91報を評価上適合があると考えられる文献としてこちらの方に取りまとめておりまして、右側の緑色のセルの評価書に記載する文献というところに丸をつけているもの、18報でございますが、こちらを評価書案の方に掲載しております。評価書案に掲載した理由は、分類の判断理由のところに記載してございます。こちらにつきまして過不足ないかどうか御検討いただければと存じます。

評価書案に戻りまして、3. 1. ヒト以外における知見のところに先ほどの公表文献リストから18報を掲載してございます。記載内容につきましては、時間の関係から省略させていただきたいと存じますが、例を挙げますと、例えば16ページ目でございますが、「本剤の発達免疫毒性について」というところで、GLP試験では、まず拡張1世代繁殖毒性試験では300 ppm以上投与群のF1雌において、T細胞依存性抗体産生量低下傾向が認められ、検体投与による影響は否定できないと判断されたものの、当該試験において無毒性量100 ppmが得られております。文献での発達免疫毒性の検討では、10 mg/kg体重/日以上投与群において、抗ヒツジ赤血球抗体価の減少等が認められておりますが、両試験の投与方法、投与用量を総合的に勘案しまして、拡張1世代繁殖毒性試験における無毒性量により発達免疫毒性の無毒性量を担保できると判断したとし

ております。

また、そのほかの例といたしまして、18ページ目の発達神経毒性がございます。こちらでもGLP試験での発達神経毒性試験と拡張1世代繁殖毒性試験の結果と文献での*in vitro*及び*in vivo*での研究結果を用いて考察しております。結論といたしましては、本剤投与による発達神経毒性は否定できないものの、ラットを用いた発達神経毒性試験及びラットを用いた拡張1世代繁殖毒性試験において無毒性量が得られており、本剤のAOEL及びAAOELにより安全性は担保できると考えられたとしております。また、*in vivo*研究につきましては、動物の選択方法、1群当たりの動物数、群数、投与方法の妥当性、投与量を裏付ける情報の不足等から、現時点ではAOEL、AAOEL等のリスク評価に用いることは困難であるとしております。*in vitro*研究につきましては、認められた影響の*in vivo*への外挿性や用量反応関係に関する科学的知見が蓄積してくれば、再検討する根拠となる可能性はあることから、引き続き関連情報の収集に努める必要があるとしております。

こちらにつきまして、委員の先生方から御意見を頂いております。まず●●●より、「疫学以外の文献をAOEL、AAOELの設定に考慮しないロジックとしては、GLP試験での無毒性量の方が投与量としては低いからと言えるのでしょうか。文献での投与量とGLP試験の投与量の関係が分かりづらい」との御意見を頂きました。こちら、後ほど文献の投与量とGLP試験の投与量の関係を御説明申し上げます。

また、二つ目の御意見といたしまして、「GLP試験より低い無毒性量を示す公表文献をAOEL、AAOELの設定に考慮しないとする理由として、投与量を裏付ける情報の不足等だけではなく、飲水投与による試験に関しては、使用者への影響評価としては関連性が低いとし、本文に投与方法の妥当性を加えてはどうか」との御意見を頂きました。一方、混餌投与や強制経口投与の毒性試験を農薬使用者の毒性参照値の根拠に用いることがございますが、そちらにつきましては、「粒剤などがこすれて発生する粉塵の鼻からの吸引、それが鼻腔や上気道でトラップされて唾液と混じって嚥下することがあり得ると考えれば、妥当性があると思われる」との御意見を頂いております。

また、●●●より、*in vitro*、*in vivo*研究での飲水投与につきまして御意見を頂いておりますので御紹介いたします。「飲水投与は、反復投与毒性試験及び繁殖毒性試験ガイドラインに記載された投与方法の一つであり、飲水投与経路での暴露の必然性、水溶解度、安定性が担保されている場合に使用されるものである。イミダクロプリドはネオニコチノイド類であり、ネオニコチノイド類の物化性の特徴として、水溶解度は高く（327～40,000 mg/L）、中性または酸性条件下（pH 7以下）で加水分解され難いことが知られています。また、ネオニコチノイドは水溶性の高い化合物であるため、表層水や地下水で頻繁に検出されます。カナダでは調査河川の90%以上でイミダクロプリド、クロチアニジン、チアメトキサムが検出され、そのうち2か所ではカナダの淡水ガイドライン値の23 ng/Lを超えていました。また、Klarichらの報告では、米国アイオ

ワ州のアイオワ大学水処理施設でトウモロコシと大豆の植付け作業で農薬を使用した後、飲料水中にクロチアニジン、イミダクロプリド、チアメトキサムが最大57 ng/Lの濃度で検出されたということです。以上のように、イミダクロプリドの飲水投与実施の理由は妥当だと思われます。故に飲水投与量を裏付ける情報の不足等からで十分ではないかと考えます」との御意見を賜っております。

こちら、「事務局より」でございます。今回、評価書に記載した疫学以外の文献のうち、所見が認められた用量がGLP試験での無毒性量よりも低い文献が幾つかございます。それらといたしましては、3.1.4の免疫毒性、3.1.5の発達免疫毒性、3.1.8の発達神経毒性試験の検討でございます。しかしながら、投与方法の妥当性、結果の再現性、GLP試験との整合性、用量が正確で信頼でき、妥当であることを実証するための十分な情報が提供されているか等を勘案して、GLP試験の無毒性量により担保できる、あるいはAOEL、AAOEL等のリスク評価に用いることは困難であると考えました。●●●の御意見を踏まえまして、3.1.8の発達神経毒性の*in vivo*の文献につきましては、飲水投与でございましたので、「投与方法の妥当性」という表現を追記しております。

ただ、一方で、●●●の御意見を踏まえたと、「投与方法の妥当性」を追記するか否かにつきまして、先生方の御意見を頂けると幸いです。

また、こちら、下の方に3.1.5免疫毒性に関して公表文献でのLOAELまたはNOAEL、GLP試験でのNOAELを比較として掲載しております。また、3.1.6の発達免疫毒性に関しましても、公表文献でのLOAELとGLP試験でのNOAELを記載しております。また、発達神経毒性試験におきましては、公表文献でのLOAELとGLP試験でのNOAELに差があるということをお示ししております。こちらにつきまして御検討いただきまして、御意見を賜ればと存じます。よろしくお願いいたします。

続きまして、3.2のヒトにおける知見、疫学につきましては、次回以降、資料を調整いたしまして御審議いただきたいと存じます。また、Ⅲ.の農薬使用者暴露許容量、Ⅳ.の急性農薬使用者暴露許容量につきましても、次回以降、御審議いただきたいと考えております。

23ページ目の暴露量の推計でございますが、こちら、経皮吸収試験が2試験提出されておりましたので、こちらにつきまして御審議いただきたいと考えております。

一つ目の試験は、ヒトの皮膚試料を用いまして、製剤、50倍、350倍、10,000倍希釈液で各6例実施した試験となっております。

25ページ目に四角囲みの「事務局より」でございますが、350倍希釈液は6例で試験が実施されておりますが、試験成績においてセルH13が異常なレセプター液プロファイルとだけ記載され、経皮吸収率の算出から除外されております。事務局といたしましては、次のページの表のとおり、ほかの5例と比較してレセプター液のプロファイルが異なるようにも見えましたが、試験成績には試験計画書からの逸脱はなかったと記

載されており、測定ミス、操作ミス、機器の不具合はなかったと考えられます。総回収率が良好でもあるため、セルH13を除外しないで、350倍希釈液の経皮吸収率を0.98%と算出いたしました。こちらにつきまして御意見を頂けると幸いです。

なお、次の四角囲みで記載しておりますDixon Q検定を用いた場合には、セルH13のレセプター液1.187%は、5%有意水準で外れ値とみなされますが、1%有意水準では外れ値ではありませんでした。セルH13を除外した場合の350倍希釈液の経皮吸収率は0.67%と推計されます。表には、H13のセルのレセプター液とそれ以外のセルのレセプター液の値を黄色マーカーでお示ししております。御確認いただければと存じます。

こちら、事前に委員の先生方から御意見を頂いておりまして、●●●、●●●より、「試験設計が妥当であるのであれば、統計検定で外れ値であったという理由で当該データを計算から除外する必要はないと思われる」との御意見を頂いております。

また、●●●より、「*in vitro*皮膚吸収性試験におきまして、試験前の皮膚健全性確認において適正と判断された皮膚において本試験時に皮膚サンプルのバリア機能が損なわれ、それにより異常なレセプター液プロファイルが観察される場合が認められる。理由は様々であるが、摘出皮膚の損傷、毛穴、炎症などにより、通常は吸収し難い物質が吸収されて、異常なレセプター液プロファイルを呈すると考えられます。その異常なレセプター液プロファイルでは、一般的に試験開始初期からその後、試験期間を通して1時間当たり0.3～1%前後の吸収率を示しております。しかしながら、今回、セルH13のレセプター液のプロファイルはそれに相当しないと考えられますので、セルH13は除外しないで吸収率を計算した方がよいと思います」との御意見を頂いております。こちらにつきまして、資料83の表6に経時的なレセプター液のプロファイルが示されておりますので、御確認いただければと思います。セルH13、グレーのラインでございますが、このレセプター液の1時間ごとに取られている値は●●●がおっしゃるとおり、0.3や1%を超えるようなものではなく、特に皮膚バリアに損傷があったということを示したデータではないと考えられます。

評価書案の方に戻ります。

続きまして、二つ目の経皮吸収試験でございます。こちらは27ページ目からでございますが、ヒトの皮膚試料を用いて、製剤、606倍及び2,000倍希釈液で各6例で試験が実施されております。

