

農業資材審議会農薬分科会

農薬使用者安全評価部会

(第5回) 議事 (3)

農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会

(第5回)

令和4年9月2日(金)

14:30~15:20

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

2 議 事

(3) 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(メトブロムロン)

(4) その他

3 閉 会

○●●● それでは、皆さんお戻りでしょうか。

では、議事3、令和元年度農林水産省告示第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のメトブロムロンの審議に入ります。

事務局より資料6の説明をよろしくをお願いします。

○農薬審査官 それでは、資料6に従いまして御説明を申し上げます。

資料の中で事務局より、それから、委員から事前に寄せられたコメント等、本部会限りの内容につきましては四角で囲んでいます。

それでは、まず初めに評価対象農薬の概要について御説明をいたします。

申請者は石原産業株式会社、剤の化学的な構造、それから、物理的・化学的性状は3ページ、4ページ、5ページにお示ししたとおりです。本剤はLogPowが2.48、そして、加水分解性が低い、加水分解に安定な成分です。申請に係る情報としまして、海外では欧州連合において有効成分として承認されていまして、欧州各国において製剤が登録されています。今般、新規有効成分メトブロムロンを含む製剤であるプロマンフロアブルの登録申請を受けました。

作用機作としては、尿素系の非ホルモン型移行性除草剤であり、光化学系Ⅱのプラストキノンによる電子伝達を阻害することで活性酸素が発生し、細胞膜の破壊、色素生成の阻害が起こると考えられています。作用機作のHRACコードは5に分類されています。

次に、適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法です。

今回申請されたのは1製剤でメトブロムロン41%水和剤です。適用作物は小麦、大豆、小豆、いんげん豆、ばれいしょで、適用雑草は1年生雑草、10a当たり本製剤を300mLから400mLを100Lの水に希釈して、播種後出芽前、それから、ばれいしょにおいては萌芽始期までに全面土壌散布をするという使用方法です。

●●●より当初の表題が適用病害虫となっているところについてコメントを頂きましたので、適用病害虫雑草等と修正をしております。ありがとうございました。

それから、次にまいります。

安全性に係る試験の概要です。本剤は8月9日内閣府食品安全委員会におきまして、食品健康影響評価を受けています。

まず動物代謝ですが、フェニル環を¹⁴Cで標識したフェニルラベルのメトブロムロンを用いた排泄試験及び動物代謝試験の結果から、動物体内への経口吸収率及び代謝の概要をまとめました。

まず、経口吸収率です。排泄試験が3試験提出されていまして、最初の2つがGLP試験です。1つ目が

SD系ラット雌雄各5匹にフェニルラベルのメトブロムロンを0.5mg/kg又は50mg/kgで単回経口投与いたしました排泄試験で、その結果を表2にお示しました。表2から投与後168時間後の尿、それから、ケージ洗浄液、組織プラスカーカス、それらの合計から経口吸収率は0.5mg/kg低用量群で少なくとも82.1%、高用量群で少なくとも69.1%でした。

2つ目の試験ですが、Tif:RAI f ラット各雌雄5匹にフェニルラベルのメトブロムロンを50mg/kg、高用量で単回経口投与した排泄試験です。結果は表3にお示しするとおりで、投与後72時間の尿、ケージ洗浄液、肝臓、全血、脾臓、カーカスの排泄物の合計から経口吸収率は少なくとも雄で83.1%、雌で81.1%と算出をいたしました。

3つ目の試験ですが、右経静脈カニューレを挿入したSD系ラットにフェニルラベルのメトブロムロンを低用量又は高用量で単回経口投与した体内動態試験です。その結果を表4にお示ししています。試験の結果から投与後96時間又は120時間の尿、ケージ洗浄液、全血の合計から経口吸収率は低用量で少なくとも79.7%、高用量群で少なくとも71.8%と推定をしました。

