

農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会（第2回） 議事要旨

1 開催日時及び場所

日時：令和3年11月19日（金） 14:00～15:05

場所：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）

2 出席委員（敬称略）

櫻井裕之、美谷島克宏、相崎健一、石井雄二、上島通浩、小坂忠司

3 議事要旨

令和元年農林水産省告示第480号（農薬取締法第四条第一項第五号に掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める件）第1号に掲げる農林水産大臣が定める基準（農薬使用者暴露許容量）その他農薬使用者への影響評価に関する事項についての意見の聴取（アフィドピロペン）を行った。

審議の結果、アフィドピロペンの農薬使用者暴露許容量（AOEL）を0.055 mg/kg 体重/日、急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）を0.13 mg/kg 体重とし、評価書（案）を一部修正の上、パブリックコメントを実施することとなった。

委員からの主な質問又は意見と事務局からの回答は以下のとおり。

（事務局）評価書に記載する代謝試験については、AOEL及びAAOEL設定に必要な経口吸収率に関する事項として、排泄試験（胆汁排泄試験）及び代謝動態試験としてはどうか。

（委員）動物代謝に関し評価書で言及する試験結果として、毒性プロファイルによっては、経口吸収率と代謝物に加え分布等も記載した方が良い場合があるのではないか。

（委員）アフィドピロペンについて、『胆汁を介した糞中排泄が主な排泄経路であることが明らか』という前提で胆汁排泄試験を重視するのは理にかなっているが、それだけに絞り込む（尿・糞の記載をカットするなど）ということであれば、行き過ぎであり、現案レベルの詳細度は必要と考える。また、物性、代謝経路等によっては、記載すべき代謝試験の項目について、個別に検討すべきではないか。

（委員）動物代謝試験の中でも胆汁排泄試験から得られた経口吸収率を優先的に使用することが良い。胆汁排泄試験では、胆管カニューレーションで胆汁中の放射線量を測定できるため、糞中の値はすべて未吸収のものとして計算され、正確な経口吸収率が算出できる。

（事務局）評価書に記載する代謝試験に関する事項としては、経口吸収率を算出するためには、胆汁排泄試験の胆汁中、尿中、糞中等で確認された全ての放射性物質濃度の値が必要であることから、現案レベルより記載内容を省略しないことではどうか。また、物性、毒性プロファイル等によっては、記載する項目を個別に検討す

る。

(委員) 了解

(委員) 「別紙1 主要代謝物略称」を載せるなら、合わせて推定代謝経路図もあった方が読者に親切だが、食品安全委員会評価書に準ずるならば省略しても良い。

(事務局) 推定代謝経路図については、食品安全委員会の評価書に準じたい。

(委員) イヌの無毒性量にラットの経口吸収率をかけて AOEL を算出することに少し違和感があるが、動物代謝試験がラットのデータしかない場合には仕方ないと考える。ただし、文章中にどの試験から経口吸収率を求めたかがわかるように、「ラットを用いた動物代謝試験の経口吸収率は～」のような記載とするのが良い。また、経口吸収率を記載している部分には、ラットのデータであることを明記した方が良い。

(事務局) 指摘のとおり修正する。

(事務局) 被験物質の標識体及び供試動物の性別の違いにより、複数の経口吸収率が得られている場合には、AOEL 及び AAOEL 設定のために用いる経口吸収率は、基本的には、算術平均値を用いることとしてはどうか。

(委員) 経口吸収率については、数値の差異を合理的に説明できるのであれば、基本的に、算術平均値で良いと考える。

(委員) 毒性本体がわかっており、どちらの標識体の結果を採用するのか説明できる場合などは、個別に判断する必要がある。

(委員) AOEL の設定根拠とした NOAEL に近い投与量の吸収試験結果があれば良いが、一桁以上違うような投与量しかない場合、どのように吸収率を推定するかは難しい。

(委員) 動物代謝試験の用量設定は、低用量及び高用量の2種類で実施することが多い。低用量は、90 日間反復経口投与毒性試験の NOAEL の値とする場合が多いため、一般的には、低用量の経口吸収率を用いることで良いと考える。

(委員) アフィドピロペンの経口吸収率に雌雄による顕著な差はないと考えるが、ピラノン基の6位と4位の標識位置の違いで、試験結果が示すような経口吸収率の差が出るとは考え難い。これら2つの試験を比較すると、使用動物の週齢の違いの他、ピラノン基の4位標識体を投与した試験では、胆汁の採取が上手くいかず、統計に含めなかった個体が多いなど、実験手技の熟練度の違いが考えられた。これらのことから、ピラノン基の4位標識体を投与した試験の結果は除いて、算術平均値を算出した方が良いと考える。

(事務局) アフィドピロペンのピラノン基の4位標識体を用いた胆汁排泄試験では、胆汁が十分に採取できなかつた等の理由により、統計に含めなかつた個体が多くいたことを考慮し、AOEL 等の算出に当たっては、アフィドピロペンのピラノン基の

6位標識体を用いた胆汁排泄試験から算出した経口吸収率のみを採用する。また、性別による顕著な違いが無いと判断し、ピラノン基の6位標識体を3 mg/kg体重の用量で投与した雌雄の経口吸収率の値の算術平均値を採用する。

なお、異なる標識体を投与した試験の結果から得られた経口吸収率については、今後も、ばらつき等も確認した上で、算術平均するかどうかを判断することによるしいか。

(委員) 了解

(委員) 海外の評価結果を記載してはどうか。

(事務局) 我が国と同じ評価法である欧州の評価結果がある場合は、欧州のAOEL及びAAOELを記載する。他方、米国の評価法は我が国と異なり、経皮、吸入の各々について指標を設定しておりAOEL及びAAOELと単純に比較できないため、米国の評価状況については、記載しない方針で考えている。なお、アフィドピロペンは欧州に登録がないため、海外の評価結果を記載していない。

(委員) AAOELの設定に当たり、妊娠女性などの感受性の高い集団はフォローできているのか。血中プロラクチン濃度試験のNOAELは繁殖や発生毒性試験のNOAELをカバーできているのか。

(事務局) AAOELのエンドポイントの選択に当たり、繁殖毒性試験、発生毒性試験もAAOEL設定の根拠試験であり、指摘の点を考慮していると考えている。

(委員) 血中プロラクチン濃度をAAOELの設定根拠とした理由は如何。

(事務局) アフィドピロペンについては、2年間発がん性試験で、子宮腺癌の発生頻度が増加するなど、性腺への影響があることから、複数のメカニズム試験が提出されている。これらの結果を受けて、食品安全委員会において「ラットを用いた血中プロラクチン濃度測定試験において投与初期からプロラクチン減少が認められ、これは、アフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響を示唆するものと考えられることから、プロラクチン減少はアフィドピロペン投与による急性影響を反映する指標であると考えられた。」と評価されて、ARFDの設定根拠試験として、血中プロラクチン濃度測定試験が選ばれている。このため、AAOELの設定根拠試験も血中プロラクチン濃度測定試験を採用した。

なお、食品安全委員会において、「雄生殖器にも検体投与の影響が認められ、アフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響は雄にも起こりうると思われたことから、一般の集団を対象とすることが妥当と判断した。」とされている。

(以上)