30ページ目の四角囲みでございますが、2,000倍希釈液について、6例で試験が実施されておりますが、試験成績において「セルRはレセプター液への吸収プロファイル及びそれに基づいて算出された吸収量において異常な傾向を示した。レセプター液への吸収量は、ほかの全てのセルと比べて著しく高く（ほかのセルの平均の約10倍）、このことから、当該セルに使用された皮膚サンプルのバリア機能が損なわれていたと考えられた。統計解析（Dixon Q検定）により、このセルは外れ値とみなすことが確認され、したがって、その後の皮膚吸収量の全体計算からは除外された」と記載されておりまして、実際に経皮吸収率の算出から除

外されておりました。

事務局といたしましては、下の表のとおり、ほかの5例と比較してセルRのレセプター液のプロファイルが異なるように見え、かつDixon Q検定において、1%有意水準でも外れ値とみなされるため、セルRを除外して、2,000倍希釈液の経皮吸収率を13%と算出いたしました。委員の御意見を頂けると幸いです。

なお、試験成績には試験計画書からの逸脱はなかったと記載されており、測定ミス、操作ミス、機器の不具合はなかったと考えられます。セルRを除外しない場合、2,000倍希釈液の経皮吸収率は18%と推計されます。こちらにつきまして、事前に委員の先生から御意見を頂いておりまして、●●●、●●●より、「試験設計が妥当であるのであれば、統計検定で外れ値であったという理由で当該データを計算から除外する必要はないと思われる」との御意見を頂いております。

一方で、●●●より、「当該試験のセルRでは、試験開始1時間より24時間を通じて0.3%以上のレセプター液吸収量が認められました。これは異常なレセプター液プロファイルと考えられるため、セルRは除外すべきと考えます」との御意見を頂いております。

実際に資料84の表14に経時的な吸収プロファイルが示されておりまして、グレーで示しておりますセルRでございますが、こちらはほかのセルと比べまして、0.3%~1%以上の吸収がサンプリングの開始当初から継続的に認められておりまして、このことから、皮膚バリアが損傷されているというような推定ができるのではないかと考えられました。

評価書案に戻ります。31ページ目以降でございますが、こちらは暴露評価に用いる経皮吸収率として、先ほどの二つの経皮吸収試験の結果を申請された製剤に適用できるかどうかにつきまして、農薬使用者影響評価ガイダンスに従い、皮膚刺激性、皮膚感作性、剤型の同等性の観点から評価を行いました。その結果、適用可能と判断いたしまして、各製剤の暴露評価に用いる経皮吸収率を表の13、15、17、19にまとめております。また、ページ35ページの⑤でございますが、経皮吸収試験の経皮吸収率を用いない製剤につきましては、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、36ページ目のV.の暴露量の推計及びVI.のリスク評価結果でございますが、こちらにつきましては次回以降、資料を調整いたしまして御審議いただきたいと考えております。

イミダクロプリドの説明につきましては、以上でございます。

○●●● ありがとうございます。そうすると、文献や指標については全部後、それから、今の皮膚の吸収試験の評価はしますけれども、それに基づく推計、当然、AOELとAAOELがまだ検討されていないので、比べることはできませんから、これはできませんということで、今説明されたところについて議論していきたいと思いますが、一番最初が文献の話ですね。これについては、特に事前説明のときには出し入れについての御意見はなかったということでしょうか。

○農薬審査官 机上配布資料6の適合性なしリストに関しまして、特にこの中から適合性ありとして追加すべきという御意見は承っておりません。

○●●● これはまた次も審議が続きますから、もし後で読まれて、これはというのがあれば、その時点でまた申し出ていただければいいですかね。

○農薬審査官 はい、そのようにお願いいたします。

○●●● 分かりました。さすがにこの時間で百何十報全部が適切かどうかというのを判断するのも難しいと思いますので、もしお気づきの点があれば、事務局の方に御連絡していただくということで、進めていきたいと思います。

次は、ヒト以外における知見の取りまとめになりますか。

○農薬審査官 はい。資料6です。

○●●● これも代謝物分布、それから反復投与毒性、それからいろんな代謝試験、免疫毒性、先ほどの発達免疫毒性、腸内細菌叢、発達神経毒性、それぞれに関して、引用した文献から概要をここに書いていただいているということなのですが、これに関しては御意見があって、まず飲水投与の件ですね。飲水投与の件に関しては、●●●から、実際に投与している方法からすると、農薬使用者への影響評価には難しいのではないかと、投与方法の妥当性ということを加えてはどうかという御意見だったんですけども、そもそもガイドラインに経口投与は認められているというようなお話がありまして、さらに●●●からも同じような話、さらに飲水中にもこの剤の成分が含まれているような外国での報告もあるので、一概に経口投与は妥当性を欠くとはいえないのではないかと御意見ですが、いかがでしょうか。これはガイドラインにもそう書かれている以上、特にこれを認めないとする強い理由はないように思いますが、御異論のある先生、いらっしゃいますでしょうか。

よろしいですか。

それでは、これはオリジナルのとおり、投与方法の妥当性というのはここでは記載しないということで進めたいと思います。

○農薬審査官 かしこまりました。

○●●● それから、次に、免疫毒性、発達免疫毒性、発達神経毒性において、公表文献での動物実験でのLOAELやNOAELのデータとGLP試験で挙げられているNOAELのデータが違ってきていると。特にGLPよりも公表文献の方が低いみたいな話があるのですが、これは試験の再現性、それからGLP試験との整合性、その辺のところを勘案すると、GLP試験の方を取っていいんじゃないかというのが事務局の案ですよ。また、これは評価書には書いた上で、そういうことがあるからGLPの方を採用するという記載になりますよね、そこに書いてあるとおりですが。

○農薬審査官 はい。

○●●● ここに関して御異論ないしコメント等がある先生、いらっしゃいますか。

よろしいですか。これは試験の性質が違うから、論文に書いているものをそのままというのは、ちょっと難しいでしょうね、やはり。

ということで、これは……。

●●●、お願いします。

○●●● ●●●です。

今おっしゃられたとおりだと思います。毒性とするエンドポイントをどこで取っているかというところが重要なところだと思います。薬物を投与すると何かしら影響は出るわけですが、影響が出たもののうち何を毒性と取るかが重要と思うのですけれども、そういう点でも、GLPで毒性のエンドポイントとして取られているところを優先するのが評価としてはよろしいのではないかと思います。

○●●● ありがとうございます。確かにそうですね。実際に目的としない副次のエンドポイントなんかを取られて、医学の論文でもそういうことが時々あるんですけれども、それはエビデンスとしては一段低く見られますので、きちんとしたエンドポイントの設定というのを私もちょっと言い忘れましたけれども、●●●、ありがとうございました。そもそもの設計からして、GLPは特定のものをきちんと見るために設計されている試験ですので、やはりそちらの方を取ろうということは、そうなんだろうと思います。

他にございますか。よろしいですね。

では、あとは経皮吸収試験の話ですね。

それで、最初の試験は、申請者側がatypical receptor fluid profileということにしていた25ページ、26ページにあるHの13ですね。これに関してどうかということなのですが、2人の委員の方も、試験設計が妥当であるならば、外れ値であったという理由だけで外すのはいかなものかということで、事務局もそういうことですね。

○農薬審査官 はい。

○●●● ●●●からは、先ほど見せていただいたとおり、経時的な吸収のプロファイルから考えても、ここは損傷があったとは考えにくいんじゃないかというようなお話で、入れて計算した方がいいんじゃないかというお話でしたけれども、●●●、何か追加はございますでしょうか。

○●●● 今、御説明していただいたとおりでございまして、これは皮膚バリアが壊れているとはちょっと言い難いというふうに感じました。

以上です。

○●●● ありがとうございます。これはデータを見ても、結構レセプター液の数値、例えばH18というの

は、かなり低い方にばらついているんですね。こちらの方はDixon検定とか実施したのですか。

○農薬審査官　こちらは実施しておりません。

○●●●　そうでしょう。だから、高い方だけやって、低い方はしないというのは、いかがかと思いますが、先ほどの経時的なプロファイルをきちっと見て、皮膚の健全性が損なわれていないという根拠がこちらにあります。皆さん大体これで同意されているようですので、これを除くというのではなくて、含めて計算していただくということで、これは進めたいと思います。

それでは、二つ目の方が、これは異常値、まさに吸収のプロファイルを見てみると、初期からどんどん漏れていて、最初の健全性試験で大丈夫だったように思うけれども、本試験をしてみたら、その過程で何かおかしいことが起こったと考えざるを得ないということで、これは除いた方がいいんじゃないかという●●●のお話でした。●●●、そういうことでよろしいんですね。

○●●●　御説明いただいたとおりでございます。これは他の典型的なCROのリャールズリバーでもこのような表現で、スキндаメージというふうな定義を使って外しております。

以上です。

○●●●　これは経時的なプロファイルも異常なので、やはり外さざるを得ないと思いますので、これは外して計算するというでよろしいかと思います。

先生方、これに関して特に異論はございませんでしょうか。よろしいですか。

そうすると、四角囲みは大体終わったと思いますが。

○農薬審査官　ありがとうございます。

○●●●　それでは、先ほど表紙にありましたとおり、次回に関しては、ヒトにおける疫学と安全性指標のAOEL、AAOEL、それから暴露量の推計ということになりますね。

では、ここまでのところでこの方向でいって、これは継続審議になりますので、文献その他に関して御意見があれば、また頂きたいということになると思います。

それでは、事務局の方、何か。

○農薬対策室長　御審議ありがとうございました。今、御指摘も頂きましたし、継続審議ということですので、今後、次回に向けて資料を準備して御審議に臨みたいというふうに思います。

○●●●　こちらの方は細かい修正があれば、回りのところでお話ししますので、特に私が判断することとはございません。

それでは、次の剤に移りますけれども、ちょっと長くなりますので、ここで5分ほど休憩を入れたいと思います。では、2時50分にお戻りください。それまで5分間の休憩といたします。