事務局からです。3番目の試験につきましては吸収試験との併合試験ということで、採血分が回収できていない等によりまして正確な排泄率が求められていないということで、本試験は参考資料とさせていただきますが、この資料の取扱いについて御意見を頂ければと考えています。●●●、●●●より事務局案に同意をいたしますという御回答を頂いているところです。

続きまして、代謝物分析の結果です。

こちらは2試験の結果が提出をされています。1つ目は先ほどの2つ目の排泄試験の24時間の糞又は48時間の尿、そちらの代謝物分析をした結果です。結論から申し上げますと、代謝物のプロファイルに性別による顕著な差は認められませんでした。尿中、糞中とも未変化体のメトブロムロンは認められておらず、代謝物分析の結果からラットにおいてメトブロムロンの主要な代謝経路はN-脱メチル化による代謝物Iの生成、それから、代謝物Iの脱メトキシ化による代謝物IIIの生成、さらに、そのフェニル環の水酸化と引き続き硫酸抱合体の生成等が主要代謝経路と考えられました。

2つ目の試験におきましても主要代謝物が代謝物XXIIIとして同定されていますが、こちらは代謝物XIのグルクロン酸抱合体ということで、先ほどの試験と同様の代謝経路を取っていることが推察されました。

以上の結果からメトブロムロンはラット体内で比較的速やかに代謝を受けまして、より低分子の代謝で変換され、排泄をされているということが分かりました。

代謝に関しては以上です。

○●●●では、この剤の概要から適用、それから、吸収試験から体内の代謝ですね、ここまでに関して何かございますでしょうか。

適用病害虫の修正の件は、もともと害虫じゃなくて草への剤だから、これは修正の通りですよ。

○農薬審査官 今回、除草剤ということで適用病害虫というのは適切でない表現でして、植物成長制御剤というものもありますので、適用病害虫雑草等というような表現で今後は統一させていただければと考えます。

○●●● という事なので、これは皆さんよろしいでしょうか。

●●●、ありがとうございました。

それでは、次ですね。カニュレーションをやった試験で、これは吸収試験を兼ねており正確な排泄率は求められないので、参考データにしましょうかということで、●●●と●●●は同意しますということですが、ほかの先生方、特にこれに関して問題はないでしょうか。

よろしいですか。

では、これは事務局案で合意ということといたします。

ここまでの時点で改めて何かコメント、御意見等ございますでしょうか。

よろしいですか。

それでは、説明を続けてください。

○農薬審査官 それでは、2の毒性試験の結果概要について御説明をいたします。

資料1、食品安全委員会の評価結果ですが、それに示す各種毒性試験の結果は表5に取りまとめています。急性毒性試験から慢毒、発がん、遺伝毒性、発生・生殖毒性試験、それから、生体機能への影響試験、メカニズム試験が提出されております。概要を申し上げますと、メトブロムロンの急性毒性は弱く、ごく軽度な眼刺激性及び皮膚刺激性、強い皮膚感作性が認められました。後半部分につきましては●●●のコメントにより追記をしています。

短期及び長期反復経口投与による影響は、主に血液（溶血性貧血）に認められました。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。個々の試験の詳細は表5にお示しをしております。幾つかの箇所に誤記がございまして、事務局修正とさせていただきます。

18ページにいただいていただきまして、これらの結果のうち食品安全委員会におきまして、ラット及びマウスを用いた28日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できていませんが、より低用量で長期間実施されました2年間慢性毒性試験及び24か月間発がん性試験におきまして無毒性量が得られたことから、ラット及びマウスにおける無毒性量が設定されています。食品安全委員会では、食品から摂取するメトブロムロンの許容1日摂取量、ADIはイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の雄のNOAELである0.46mg/kgを根拠として、安全係数100で除した0.0046mg/kgがADIとして設定をされています。

また、メトブロムロン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又は最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の雄のNOAEL1.59mg/kg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0.015mg/kgが急性参照用量ARfDとして設定されています。