14時45分　休憩

○●●● それでは、50分になりましたので、委員の皆さんもよろしければビデオをオンにしていいただければと思います。

それでは、議題（2）再評価に係るフィプロニルの審議に入りたいと思います。

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。資料7-1、フィプロニル農薬使用者安全評価書案でございます。

今回、こちらのフィプロニルにつきましても、公表文献が多数提出されておりますので、経口吸収率、毒性試験、公表文献、AOEL、AAOELの設定までを御審議いただきまして、順調に進めば、次回以降に暴露評価を御審議いただければと考えております。

それでは、2ページ目でございます。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まして、本日、農薬使用者安全評価部会で初めての審議となります。

3ページ目でございますが、申請者はBASFジャパン株式会社でございます。分子式、構造式、分子量は記載のとおりでございます。

4ページ目でございますが、有効成分フィプロニルの物理的・化学的性状はこちらの表に取りまとめてございます。

5ページ目の申請に係る情報でございますが、令和4年12月21日に再評価を受けるべきものから農薬取締法第8条第3項に基づく試験成績等を受理しております。フィプロニルは令和7年8月現在、アメリカ、オーストラリア、ブラジル、タイ等の国々で登録されております。

4.の作用機作ですが、「フィプロニルは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する。通常、GABA受容体にGABAが結合すると、塩素イオンチャネルが開くことで神経伝達が行われるが、フィプロニル存在下にはこれら作用が阻害される」とされております。IRAC分類は2Bとされております。

5.の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フィプロニルを含有する農薬35製剤につきまして、その適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法は資料7-1の別添1にお示ししております。

こちら、資料7-1の別添1でございます。35製剤でございます。1剤が水和剤でございまして、それ以外の34製剤は全て粒剤でございます。主たる適用は稲の育苗箱の施用で、そのほかにサトウキビ、カンショ、キャベツ、芝等への適用がございます。具体的な使用方法は御覧のとおりでございます。

評価書案の方に戻ります。6ページ目でございますが、フィプロニルは現在、食品安全委員会では専門調査会での審議を終えまして、パブリックコメントも5月に終了しております。来週26日月曜日に食品安全委員会において結果の報告が行われるとプレスリリースされておまして、パブリックコメントに付された評

価書案を参照して評価書案を作成いたしました。

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、フィプロニルの代謝、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。

6ページから8ページにかけまして、経口吸収率でございますが、ラットを用いた三つの試験が提出されております。

①でございますが、単回経口投与の尿、糞中排泄試験でございます。また、7ページ目に②で胆汁中排泄試験、③でもう一つの胆汁中排泄試験が提出されております。これらの経口吸収率は、表2、表3、表4にお示ししております。こちらにつきましては、後ほどAOELの設定のところで委員の先生方に御意見を伺いたいと考えております。

続きまして、11ページ目、2の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・動物用医薬品評価書案の2の安全性に係る試験の概要を参照しております。「事務局より」のボックスですけれども、そちらの評価書案の掲載項を記載しておりますので、御参照いただければと存じます。

フィプロニルの急性経口毒性試験のLD₅₀値は、ラットで雄92 mg/kg 体重、雌で103 mg/kg 体重、マウスで雄49 mg/kg 体重、雌57 mg/kg 体重でございました。急性経皮毒性では、LD₅₀値はラットで雌雄2,000 mg/kg 体重を超えておりますが、ウサギでは雄445 mg/kg 体重、雌では354 mg/kg 体重、急性吸入毒性のLD₅₀値はラットで雄0.36 mg/L、雌0.42 mg/L でございまして、一般的に急性毒性は強いと判断されました。

眼及び皮膚に対して刺激性は認められず、軽度の皮膚感作性が認められております。

フィプロニル投与による影響は、主に中枢神経系（痙攣等）、肝臓（重量増加等）及び甲状腺（重量増加等）に認められております。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ておりません。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、雌雄で甲状腺ろ胞腫瘍の発生頻度の有意な増加が認められましたが、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が可能であると考えられました。また、その発生メカニズムからヒトへの外挿性またはヒトでの感受性は低いと考えられました。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、後肢着地開脚幅の縮小等が認められましたが、90日間反復経口投与神経毒性試験においては、神経毒性は認められておりません。ラットを用いた発達神経毒性試験において、児動物に遊泳発達遅延及び聴覚驚愕反応低下が認められておりますが、神経病理組織学的検査では異常は認められませんでした。

ラットを用いた2世代繁殖毒性試験において、出生率低下等が認められております。

また、ヒトにおける知見について、フィプロニルの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかったとされております。

以上を踏まえまして、食品安全委員会では、2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.019 mg/kg/体重/日を安全係数100で除した0.00019 mg/kg体重/日をAD I と設定する予定とされております。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最小の無毒性量は、イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験の無毒性量2.0 mg/kg体重/日であったことから、安全係数100で除した0.02 mg/kg体重をAR f Dと設定する予定とされております。

続きまして、13ページ目の公表文献における研究結果でございます。表8にお示ししておりますデータベース、STN international、CiNii Research及びJ-STAGEを用いまして、2007年から2022年にかけて、文献検索を行っております。その結果、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の文献134報のうち、評価の目的に適合する文献は69報選択しております。また、海外評価機関で作成した評価書中に引用された文献52報を選択しております。

さらに、情報募集等により8報が追加されまして、疫学以外については90報、疫学については15報を選択しております。

評価の目的との適合性等の観点から、さらに検討いたしまして、疫学以外は7報を、疫学は10報を評価書案に掲載する案としております。

ここで、机上配布資料8に第2段階の適合性評価で適合性なしと分類した文献74報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。

続きまして、評価書案に戻りまして、15ページ目の3.1 ヒト以外における知見でございますが、資料7-2 公表文献リスト（フィプロニル（疫学以外））に提出された公表文献の概要を取りまとめております。評価に採用するかどうかの可否、採用した文献の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。資料7-2には90報を適合性が認められると考える文献としてリストに掲載し、この表の右側の2列でございますが、評価書に掲載する文献には丸印をつけておりまして、分類の判断理由のところにその理由を記載しております。7報を評価書案に掲載したいと考えております。御確認いただければと存じます。

評価書案に戻ります。こちらに先ほどの7報の概要を記載しております。全ての記載内容を御紹介する時間がございませんので、1例を挙げさせていただきますと、15ページ目の①反復経口投与毒性の検討においては、本試験は雄のみを用いて肝臓及び腎臓の一部の項目を検査の対象とした試験であり、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験では、本試験で認められた所見が同程度の用量で認められておらず、再現性が見られないこと等から、AOEL及びAAOELの設定根拠としては用いなかったとしております。これら

記載内容につきまして御確認いただければと存じます。

続きまして、18ページ目から3.2ヒトにおける知見でございます。こちらは担当の●●●より説明いたします。よろしくお願いいたします。

○農薬審査官 3.2ヒトにおける知見について御説明します。

本剤につきましては、15報の疫学に関する公表文献が提出されておりますので、論点を整理して18ページの四角囲みに記載しております。

資料7-3（疫学に関する文献）に提出された公表文献の概要を取りまとめております。評価に採用するかどうかの可否、採用した文献の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幸いです。

資料7-3で御説明します。フィプロニルの疫学に関する文献の提出状況につきまして、甲状腺機能等への影響が2報、精液への影響が1報、出生時低体重等が1報、症例報告が8報、その他の分野が3報提出されております。各論文につきまして、備考欄に概要を記載し、評価に使用するかどうかの四つの判断基準について、分類の判断理由の欄に記載しております。

最初の4報、No.1からNo.4の論文はいずれも横断研究です。備考欄に従って概要を御説明しますと、No.1はフィプロニル含有動物用医薬品を製造するフランスの工場労働者を対象に、フィプロニルへの暴露と甲状腺機能異常との関連を調査した研究で、フィプロニル代謝物濃度が血清TSH濃度と負の相関関係を示したことが報告されております。

No.2は韓国における妊娠中のフィプロニル暴露と新生児における甲状腺ホルモンの恒常性の変化との相関関係を調査した研究で、臍帯血中のフィプロニル代謝物がT3、遊離T3及び5分アップガースコアとの間に統計的に有意な負の関係があることが報告されております。

No.3は中国における成人を対象として精漿中のフィプロニル及び4種の代謝物濃度と精液の質との関連を調査した研究で、結論としては、精漿中のフィプロニル並びに代謝物の合計濃度と精液の質との関連は認められなかったとされております。

No.4はフランスにおける2011年に出産した女性の毛髪中の64種類の農薬及びその代謝物濃度と新生児の出生体重との関連を調査した研究で、フィプロニルを含む19種類の農薬または代謝物について、出生前暴露が出生時の測定値に影響を及ぼす可能性が示唆されております。

分類の判断理由の欄に記載しておりますように、これら四つの論文はいずれも非暴露群が設定されておりましたが、健康影響関連の事象が報告され、フィプロニル及び主要な代謝物の体内暴露濃度が推定されていること、サンプルサイズもそれほど小さくないことから、評価に使用するデータとして御提案し、その内容を資料7-1、評価書案の本文中19ページから22ページに記載しております。この判断につきまして御意見を頂ければ幸いです。

なお、食品安全委員会でもこの4報、No. 1から4の文献を全て評価に使用するものとして取りまとめております。

資料7-1の18ページの四角囲いに戻ります。No. 3の文献につきまして、●●●、●●●、●●●から御意見を頂いております。

●●●の御意見ですが、No. 3、精液の影響を調査した文献は、以下の二つの理由により評価に使用しない文献とするのがよいと考えますという御意見でございます。理由としては、本研究が男性不妊症外来の受診者を対象とした調査研究であるということございまして、対象者が一般集団でなく妊孕性の低い集団であると思料される。実際、対象者の精液指標が一般集団に比べて悪く、結果の外的妥当性には疑問が残るということでございます。

二つ目の理由は、フィプロニルの濃度を精漿中で測定しており、濃度の再現性、安定性について評価の定まった暴露評価指標と言えるかどうか疑問であるという点を御指摘いただいております。

●●●の御意見も●●●の御意見に賛成ですということで、対象が限定された集団である可能性があり、このようなデータは評価に使用しないとして取り扱うのがよいのではないかと御意見です。

●●●の御意見でございます。●●●は評価に使用するデータとして取り扱うのがよいという御意見ございまして、妊孕性の低い集団を対象としているという限界があることは認めつつ、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験において出生率低下等が認められており、種を超えた繁殖への影響を報告した内容として記録しておく意義があるのではないかと考えるという御意見でございます。

こちらの御意見を受けまして、まず事務局より本資料の21ページ及び資料7-3のNo. 3の備考に先ほど申し上げました●●●からの御指摘の二つの点について限界があることを赤字で追記いたしました。後ほど御確認いただければと存じます。

●●●、●●●、●●●の御意見を受けて、文献No. 3の取扱いについて御議論を頂ければ幸いです。

なお、●●●から、昨日、追加の御意見といたしまして、●●●の御意見を読んでもっともであると思いました。私の意見を加筆していただいた書きぶりで、当該文献を評価に残す方針で異存ありませんという御意見を頂いておりますので、併せて御紹介いたします。

続きまして、症例報告、中毒事例についてでございます。申請者から8報、No. 5からNo. 12の症例報告が提出されております。食品安全委員会では、経口摂取した量が推定できる事例として、5例を評価に使用するデータとして取りまとめておりまして、それらについては本部会でも取り上げるべき症例として、評価書案の23ページの表9に記載しております。

なお、食品安全委員会の取扱いに準じて、アルコールを同時摂取した2例については報告から除いており

ます。

その他の症例報告を確認しましたところ、食品安全委員会が取り上げなかった事例のうち、No. 6 及び No. 12の文献に塗布作業あるいは農薬として使用中に暴露したことによる重篤な事例が2例、中程度の事例が2例報告されておりまして、使用者安全の評価の観点から、本部会では評価に使用するデータとして追加御提案しております。いずれも神経系、呼吸器症状等への影響が報告されているものでございます。これらの判断につきまして御意見を頂ければと存じます。

また、米国での疫学論文の評価状況でございます。フィプロニルは疫学研究の公表文献が多く、米国では Tier II として EPA がシステマティックレビューを行いまして、その結果も評価書に公表されております。その概要は机上配布資料7に記載をしております。

ポイントを申し上げますと、米国評価書で820報が最初検索されまして、システマティックレビューした結果、公表文献2報が最終的に評価書に引用されております。今回、再評価に当たりまして、申請者からその2報は提出されておりまして、文献No. 1 とNo. 2 に該当いたします。

また、米国では、四つの農薬事故データソースから事故情報が収集されております。こちらは主に神経系、皮膚、眼及び呼吸器症状への影響が報告されておりますが、多くは農薬としての使用ではなく、ペットへの使用あるいは家庭用害虫駆除剤として使用する際の暴露によるものとされております。

以上が米国の評価の概要でございます。評価に使用するデータとして御提案した論文の内容につきましては、本評価書の3. 2. 1 疫学研究以降に取りまとめましたので、その記載ぶりにつきましても御検討いただければ幸いです。

個々の論文につきましては、時間の関係上、説明を省略させていただきまして、疫学論文の全体的な評価につきましては、22ページの最後のパラに記載しております。本部会では、これらの疫学研究のうち、一部の研究ではフィプロニル及び代謝物Bの暴露と事象との間に統計学的に有意な正または負の関連が認められたが、比較した関連の数に比べてサンプルサイズが大きくないこと、暴露量の推定において用いられている情報が限定的であること、同一事象についての研究は複数存在せず、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、フィプロニル及び代謝物B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取りまとめとさせていただきます。

ヒトの知見についての御説明は以上でございます。

○農薬審査官 では、引き続きまして、農薬使用者暴露許容量に関してでございます。25ページ目でございます。急性毒性試験の結果において、経口、経皮、吸入のいずれの投与経路においても、毒性が比較的強く認められ、ウサギを用いた21日間反復経皮投与毒性試験では、自発運動亢進等に基づく無毒性量が雄雌で 5.0 mg/kg体重/日でしたが、経皮吸収率が不明であり、体内用量に変換できないこと、経皮または

吸入経路特異的な毒性が認められなかったこと及び農薬としての使用方法からフィプロニルの農薬使用者暴露許容量の設定に当たっては、経皮または吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと判断いたしました。また、人における知見について、フィプロニルの農薬使用を通じた暴露に係る健康影響の懸念を示す所見はなかったとしております。

よって、経口投与による短期毒性試験、生殖・発生毒性試験及び神経毒性試験の結果に基づき、AOELを設定することを御提案いたします。表11に關係する各毒性試験の概要をまとめております。

各試験で得られたフィプロニルの無毒性量のうち、最小値はラットを用いた発達神経毒性試験の児動物における低体重等に基づく無毒性量0.05 mg/kg体重/日でございました。

四角囲み「事務局より」でございますが、発達神経毒性試験（投与期間：妊娠6日から哺育10日）の児動物の低体重、包皮分離遅延に対する無毒性量0.05 mg/kg体重/日をAOELの設定根拠として御提案しております。当該影響は、母動物への妊娠中及び授乳期の投与によるものであり、実際の農薬使用者が妊娠・授乳中である可能性がないとは言い切れないため、AOELの設定根拠として御提案しておりますが、委員の御意見を頂けると幸いです。以下に児動物の結果をお示ししております。こちらにつきまして、事前に先生方から御意見を頂いております。●●●、●●●、●●●、●●●、●●●より、事務局提案で問題ないとの御意見を頂いております。

続きまして、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験において、300ppm投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及びがん、雌で甲状腺ろ胞細胞腫の有意な増加が認められましたが、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、主要な発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えました。AOELの設定根拠試験であるラットを用いた発達神経毒性試験の毒性量0.05 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及び増加が認められなかった投与量よりも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3.26 mg/kg体重投与群の67.6 %及び4 mg/kg体重投与群の83.2～84.9 %でございました。表10のとおりでございます。こちら、供試動物の性別による顕著な違いはなく、いずれの総回収率も90%を超え十分に高いことから、AOELの設定に当たっては、胆汁中排泄試験の雌雄の経口吸収率の算術平均である79.6%を用いて補正することが妥当であると考えました。

こちら、「事務局より」の四角囲みでございますが、総回収率が良好（90%以上）かつGLPで実施された単回経口投与での胆汁中排泄試験が2試験提出されております。先ほど申し上げましたとおり、一つ目の試験では3.26 mg/kg体重投与で3匹の雄の平均で67.6%、総回収率が91%、二つ目の試験は4 mg/kg体重投

与で4匹の雄の平均で83.2%、4匹の雄の平均で84.9%、総回収率が雌雄共に102%でございました。

過去の審議におきましては、総回収率が良好かつGLPで実施された複数の排泄試験があった場合には、平均値を採用している事例が多くございます。一方で、1例だけでございますが、物質収支の高い試験の方を採用している事例（ブタクロール）がございました。今回は二つの試験の経口吸収率の平均値を採用することを御提案しております。この考え方で問題ないか、あるいは物質収支のよりよい二つ目の試験のみを採用とするべきか等、委員の御意見を頂けると幸いです。

こちらにつきまして、事前に委員の先生方より御意見を頂いておりまして、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●より、事務局提案の二つの試験の算術平均を用いるということで問題ないとの御見解を頂いております。

以上の結果から、ラットを用いた発達神経毒性試験の無毒性量0.05 mg/kg体重/日を経口吸収率79.6%により補正し、安全係数100で除した0.0004 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ます。

続きまして、急性農薬使用者暴露許容量でございます。31ページ目でございます。フィプロ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を表12にお示ししております。ラットを用いた急性神経毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量は雌雄共に2.5 mg/kg体重であると考えました。

また、マウスを用いた急性神経毒性の検討、こちらは公表文献でございますが、検体投与による影響は5 mg/kg体重で認められ、0.5 mg/kg/体重では認められておりません。

ラットを用いた急性神経毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量2.5 mg/kg体重が得られており、マウスを用いた急性神経毒性の検討における無毒性量は2.5 mg/kg体重近傍であると考えました。このため、フィプロ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に対する無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験の無毒性量2.0 mg/kg体重/日であると判断いたしました。これを根拠といたしまして、AOELと同様に経口吸収率79.6%による補正を行い、安全係数100で除した0.016 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。

四角囲み「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、ラットを用いた急性神経毒性試験①では、無毒性量0.5 mg/kg体重/日ですが、急性神経毒性試験②では無毒性量2.5 mg/kg体重/日でございます。試験②の無毒性量0.5 mg/kg体重/日の次の用量が5 mg/kg体重/日になっておりますので、その間に試験①の無毒性量2.5 mg/kg体重/日があるという関係でございますので、用量設定の差を考慮いたしまして、急性神経毒性試験①と②の総合評価としては、無毒性量2.5 mg/kg体重/日と判断いたしました。

こちら、イヌの90日間反復経口投与毒性試験の無毒性量2 mg/kg体重/日を比べると、2 mg/kg体重/日の方が低いので、イヌのNOAELをAAOELの根拠とすることを御提案しております。