次に、農薬使用者暴露許容量（AOEL）です。

まず、急性毒性試験の結果及び28日間反復経皮投与毒性試験の結果におきまして、経皮又は吸入経路特異的な毒性が認められなかったこと、それから、農薬としての使用方法から、メトブロムロンのAOELの設定に当たっては経皮又は吸入経路特異的な毒性を考慮する必要はないと判断いたしました。そのことから、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AOELを設定することといたしました。

また、先ほど申しましたようにラットを用いた28日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できませんでしたが、より低用量で長期間実施されたラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験及び2年間慢性毒性試験におきまして無毒性量が得られていることから、ラットにおける無毒性量は得られていると考えられました。

なお、マウスにつきましては短期毒性試験で無毒性量が得られていないことから、24か月間の発がん性試験の結果も考慮いたしました。それらの試験は表7にまとめています。表7にお示しした各試験から得られた無毒性量のうちの最小値は、イヌを用いた1年間の反復経口投与毒性試験の0.46mg/kgでした。また、この0.46mg/kg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0.5mg/kg投与群の82.1%から82.6%であり、経口吸収率は80%を超えるということから、AOELの設定に当たりましては、経口吸収率による補正は必要ないと判断いたしました。

以上の結果から、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験のハインツ小体増加の無毒性量である0.46mg/kgを安全係数100で除した0.0046mg/kgを農薬使用者暴露許容量（AOEL）と設定いたしました。

御参考として、本剤は2014年に欧州で評価をされています。その評価状況を記載しています。日本と同じ試験成績がAOELの根拠となっていますが、EFSAは食品安全委員会が毒性影響としました50ppmでのハインツ小体増加を毒性影響と判断しなかったため、無毒性量が異なります。本部会では食品安全委員会の評価結果に基づいてAOELを設定いたしました。

次に、急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）の設定についてです。

メトブロムロン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8にお示ししていますが、その無毒性量又は最小毒性量のうちの最小値は、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の雄のメトヘモグロビン増加の毒性量である1.59mg/kgでした。得られた毒性所見を検討した結果、メトヘモグロビンの増加が単回投与による影響であるか確認した試験は提出されていないものの、反復投与試験においても早くて投与後4週で影響が認められているという結果が得られており、単回投与による可能性を否定できる知見がないことから、これを根拠として安全係数100で除した0.015mg/kgをAAOELと設定いたしました。また、経口吸

収率による補正は必要がないと判断をしています。

四角囲みのところですが、AOELの設定根拠試験であるイヌを用いた1年間の反復経口投与毒性試験の最小毒性量で認められたハインツ小体の増加につきましては、食品安全委員会におきまして検体の反復投与により一部が蓄積されると考えられていまして、蓄積性を考えると同じ急性の指標であるARfDのエンドポイントには適さないという議論がありまして、エンドポイントの候補から削除された経緯がございました。メトヘモグロビンの増加につきましては、先ほど申し上げたとおりの食品安全委員会の議論がございまして、AAOELについてもエンドポイントとして記載をしています。こちらにつきまして、●●●、それから、●●●より事務局案に同意いたしますという御意見を頂いています。

AAOELについてのEFSAの状況ですが、2014年の評価においては、当時欧州でAAOELのガイダンスがまだ作成されておらず未評価という評価結果となっています。

以上が毒性指標についての評価結果です。

○●●● それでは、毒性指標の方についての御説明でしたけれども、ここまでについて何か御意見、御質問等ございますでしょうか。

四角囲みとしては21ページですか。これは欧州の評価状況ですね。ただ、同じ試験を使っているけれども、毒性影響の解釈が向こうと食安委で違いがあるけれどもこちらは食安委の方を取ってこのように記載したということですね。これは特段問題ないでしょうか。よろしいですか。

そしたら、次の四角囲みが24ページのAAOELのところですね。これも似たような話ですけども、メトヘモグロビンの増加は投与後の早いときから見られているので、これは急性影響とって良いのではないかと、この無毒性量を安全係数で除した0.015mg/kgでどうでしょうかということですね。●●●と●●●は賛同しますということですけども、ほかの先生方、よろしいでしょうか。