一方で、マウスの急性神経毒性を検討した公表文献では、5 mg/kg体重/日の用量で総移動距離及び移動速度の増加が有為に認められており、影響のなかった量がその下の用量である0.5 mg/kg体重/日となります。AAOEL設定根拠として御提案しておりますイヌの90日間反復経口投与毒性試験の無毒性量2.0 mg/kg体重/日より低い用量ですが、当該公表文献の内容がAAOELの設定に影響を与えるかという点について御確認いただければと存じます。

なお、食品安全委員会では、ラットを用いた急性の神経毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量2.5 mg/kg体重/日が得られており、マウスを用いた急性神経毒性の検討における無毒性量は2.5 mg/kg体重近傍であると考えられることから、イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験の無毒性量2.0 mg/kg体重/日をARfDの設定根拠としたされております。委員の御意見を頂けると幸いです。

こちらにつきましても、事前に委員の先生方から御意見を頂いておりまして、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●、●●●より、事務局提案で問題ないと御意見を賜っております。

AAOELの設定の御提案については以上でございまして、35ページ目、V.の暴露量の推計、VI.のリスク評価結果でございまして、今回御審議いただいたAOEL及びAAOELに基づいて、次回これらにつきまして資料を調整いたしまして、御審議をお願いしたいと思っております。

フィプロニルの説明につきましては、以上でございます。

○●●● ありがとうございます。

評価書の最初の方からいきますと、まず吸収率の話ですかね。最初にデータをまとめていただいているけれども、GLPで二つの試験が回収率もよくて、胆汁中排泄試験のデータが出ていて、ただ、少しばらつきがあったのかな。ここでの③と②を平均して取っていいかということなのですが、委員の皆さんも特にこれは事務局の提案で問題なかろうということですね。

○農薬審査官 はい。

○●●● ここに関しては、特に御異論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、この点に関しては、きちっと得られた胆汁排泄試験の平均ということで経口吸収率を算出するというにします。

それから、次は、文献ですね。これに関しては、先ほどと同じで、疫学まで含めていろいろな文献がありますので、意見は特に出なかったということなのですが、事前説明の間だけで全部お目通しいただくのも難しいかと思っておりますので、もし何か気になったようなことがありましたら、次回以降の審議になりますので、事務局の方に御連絡いただきたいと思います。

それから、次が、ヒト以外における知見で、こちらの方は概要の記載ですから、特に問題はなかったのですね、ヒト以外の知見に関しては。

○農薬審査官 はい。

○●●● これも文献を選択して概要を記載しているけれども、これに対して何か問題はないかということで、もしお気づきの点があったら、次回までの御指摘をお伺いしたいと思います。

次が疫学の文献ですね。これに対しては、事前説明の時点で●●●、●●●と私とちょっと意見が異なっていたわけですが、甲状腺とかが結構問題にはなるんですけれども、一応毒性試験として2世代繁殖毒性試験で出生率の低下というようなことが書いてありますので、それに関するヒトの知見を何らかの形で取ってくるとすれば、こういう結果になる。ポピュレーションとして一般の人を対象にしたデータではないんですけれども、現実問題として、濃度を侵襲的に測っていますが、こんなことまでさせてくれるような集団を得るということはなかなか難しく、やはりヒトにおける知見として載せておいた方がいいんじゃないかと。食安委も載せることになっているそうですし、そういうふうに思いまして、●●●の言われた、かなり偏った集団だということは、これはもうそのとおりだと思いますし、暴露量の推定が精液の中から測ったのがどの程度の精度で、どの程度で大丈夫なのか、この辺の疑問はあるということはある程度認めつつ、載せておいてもいいのかなというふうに思いましたが、いかがでしょうか。これはやっぱり落とすべきかどうかという先生がいらっしゃいましたら。特にいらっしゃいませんね。

では、これは赤字で修正してありますよね。その形で残していただくということにしたいと思います。

それから、あとは、中毒とか米国の疫学論文ですね。米国のも結局あまりはつきりした毒性があるということとは言えないというのはサマリーで出ていたわけですね。

○農薬審査官 はい、そうです。

○●●● ということで、こちらは食安委が採用したものに加えて、害虫の駆除とか塗布とかですかね。

○農薬審査官 はい。そうですね。

○●●● そういう作業現場での例ですね。それから、最後のが農業現場での大量暴露ということで、これは食品とは違う例として、大量に暴露したときにどんなことが起こるんだろうかということで入れておくのは妥当に思いますけれども、これについて特に異存はございませんでしょうか。よろしいですね。

では、これはいいということにして、では、文献の方に関しては、先ほども申しましたとおり、後でお気づきの点があったら、また次回までにお知らせください。

次がAOELですね。これは事務局の懸念としては、母動物への投与において出てきたのだけれども、実際に農薬をまいている人でこんな人ないんじゃないかというのですけれども、ガイドラインではこれを取ってもいいわけですね。

○農薬審査官 はい。

○●●● ということで、特にイレギュラーなことをしたわけではないということですね。何人かの先生方、

事務局案で問題ないということになっていますが、AOELの設定根拠に関して御異論のある先生、いらっしゃいますか。よろしいですか。

そうすると、あとはGLPの経口吸収率の話ですので、これは先程取り上げました。

それから、最後がAAOELの話で、これは文献との話なんですけれども、これも先ほど他の剤の議論でも出しましたが、やはり基本的にはGLP試験結果を優先するということでよろしいと思いますし、これも事前の説明では、委員の皆様、事務局案で問題なからうということですので、特にここで、いや、あのときはああ言ったけど、違うというような人がいらっしゃらなければ、これでいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。ちょっと急ぎで来ましたが、フィプロニルに関して、全体的にコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、ここまでの時点でよろしいようですので、文献のあたりでまた意見は出てくるかもしれませんが、次に向けて事務局の方でよろしくをお願いします。

○農薬対策室長 御審議ありがとうございます。本件につきましても継続審議ということですので、次回に向けて事務局の方で資料を整えたいと思いますし、また、お気づきの点があれば、事務局の方まで御連絡いただければ幸いと存じます。

○●●● ありがとうございます。

それでは、最後の1，3-ジクロロプロペンについての審議に入ります。

事務局より資料8の説明をお願いいたします。

○農薬審査官 事務局の●●●でございます。ただいま資料を共有いたします。

資料8についてでございます。1，3-ジクロロプロペン（別名D-D）についてでございますけれども、こちら、前回、第20回の部会からの継続審議となっておりまして、今回で5回目の審議となります。

前回、毒性指標値AOEC、AAOECまで御審議いただいております、資料27ページのAOECにつきまして、前回の御審議の後に委員からの御意見を幾つか頂いております、御紹介いたしますけれども、●●●より、「今回の議事録での言及でもよいかもしれませんが、使用状況を勘案し、労働時間による補正は行わないこととしたなどの補足があってもよいのではないかと感じました」と御意見頂いております、修文案として黄色のマーカーでお示ししておりますけれども、こういった文案を入れてはどうかということで案としてお示ししております。

●●●からさらに意見を頂いております、「全体的な流れとしては削除していただいた方がよいのかもしれない」ということです。こちらの記載について御意見頂けますと幸いです。

また、●●●から、今回のAOEC、AAOECの考え方については案どおりでよいということとともに、

経口投与毒性試験結果からの気中濃度換算についてということで御意見頂いております。「投与時間の係数について疑問があります。経口投与試験での投与期間の関係といたしまして、まず経口投与毒性試験では、ラット及びマウスの反復投与試験ですと、一般的に摂餌投与で投与いたしますけれども、この場合、げっ歯類の行動特性として、夜、照明時間の暗期に摂餌いたしますので、投与時間としては1日のうち8時間～10時間と考えられます。

また、イヌの反復投与試験ですと、給餌は1日に1～2回ですので、摂餌投与であっても投与時間としては1日のうち1回1時間程度、また、カプセル投与の場合も1日1回というふうになります。発生毒性試験の場合ですと、こちらは妊娠期間中の強制経口投与ですので、投与は1日1回というふうと考えられます。

以上のように、1日での投与時間は経口投与試験では異なるものの、反復投与することによって被験物質の血中濃度が累積して毒性が発現すると考えられます。よって、経口投与毒性試験結果からの気中濃度換算において、1日での投与時間に関わる係数は考慮しなくてもよいのではないのでしょうか」ということで御意見頂いております。この考え方につきまして、事務局よりの考え方をお示ししております。今回、表12などで経口投与毒性試験から吸入毒性試験に換算するといったことを実施しております、その際の考え方ということでこういった式を用いまして、時間などの換算を記載してございます。こちらについての●●●からの御意見でございましたけれども、事務局の考え方といたしましては、吸入毒性試験と経口毒性試験を比較するために、体内用量にて比較するという考え方で以下のように考えております。

まず①といたしまして、反復経口投与による体内用量は、NOAELと平均体重を掛けまして、経口吸収率から体内用量が得られます。一方、反復吸入投与による体内用量でございますけれども、こちらはNOAEC、気中濃度と1日の平均呼吸量、そして吸入した時間、1日のうち何時間吸入したかというところから量が得られます。こちら、週に7日間のうち5日間吸入した、また、吸入吸収率といったものも係数としては必要となってまいります。

①と②が体内用量でございますので、これらが互いに等しいと仮定いたしまして、NOAECについて解きますと、NOAELに平均体重と1日平均呼吸量で除し、また、何時間暴露したかといったところの時間の換算が必要となってまいります。

ここで末尾の経口吸収率と吸入吸収率の比率につきましては、今回はNOAECを押し上げる結果となりますので、安全側に立って計算式から外しておりますので、結果といたしましては、こちらに示しているような形で、NOAELに平均体重と1日当たりの動物の平均呼吸量、それと何時間暴露したかといった数値を掛けることにしております。こういった時間の換算を考え方の中に入れることで、量換算として比較するために吸入した時間を考慮することが必要となってまいります。こういった考え方で吸入毒性試験と経口毒性試験の比較が可能になるというふうと考えております。

次に、今回お示しするものとしまして、暴露濃度の推計についてでございます。こちら、経皮吸収試験につきましては、1, 3-ジクロロプロペンを含む試験結果は提出されておられません。圃場における農薬使用者暴露試験につきましては、4試験提出されてございます。

まず一つ目としまして、日本で1985年に実施されました非G L Pの試験がございます。こちらは3圃場で実施しておりまして、処理時とガス抜き時の使用者の口元気中濃度を測定しております。

また、二つ目としまして、日本で1986年に実施されました非G L P試験がございます。こちら、調製時も含む形で処理時の気中濃度を測定しておりまして、そのほか処理後の投薬から1週間から2週間後にガス抜き時の気中濃度を測定しております。

また、三つ目としまして、アメリカで1993年に実施されましたG L Pの試験がございます。こちら、調製時と処理時について気中濃度を測定しておりますけれども、試験の内容としまして、試験に用いた散布器具、処理器具が3種類ございます。まず調製時につきましては、いずれも製剤の缶、ドラム缶ですとかバルク缶から土壤消毒機のタンクに積み込むような機器となっております。モーターの付いたポンプなどとなります。この際に通常の積み込み器具を用いているもの、それと、ドライディスコネクター付きということで、液だれを防止するような装置が付いているもの、それと、三つ目としまして、蒸気回収装置付き積み込み器具がございます。液だれ防止のほかに、タンクの中に発生した蒸気も回収するような装置となっております。

また、処理時につきましては、いずれもトラクター牽引式でございますけれども、暴露低減機能が付いていない通常の土壤消毒機のほかに、②としまして、液だれ防止弁付きの土壤消毒機、また、③としまして、液だれ防止弁付きの土壤消毒機に加えまして、使用者の乗るキャビンが密閉型のキャビンとなっております。外気を取り入れる際に活性炭フィルター付きの外気を取り入れる装置が付いているようなものとなっております。

これらの3種類の性能の異なる機械を用いて、それぞれの暴露、気中濃度につきまして比較をしているような試験となっております。こちらの処理器具につきまして、各15例ずつ実施されております。

四つ目の試験としまして、日本で1995年に実施されました非G L Pの試験がございます。こちらはメチルイソチオシアネート・1, 3-ジクロロプロペンの混合剤となっております。1例で実施しております。

こちらにつきましては、処理時の作業の中で被覆を行っております。処理後、投薬から20日後に被覆を除去する作業とガス抜きの作業、それぞれで気中濃度を測定しております。

これら提出されている試験成績につきまして、気中濃度を表13及び表14に取りまとめました。アメリカの試験につきましては、使用した器具ごとに気中濃度を取りまとめて記載しております。日本の試験につきま

しては、いずれも同様の専門の器具を用いていると考えられましたので、試験①、②、④を合わせて取りまとめおります。

アメリカの気中濃度につきましては、作業時間として4時間の作業時間で実施した平均の気中濃度となりますけれども、日本につきましては、調製時の気中濃度につきましては、瞬間気中濃度を測定した結果しかございませんでしたので、こちらは瞬間気中濃度4例ございましたので、それを取りまとめさせていただきます。

表14に処理時の気中濃度を取りまとめしております。アメリカの試験につきましては、使用した機械の種類ごとに取りまとめしております。また、日本につきましては、処理時のデータのほかに、処理後1～2週間後に実施する被覆除去ですとかガス抜き作業時のデータがございますので、それらのデータを取りまとめしております。

調製時のアメリカ及び国内の試験成績の暴露評価への利用についてでございますけれども、国内で流通している処理機を調査いたしました。こちらは机上配布資料9としてお示ししております。こちら、国内で土壌処理機を販売しているメーカーのホームページなどから情報収集いたしました。その結果といたしまして、まず薬液のタンクにつきましては、製剤缶をそのまま薬液タンクとして処理機に搭載する形となっております。

また、暴露防止についてですけれども、暴露防止の薬液だれ防止装置が基本的に付いている装置となっております。

資料8に戻ります。国内で一般的に流通している処理機がこういった製剤缶を薬液タンクとして積載するような形となっておりますので、調製時に薬液の移し替えを行うことは一般的ではないと考えられます。表13にお示ししましたアメリカの①から③の調製時のデータは、ドラム缶またはバルク缶から薬液タンクへの移し替えを行う際のデータでございます。①につきましては、移し替え器具脱着時の液だれが暴露の要因の一つとして示唆されております。また、調製時の③の機械につきましては、対応するような性能の機械が日本ではないと考えられます。また、国内データは瞬間測定によるデータしかございませんけれども、製剤缶の1回の交換時間が2分から4分程度と短いということが圃場試験のデータから確認できました。瞬間測定値が調製時の暴露濃度をある程度代表していると考えられます。こういったことから、アメリカにおける②の移し替え時のデータが調製時の暴露評価に用いることが可能と判断いたしました。

次に、処理時のアメリカ及び国内の試験成績の暴露評価への利用についてでございますけれども、処理機を調査した結果、国内で一般的に流通している処理機は机上配布資料9に示したとおり、液だれ防止装置が基本的に付いていることが見受けられます。ただ、活性炭フィルター付き密閉型キャビンのトラクターは日本では一般的ではないことから、表14におきますアメリカの①の土壌処理機及び③の土壌処理機につきましては、暴露評価に用いないことが適切であると判断いたしました。アメリカの②の液だれ防止装置付き処理

機を用いたデータについてでございますけれども、こちらにつきましては、机上配布資料10で気中濃度等を比較しております。

日本のデータにつきましては、被覆する場合若しくは被覆しない場合など、処理時の条件が必ずしも一定ではありませんが、これらのデータにつきまして、アメリカの②のデータ、オレンジ色で示した箱ひげ図となりますけれども、こちらと比較したところ、同程度の分布が認められました。また、国内の処理時のデータとガス抜き時とを含むデータとアメリカのデータを比較しましたところ、アメリカの②のデータが全体的に高い値を示しておりますので、アメリカの②のデータを用いることで、日本の処理時、覆土、鎮圧被覆、被覆除去、ガス抜きなどを含むような処理時の暴露評価を行うことが可能と判断いたしました。

資料8に戻ります。これらの論点につきまして「事務局より」のボックスで論点を整理しております。アメリカのデータの選択につきましては、先ほど申し上げたとおりでございます。アメリカの調製時、処理時共に②のデータを用いることが適当と判断いたしました。また、日本のデータの取扱いについてでございます。調製時、処理時、いずれもアメリカの②のデータの方がGLPデータであるということ、また、例数が15例と十分にあること、それと、気中濃度も日本のデータ分布と同程度であるということから、アメリカのデータを用いることで日本の使用時の評価が可能と判断いたしました。

また、暴露評価に用いる値の取扱いでございます。試験成績から得られる数値といたしまして、平均値、75%ile値、最大値がございます。事務局としては、例数が15例あることから、75%ile値と最大値を暴露濃度として用いることが可能と判断いたしました。また、アメリカと日本では面積当たりの投下量が異なりますが、アメリカの試験場所ごとに投下薬量が異なったものの、気中濃度の分布に有意差はなく、投下薬量に比例する様子はありませんでした。こちらは机上配布資料10にお示ししており、試験場所ごとに投下薬量が異なりますけれども、これらを箱ひげ図としてそれぞれ気中濃度の分布をお示ししております。

青のワシントン州の投下薬量が最も多いのですが、気中濃度の分布としては、アリゾナ州の方がやや高い値を示しているという傾向がございます。

一方、日本につきましては、投下薬量11～32.8リットルと、今回得られた圃場試験では様々な投下薬量で実施されておりますけれども、気中濃度の分布としては、アメリカのデータと同程度、同じような範囲内で分布していることが分かりました。

また、欧米の評価でも当該試験を評価に用いておりますけれども、投下薬量で気中濃度を補正するといったことはせずに、そのまま数値を用いております。また、アメリカの試験の気中濃度と日本の投下薬量で実施した圃場試験の気中濃度の差がなかったことなどから、少なくとも本件で評価を検討している製剤の投下薬量の範囲であれば、試験成績の結果をそのまま用いることが可能ではないかと考えております。

資料8に戻ります。本件につきまして、委員から事前に御意見を頂いております。●●●からは、「日本

のデータ数が少ないことは残念ですが、アメリカのデータでカバーされていると理解したので、事務局案で問題ない」と御意見頂いております。また、気中濃度の分布につきましても、御意見頂いております、「投下薬量に比例しないという点につきましては、実際に試験を行った経験からも同意できます。投下薬量の違いよりも、地温、気温及び作業者の取り回しの違いが影響を与えていると思われます」と御意見頂いております。

また、●●●からも、調製時及び処理時について、「アメリカの②のデータを採用することによい」と御意見頂いております。また、●●●からも、「過小評価にならない考え方であり、問題ない」と頂いております。また、●●●からは、「日本で実施した利用可能な圃場試験データが限られていることもあり、アメリカのデータを用いることはやむを得ないと考えると」御意見頂いております。

本剤につきましては、日本のデータが少ない状況ではございますが、アメリカで実施したGLPデータが十分な例数があり、使用方法の比較においても、日本の使用方法と大きな差が認められず、暴露濃度の分布についても、日本で実施した試験結果をおおむね包含する濃度分布であったことから、過小評価にならないと考え、アメリカのGLPデータを本剤のリスク評価に利用可能と判断いたしました。

次に、暴露濃度の推計でございます。提出された圃場試験成績のうち、アメリカのデータを暴露濃度の推計に用いることといたしました。調製時及び処理時について、それぞれ農薬使用者暴露許容濃度と比較いたしました。それぞれ15例のデータが利用可能であることから、75%ile値の気中濃度として調製時は3.17 mg/m³を、処理時は1.53 mg/m³をAOECと比較する農薬使用者暴露濃度として利用することが妥当と判断いたしました。