特に問題ないようなので、これでよろしいと思います。

次の四角囲みは初めて記載するというだけなので、これは特段何か問題にはならないと思いますので、食品安全委員会の評価に基づいてのNOAEL、それから、AAOELのこの値について特に質問、御意見のある委員はいらっしゃいますでしょうか。

よろしいですね。

では、次は暴露量の方ですかね。では、次に進みたいと思います。

○農薬審査官 それでは、暴露量の推計に移らせていただきます。

本剤におきまして経皮吸収試験が提出されています。試験の概要、それから、経皮吸収率の推定、暴露評価に用いる経皮吸収率の推定等について取りまとめているのですが、今回初めてこの試験を評価するということですので、評価書に記載する内容について御検討いただければ幸いです。

経皮吸収率の推定について御説明をいたします。提出されましたのは¹⁴C標識のメトブロムロンを用いた *in vitro*の経皮吸収試験です。試験方法として、まず被験物質の調製ですが、非標識メトブロムロンに標識体のメトブロムロンを添加して、更に製剤の白試料を混合して、41%水和剤となるように調製をしました。こちらを製剤の被験物質としています。また、同様の調製方法により、更に水と混合しまして50倍希釈液を作製して、こちらを希釈液の被験物質としています。

採取に係る試験方法ですが、試験容器（レセプターチャンバー）にレセプター液を満たしまして、その上部にヒトあるいはラットの皮膚試料を接触させまして、調製した製剤あるいは50倍希釈液を皮膚試料に塗布し、6時間処理をいたしました。試験はそれぞれ6例で実施しています。処理6時間後、それから、24時間後に皮膚試料を洗浄、また、24時間後に皮膚を押さえていますドナーチャンバーを洗浄し、その洗浄液を採取しました。処理24時間後に皮膚試料を採取しまして、テープにより角質層中の放射性物質を回収、テープストリップと表現しておりますが、これを回収いたしまして、その濃度及び回収率等を測定いたしました。また、レセプター液を経時的に採取いたしまして、皮膚を透過した放射性物質の濃度を測定いたしました。試験結果の概要を表9にお示ししています。

なお、本試験はヒトとラットの皮膚で実施していますが、農薬使用者への影響評価ガイダンスに示されています試験の優先度に基づきまして、ヒトの試験結果を採用いたしまして、その結果を表9にまとめています。

表9ですが、上からサンプル数、それから、設定濃度、設定投与量を記載しています。各群の投与量に対する回収率としまして、まず吸収率から除外できる量として6時間後及び24時間後の皮膚試料の洗浄液、それから、ドナーチャンバー洗浄液、これらを吸収率から除外できる量、余った製剤として回収をしたものです。

それから、皮膚試料に関する量です。テープストリップとしまして5回実施をしています。「1から2」と「3から5」に分けて記載をしまして、「3から5」が角質層中に含まれる放射性物質質量を示しています。その下の皮膚試料中の残渣量も皮膚試料として記載をしています。その下の吸収量、こちらは皮膚を通して下のレセプター液に吸収された量です。レセプター液、それから、レセプターチャンバーの洗浄液がこちらに該当しております。トータルの回収率は103.1%と98.89%と良好な回収率を示しております。

また、完全に吸収されたか否かという部分ですが、皮膚採取期間の半分の期間における透過率、こちらで判断をいたします。24時間の試験ですので、12時間後に24時間後の75%以上が回収されているかどうかということで、本試験については回収されていることが確認をできていないという結果となっております。以上の結果から、経皮吸収率の推定を実施いたしました。

まず、角質層中の残渣量を合算するかどうかですが、こちらは試験終了時の透過量に対する試験半分の期

間の透過量の割合が75%以上であるかどうかで判断いたしますので、今回それが確認できなかったということで、3枚目以降のテープストリップ由来の角質層中の残渣量、こちらを経皮吸収率に合算いたしました。