また、最大気中濃度として調製時は6.72 mg/m³を、処理時は6.09 mg/m³をAAOECと比較する農薬使用者暴露濃度として利用することが妥当と判断いたしました。

推計に用いましたパラメータ等及び暴露濃度の推計結果を別添2に取りまとめております。

こちら、調製時及び処理時の75%ile値を取りまとめたものでございます。また、暴露評価に使用した防護装備の種類と透過率につきましては、こちらにお示ししております。半面型防毒マスクにつきましては透過率10%、全面型防毒マスクにつきましては透過率2%を用いることができます。

調製時につきましてはですが、半面型防毒マスクを付すことで、AOEC、AAOEC共に超過しないことが分かりました。処理時につきましては、防護装備に半面型防毒マスクを用いることで、AOEC、AAOEC共に超過しないことが確認できました。こちら、備考といたしまして、製剤の毒性、ハザードからその他の防護装備がつく予定となっておりますので、備考に取りまとめてお示ししております。

資料8に戻りますけれども、リスク評価結果といたしましては、別添2に示したとおり、確認したところ、適用病虫害雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の農薬使用者暴露濃度はAOEC及びAAOE

Cを下回っておりまして。

今回の暴露濃度の評価につきましては、アメリカの評価において圃場試験の最大値を急性毒性参照値と比較するといった手法を参考にして、AAOECと比較する案といたしました。また、AOECにつきましては、アメリカの評価では圃場試験の平均値を用いて比較しておりましたが、安全側の数値として75%ile値を用いることが適当と判断いたしました。

暴露量として推定する場合は、調製時と処理時を加算いたしますけれども、気中濃度については、それぞれの作業時の気中濃度をAOEC、AAOECと比較することが適当と判断いたしました。この考え方について御意見頂けますと幸いです。

委員の皆様から事前に頂いた御意見について紹介いたします。

●●●からは、「過小評価にならないよう安全側に立った暴露評価であれば問題ない考える」と御意見頂いております。また、●●●からは、「本剤はAAOECがラット発生毒性の母動物の体重減少を根拠としており、瞬間的な濃度が問題になることはないので、事務局案で問題ない」と御意見頂いております。また、●●●からは、「実際の使用者の暴露時間の方が動物試験の暴露時間よりも短いのではないのでしょうか。今回は作業時間を考慮せず、暴露試験における気中濃度とAOEC、AAOECを比較し、超えないことを確認しており、考え方としては問題ない」と御意見頂いております。また、●●●からは、「今回は作業時間を暴露評価で用いないこととしているが、できれば圃場面積のデータ等から作業時間を推定するなど、精緻な評価をしていくことが望ましい。過大な暴露評価にならないよう御検討いただきたい」と御意見頂いております。

事務局といたしましては、AOEC、AAOECの設定時に作業者の暴露時間を考慮せず、暴露評価で検討することと前回まで御議論いただいております、作物ごとの作付面積や処理機の作業効率等の情報収集を行いましたけれども、処理機の取扱いですとか被覆の有無、圃場ごとの条件等が異なりまして、作業時間の一般化には情報が不足しておりました。これらのことから、精緻な評価が今回は困難と判断いたしました。このことから、本剤につきましては、適用作物ごとの作業時間は考慮せず、農薬使用者暴露試験で得られた気中濃度とAOEC、AAOECとを比較するということでリスク評価を行いました。

実際の使用現場では、農家が自らの圃場に農薬を使用するため、作業時間は毒性試験での動物の暴露時間等よりも短いものと考えられますけれども、過小の評価とならないよう安全側に立った評価として、今回の評価方法の御提案させていただいております。

1, 3-ジクロロプロペンにつきましては、以上でございます。

○●●● ありがとうございます。

まず、AOECを設定したところで、作業時間による補正を行わないこと、これを明記した方がいいかと

うかということですね。●●●、いかがでしょうか。

○●●● 普通であれば、追記をしていただいた段階でよいと思うんですね。全体を通じて改めて読んだ感じで、フラットに感じたところを申しますと、AOECとAAOECの設定で、ここでは追記していただいた故に作業時間による補正を行わないということが強調されてしまっているんだろうというふうに感じております。その後で、暴露濃度推計の方は逆に時間で計算せざるを得ないので、これはもう仕方がないなと思いました。

それはよいとしても、この追記の直後に表10とか表12というのが、要は設定に関連する試験を示す表というのがあるんですけども、その脚注に時間の係数を掛けていることが明記されているんですね。これは評価しない、使わないと言っているAOEC、AAOECの設定に関連する試験でこうなっているというのはどういうことなのかというのは、ちょっと違和感若しくは混乱を読者に与えてしまうのではないかという懸念です。であれば、混乱するくらいだったらと思ったときもあったんですけども、基本的に議事録を読まない場合でもきちんと理解していただけることを目指すのであれば、今、追記していただいた表現を工夫するしかないなと思いました。先生方の御意見も伺いたいところなんですけれども、例えば使用状況を勘案して、今は作業時間による補正を行わないとしか書いてないんですけども、そこにもうちょっと加えていただいて、例えば暴露時間の標準化。もともと6時間の暴露だったのを8時間換算しようとしていたところをやめたわけですね、実態に即して。ですけども、そこまで細かく書いてもいいとは思うんですけども、より短くするのであれば、使用時間を勘案して、暴露時間の標準化若しくは補正は行わないことにしたというような、もうちょっとだけ追記していただくと、少しは違和感を柔らかくできるのかなというふうに考えております。

どこまでやるかは御相談次第とは思うんですけども、何かしら妙な違和感、ある意味、誤解だと思うんですけども、これを生じないように工夫していただければと思った次第です。

以上です。

○●●● なるほど。そうですね。動物のは6時間だけれども、8時間にしなきゃいけないんじゃないかと、そこを補正と言ったんだけど、そもそも時間のファクターは入っているので、言われることは確かに、そうすると、そう言いつつ、表なんか詳しく見ると時間が入っているんじゃないかみたいな話になっちゃいますからね。どっちがいいんですかね。

ほかに先生方、何か御意見ございますか。どうしますか。

○農薬審査官 そうですね。ここは暴露時間の、今現在の農薬使用者の作業時間による補正といった記載ではなく、暴露時間の標準化といった文面に修正するという方がよろしいですかね。こちらの修正案について、どうしましょう。

○農薬対策室長 今、状況をいかに適切に表現するか、そういう問題だと思うんですね。

○●●●● そういうことです。

○農薬対策室長 今、この場ですぐアイデアが、おそらく先生方も含めてぱっと出てこないということが一つあるのと、あと、これも中身的には、今、御審議いただいたベクトルで合っていると思いますので、例えば、この後、表現については、事務局の方でも考えさせていただいて、持ち越しということではなくて、皆さんに御確認いただくような、そういった形でいかがでしょうか。

○●●●● それがいいでしょうね。これは一任じゃなくて、一度皆さんに見ていただくことになると思いますので。

どうぞ、●●●●。

○●●●● すみません。●●●●です。

暴露時間の補正のところでは前回、私が発言させていただいて、少し責任を感じているところですが、勉強不足のところなので、教えていただきたいのですけれども、海外評価書では、AOECを設定するときに、吸入時間、暴露時間の補正というのは一般的にやるものなののでしょうか。

○農薬審査官 そうですね。米国ですと、一般的にこういった土壌燻蒸剤は専門の業者が処理するということもありまして、業としてやりますので、1日当たりの労働時間8時間というふうに考えております。ですので、こちら、毒性指標値につきましても、そういった労働時間を考慮いたしまして、8時間に補正するというようなことをやっております。

ただ、日本ですと、そういった業として土壌燻蒸剤を用いるような方はなく、農家さんが基本的に自分の農地に使うというようなことでございますので、毎日8時間使うといった使用状況ではございませんので、8時間といった換算をするのはやはりちょっとふさわしくはないのかなというところでございます。

○●●●● そうでした。前回、議論した点ですね。そうすると、やはり●●●●に御提案いただいたように、海外評価書の設定の仕方の違いという意味で、何かしら注釈等は入れた方がいいのかなと感じました。

コメントになります。すみません。ありがとうございます。

○農薬審査官 ありがとうございます。

○●●●● そうですね。今のこの案だと日本での使用状況ということだけれども、海外との差というのはここではちょっと分からないですね。

○農薬審査官 そうですね。

○●●●● 一応使用状況は使用状況で、8時間も毎日やってはいないということになるんですけれども。分かりました。ここに関しては、事務局の方で御検討いただくということにいたしまして、後日皆様にお問合せがいくかと思います。

それから、●●●の御意見で、経口の吸収率を変える話ですね。

○農薬審査官 そうですね。経口毒性試験を吸入毒性試験と比較するために気中濃度換算するときの計算の考え方というものでございます。

○●●● ●●●、この回答でよろしいですか。

○●●● 私が申し上げたかったのは少し違っておりまして、本来ならば、例えば経口と経皮を比べるときには、経口吸収率と経皮吸収率を使っております。これは標識体を使った、レベルは違いますけれども、薬物動態試験なわけですね。本来ならば、経口と吸入試験を比べるのであれば、薬物動態試験、個々の薬剤の吸収率が違ってくるので、それを用いるべきで、単純にAOELからAOECに計算上入れるような式は、式としてあってもいいのか分かりませんが、例えばAOELで出てきたデータは、イヌのデータだったら1日1回しか投与されていない、反復経口のデータであれば混餌投与でしている、そこでも全然、経口吸収率が違ってきますので、そういうことを言いたかったのですが、なかなか伝わりにくかったので、申し訳ないことをしました。