2つ目といたしまして、試験の回収率の補正ですが、製剤及び希釈剤の平均回収率が95%以上であったことから、回収率による補正は行いませんでした。

次に、サンプル間の変動ですが、皮膚試料が6例ということから、ガイドラインに基づきまして係数1.0を標準偏差に乘じサンプル間の変動を考慮して最終経皮吸収率を算出いたしました。

1から3に従いまして、製剤につきましては平均回収率の0.50プラス標準偏差の0.19に係数1.0を掛けました値を足し合わせました0.69%、それから、50倍希釈液も同様の計算をいたしまして、8.30%と算出をいたしました。

暴露評価に用いる経皮吸収率についてです。

申請されたメトブロン水剤は経皮吸収試験に用いた製剤と同一処方であることから、評価における製剤の経皮吸収率は0.69を適用いたしました。

次は希釈液ですが、経皮吸収試験に用いた希釈倍数は50倍、申請された使用方法におきます希釈倍数としては250倍であることから、製剤と50倍希釈液の試験結果2点を用いた線形外挿法によりまして、250倍希釈液の経皮吸収率を39%と推定して、それを適用いたしました。

なお、本剤につきましては、圃場における農薬使用者暴露試験結果は提出されていません。

求めました経皮吸収率を予測式に代入して、暴露量の推計を実施いたしました。

リスク評価結果です。申請されました適用病害虫雑草等の範囲及び使用方法に従って使用した場合の推計暴露量に対するAOELの占有率及びAAOELの占有率は、防護装備として調製時に不浸透性手袋、そして、処理時に長袖、長ズボンの作業衣を着用する条件におきまして100%を下回っています。結果は表11にお示ししております。一番右側のカラムが、%AOELと%AAOELの値で、全ての作物、使用方法において100%を下回っていることを確認しています。

なお、この表につきましては、先ほど御説明しました評価結果の本文と合わせて防護装備ありの結果に修正をしております。

表11の結果についてですが、本剤の使用法の薬量が300から400mL/10aと幅のある申請がされています。薬量と希釈水量の組み合わせで経皮吸収率も異なる値を適用することになりますので、両方の推計が可能ですが、推計された暴露量は最大の有効成分投下量であります400mLの推計結果が最大となるということで、表11には400mLの結果のみを記載しています。こちらでよろしいかどうか御検討いただきますと幸いです。●●●●、それから、●●●●、●●●●、●●●●、●●●●、●●●●より事務局案に同意いたしますという御意見を頂いています。

暴露量の推計につきましては以上です。

○●●● ありがとうございました。

それでは、暴露量の推計のところですね。この四角は今回初めて評価する試験ですので、記載する内容についてということは、これを記載するということですか。

○農薬審査官 基本的にこちらに記載した内容で過不足はないかということで委員に御意見を伺っているところです。既に●●●からは幾つか修正の御意見を頂いてしまして、その部分は評価書案に反映をしています。

○●●● ということですが、●●●、よろしいでしょうか。

○●●● 確認しました。どうもありがとうございます。これでよろしいかと思えます。

○●●● ありがとうございます。

次の四角囲みは、投下量に幅はあるけれども多い方でどうかということで、全員の委員の方からそれでよろしいでしょうという話ですね。●●●も最大有効成分投下量ということで、この記載でよろしいのではないかといいことですね。こちらに関しては最大投下量の400で計算して良いということで皆さん御同意のようすけれども、特にここで問題ある方はいらっしゃいますか。よろしいですね。

それでは、あとはそれに基づいての計算で、防護装備があれば暴露はこういうことになるだろうということで表にまとめてあるということなので、ここは特に問題ないと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ほか、評価書全体を通して何かコメント、質問、意見等ございますでしょうか。