ですので、式は式としてあってもいいのか分かりませんが、正確にAOELとAOECを比べるには、本来ならば薬物動態試験、ルートと違う薬物動態試験、これは一般的に医薬品で使われているような手法なんですけれども、そういう指標を用いて換算すべきというふうに、個々の農薬のデータを比較するときには、そういうデータが必要なんじゃないかなというふうに感じております。

余りうまく表現できなくて申し訳ございませんでした。失礼しました。

○●●● 毒性を取るときは、吸入試験で取っていますよね。

○農薬審査官 はい、そうですね。こちら、AOEC、AAOEC等の根拠は全て吸入毒性試験を根拠としております。

○●●● そうです。今回の試験については、おっしゃるとおり、AOEC、AAOECで比較しているので、十分評価できるというふうに思っております。

○●●● そうなると、経口を変換するというようなことは、どこに出てくるのかな。

○農薬審査官 経口を変換する場合につきましては、表10の方でAOECの設定に関連する経口投与毒性影響について、表9に示している吸入試験と比較するために、参考として経口毒性試験の投与量を気中濃度に換算しているということをやっております。

○●●● だから、本当にそれでいいのかという話ですね。

○農薬審査官 そうですね。確かにおっしゃるとおり、体内暴露量というようなことを考えた場合は、本当は吸入での動態だったり、それぞれの試験で混餌とカプセル投与という様々な形態での投与をしておりますので、それらでひょっとすると本来は違うのかなというところは確かにございますね。

本剤については、ただ、揮発しやすいということもあって、単純な混餌投与という試験は余りなく、コーン油とかに溶かして強制経口投与しているような試験が多いのかなというところはございます。

○●●● 関連するかなと思って発言させていただきます。表10と表12の脚注で私、ちょっと違和感を感じたと申したんですけれども、換算式というのは、正に経口を吸入に変えるためのものだと、もともと無理があったのかなと、●●●の話を聞いて、強くさらに感じました。少なくとも表のタイトルが、例えば表10だったら、AOECの設定に関連する経口投与毒性影響等と書いてあるんですね。そのとおりなんですけれども、関連するというのがちょっと強過ぎるかなと。例えば参考にしたとか参考にできる程度にして、この脚注も一緒に弱めていただけると、私が言ったこともまとめて対処できるのかなと。もともとこれは換算して過少にならないようにとかそういう考慮だったのかなと思うんですが、そのあたりも勘案していただいて調整していただくとよろしいかなと思いました。

以上です。

○●●● 本来厳密に換算をしなければいけないところを、一応経口である量投与して得られた毒性がある仮定の下で気体になって体内に入った場合に、とんでもない量にはなっていない、一応比較はできる範囲には入っていることを示すぐらいの感じですかね。

○農薬審査官 そうですね。参考として用いているという意味合いが強いので、経口投与の方が吸入よりも強く毒性が出ていないかといったところを確認するための参考としてお示ししている意味合いが強いというのがございますので、こちらの表現についてもちょっと修文して案をお示しさせていただければと思います。

○●●● 分かりました。じゃ、そういうことで少しここら辺の表現に関しては、事務局の方で検討していただくと。試験は口で飲ませているけれども、指標としてはガスの濃度としているから、ただ、実際に使うときはガスの方で測ってもらガスの濃度はそれに応じて増えていかないうことで、ちょっと難しいですね、そういう意味では。

しかも、さっきのアメリカのデータで、どれだけ薬剤を投下しても、こは余り変わらなくなっちゃったりなんかして、そういう意味では、きれいなドーズ・レスポンスというのは取りにくいわけですね。

○農薬審査官 そうですね。

○●●● だって、ワシントン州のなんかは、かなり投与していても、あんまり気中では、というか、口元の測ったところで出てこないとなると。

ここら辺の表現は少し考えていただくとして、ただ、データとしてこの指標でやって比べるということに関しては、根本的には大きな間違いはないと思いますので、さっき言ったとおり、その方向としてはいいと思いますので、ちょっとここら辺の扱いをどうするか。

○農薬対策室長 そうですね。先ほどの論点と似ているのかなと思ってしまして、この状況をいかに適切に

表現するか、誤解を招かないように書くのかということかと思いますが、事務局の方で表現について工夫させていただきまして、改めて先生方に御確認を頂くようにしたいと思います。

○●●● それでよろしいかと思います。

ここの問題はそれでいいとして、後は暴露量の推計で、残念ながら日本のは本当に例数が少なくて、しかし、幸いなことに米国の②液だれ防止装置付きというやつで比べていただくと、余り日本の現状とは変わらないような形になっているので、これを採用したらいいんじゃないかということで、委員の皆様の意見でも、これを使うこと自体は特に問題にないということでしょうかね。いかがですか、先生方、米国の15例あるG L Pのデータで液だれの防止装置を付けたのであれば、日本での少ないながらのデータとそう大きな変わりはないんじゃないかということで、こっちになっていますけれども、よろしいでしょうか。

●●●、日本のやり方と米国のこの辺とで、実際対応させるような話で今来ているんですけども、特にその辺は違和感ないでしょうか。

○●●● そうですね。先ほど箱ひげのグラフで見せていただいたとおり、過小評価にはならないということが分かっております。

それから、日本の方、大変僅かな例数なんですけれども、一応試験内容を見せていただくと、覆土鎮圧だけではなくて、被覆のデータも含んでいますから、感覚としては、処理した後に日本は被覆を人力でやる場合が多いですので、吸入量としてはそこで少し上がる可能性がありますから、そこを含んだデータであつても過小評価にならない、米国の方で大体暴露量が飲み込まれているということですので、これで問題なからうと思っております。

○●●● ありがとうございます。では、これはこれでよさそうですね。

では、米国のデータを使うということに関して、特に反対というようなことはございませんでしょうか。

ありがとうございます。

最後は、最大量と75%ile値を用いてみることでどうかということですね。これは特に作業時間のことは難しいので、とにかくそこを超えないかどうかということで評価したということで、いろんなデータとか実態とかから考えると、なかなかそこまで精緻にいくのは難しいかもしれないけれども、一応この考え方でどうでしょうかということですが、いかがですか。●●●、大丈夫ですか。

○●●● 75%ileということであれば、それでもいいのかなというふうに思います。

○●●● 圃場面積や何かも考えてもうちょっとというところはどうなのでしょう。

○●●● そうですね。実態とすると、何かすごく数値が違うかなという感覚はあるんですが、ただ、今あるデータで作成していくということだと、こういうことになるのかなというふうには思っております、意見を求められたときも言ったんですが、日本の例数で挙げられているのも古いデータで、今と乖離する部分

もあるのかなとは思いますが、ただ、●●●もおっしゃっていたように、投下量よりも作業とかそういうものの振れの方が大きいという話もあるのであれば、こういう方法で数字を落ち着かせていくのかなというふうにも納得しました。

○●●● そうですね。投下量と気中の濃度が必ずしも相関するわけでないということになると、広いところでたくさん使っても、本当に使用者のところに来るかどうかというのは分からないですものね。

○農薬審査官 そうですね。地温が高いとか気温が高いとかそういったことで気中濃度に影響が多いのかなという、データを見ている限りですとそういった影響だったり機械の性能だったりというところが大きいのかなというふうに感じております。ただ、●●●がおっしゃっていたように、何分、日本のデータが40年ほど前のデータでございますので、ここにつきましては、ただ、機械の性能としては上がって、使用者の方がより暴露しない方法だったり取り回しがしやすいような方法に改良されていっているものかなと思いますので、少なくとも1985年のデータで過小評価をしてしまうということはないのかなと思いますので、その当時のデータであっても、防護装備を着けることで問題ないというところが確認できておりますので、過小評価といった形にならないということで御判断いただければ、まずは今あるデータで判断するというところで、こういった形で問題ないかなというふうに考えております。

○●●● さらに、実態と離れて過大に評価しているというわけではないんですよ。結局今の使い方でも暴露の評価では大丈夫だという話ですよ。

○農薬審査官 はい。現在ついている注意事項等と比較しましても、同程度の防護装備なのかなというふうに考えております。

○●●● ということなので、今、利用できるデータその他を勘案すると、ここら辺のところが落としどころではないかと思いますが、外部の方には評価書の作成過程まではなかなか見ていただけないので、その辺をもう少し分かりやすくするように、表現の方を事務局で考えていただき、改めて皆さんに御検討いただくということで、方向としては、これで特に大きな反対がなければ、そういうことで結論にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、ちょっと宿題が残りますけれども、事務局の方、よろしく願いいたします。

ということで、これで議題は以上ですね。では、本日の議題は以上になりますけれども、先生方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、進行の方を事務局の方にお返ししますので、よろしくお願いします。

○農薬対策室長 ありがとうございます。

1点確認させていただきたいんですが、最後の議題の1, 3－ジクロロプロペンにつきましては、5回にわたりまして御審議を頂いたところでございます。最後、3点ほど御指摘を頂いたかというふうに思っております。そこにつきましては、中身の修正ということではなくて、適切に状況を表現する表現ぶりの工夫ということだと認識をしてございます。その点につきましては、次回の審議持ち越しということではなくて、事務局で修正案を作成させていただいた後に、各委員の先生方に御確認いただいて、それでセットということにさせていただいてよろしいでしょうか。

○●●● はい。

○農薬対策室長 ありがとうございます。

そうしましたら、本日、長時間にわたりまして御審議賜りまして、誠にありがとうございました。

今回の議事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、公開とさせていただきたいと思っております。

また、次回の農薬使用者安全評価部会につきましては、改めて御連絡をさせていただきたいと思っております。

事務局からの連絡は以上になりますけれども、ここまでで御不明な点、御質問等ございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。そうしましたら、以上をもちまして、本日の農薬使用者安全評価部会を閉会とさせていただきます。本日は誠にありがとうございました。

16時30分 閉会