○●●● すみません、●●●です。

○●●● お願いします。

○●●● 今の御説明をしていただいた経皮吸収試験というのを私は初めて *in vitro* の試験を見たものですから、今回評価書に盛り込むということで確認させていただいたのですが、例えば食品安全委員会のその他の試験とかの補強する実験だと、GLPとか非GLPと書いてあります。試験のクライテリアみたいな。この試験というのは、そもそもGLPとか非GLPという区別ができていのかどうか、もしできているのだらしたらそういうことを盛り込んでおいた方が良いのではないかなと思ったのですが、試験のこと自体が分からないのでコメントになってしまうかもしれません。

以上です。

○●●● ありがとうございます。これはどうなのでしょう。

○農薬審査官 ありがとうございます。

基本的にはGLP試験で実施するのが通常です。この試験につきましては、35ページの評価資料リストの

最後でございます。39番、こちらにGLP試験、最後の行の3行目ですが、GLPということで記載をさせていただいております。

○●●● 承知いたしました。通常というか、食安委の評価書を見ると文章中にGLPか非GLPかという記載があるものですから、その点を確認した次第です。承知いたしました。

○●●● ●●●ですけれども、よろしいでしょうか。

○●●● お願いします。

○●●● 当該経皮吸収性試験も *in vitro*試験ではございますが、評価される際には全てGLPで行われることになっております。製剤を用いた代謝試験の中の一つの試験だというふうに御理解いただければと思います。

○●●● 本文中に入れた方がいいかどうか、御意見のある方はどうでしょうか。

そうすると、他との整合性の関係から、全部の試験についてGLPかそうでないかというのを入れることになる。毒性試験については入っていますね。そうすると、評価書を見れば試験はどちらか分かることにはなりますね。本文の中には入れなくても表の中で記載されている。

○農薬審査官 毒性試験については表でまとめておりまして、こちらにGLP、nonGLPは記載しております。一方、表になっていないものについては本文中に書いておりませんので、統一する形で、もしよろしければ本文の試験の項目のところにGLP試験、nonGLP試験というのを入れる形になるかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○●●● ●●●です。よろしいでしょうか。

やっぱりどこかに記載はあった方がいいかなと思ひまして、これからこの試験というのは部会の評価書では割と頻繁に出てくるような試験であるように想定されますので、どこかにGLPだということができれば分かりやすく書いてあった方がいいのではないかなというふうに考えておりました。

○●●● ありがとうございます。では、それを付け加えていただく方向でいきたいと思いますが、そうじゃない方がいいという方はいらっしゃいますか。

では、それでよろしいでしょうか。

○農薬審査官 承知いたしました。本文中に記載をさせていただきたいと思ひます。

○●●● どうもありがとうございます。

それでは、ほかにないようでしたら、今回の修正としてはGLPの記載ぐらいですか。

では、そこが直っているかどうかということは私に一任ということでよろしいでしょうか。

特段御意見ないようなので、それでよろしいということで先に進めさせていただきたいと思ひます。

それでは、本日のメトブロムロンの農薬使用者安全評価に関する審議は以上といたします。ありがとうございます。

ございました。

それでは、事務局の方をお願いいたします。

○農薬対策室長 ありがとうございます。

それでは、今後所要の進めまして、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案につきまして、評価書案を付してパブリックコメントを実施いたします。頂いた御意見と御意見に対する考え方が取りまとまりましたら御報告させていただきます。

私からは以上でございます。

○●●● それでは、本日の農薬使用者安全評価部会の議事は以上となります。

そのほか委員の皆様から何か御発言ございますでしょうか。よろしいですか。

ないようであれば、議事進行を事務局にお返ししたいと思います。

○農薬対策室長 本日は熱心に御審議賜りまして、厚く御礼申し上げます。

今回の議事要旨及び議事録につきましては、事務局で案を作成の後、委員の皆様にご確認を頂きまして公開とさせていただきます。

また、次回の農薬使用者安全評価部会につきましては、現在準備させていただいているところでございます。準備ができましたら委員の皆様には後日連絡させていただきます。

以上をもちまして、本日の農薬資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

15時20分 閉会