

論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 22 年 6 月農薬専門調査会決定）

（調査審議する評価部会の指定に係る農薬）	頁
アバメクチン・・・・・・・・・・・・・・・・	1
スピロジクロフェン・・・・・・・・・・	2
（農薬専門調査会幹事会において調査審議する農薬）	
トリアゾホス・・・・・・・・・・・・・	4
農薬専門調査会体制（平成 22 年 6 月農薬専門調査会決定）	5

アバメクチン

＊ 旧総合評価第二部会で1回審議された（2009年3月13日）。

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
暫定基準 (農薬、動薬) 新規申請 (農薬)	マクロライド骨格	GABA アゴニスト	農薬 (殺虫剤) 動物用医薬品 (駆虫薬)

【審議の経緯等】

1. 本剤は、農薬及び動物用医薬品として使用されるため、農薬専門調査会での審議後、動物用医薬品専門調査会へトリレー審議される予定。
2. 前回の審議では、8項目の追加資料要求事項が出された。
3. 毒性所見の特徴は
 - ① 振戦、歩行失調等の神経系への影響
 - ② アバメクチンは、MDR1 (P 糖タンパク) により排出されることから、この発現の差による毒性発現の差が見られる (ラット新生児の高い死亡率、*ndr1a* (-/-型) の CF-1 マウスにおける神経毒性と催奇形性等)。
4. MDR1 に関するメカニズム試験が多数実施されており、国際機関 (JMPR) においても評価を受けている。第1回目の部会での審議は、評価書に個々のメカニズム試験は記載せず、総合考察として概要をまとめたところであるが、動物用医薬品へトリレー審議する際の混乱を避けるため、メカニズム試験を農薬抄録に収載し、評価書へも試験ごとに詳細を追加した。

【評価を受ける部会】：評価第二部会（前回審議からの継続）

スピロジクロフェン

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
インポートトレランス申請 暫定基準	テトロン 酸誘導体	脂質生合成阻害	殺ダニ剤	農薬抄録 米国 EU

【試験成績の概要】

1. 暫定基準値は、別添のとおり。基準参照国は日本及び米国。評価書（案）たたき台は農薬抄録、米国及び EU 評価書に基づき作成した。
2. 各毒性試験の実施年及び GLP 適用の有無については、評価書（案）たたき台の目次参照（省略）。

【事務局における気づきの点】

1. 動物体内運命試験においてスピロジクロフェンの吸収、代謝、排泄は速やかで、主要排泄経路は尿中であつた。スピロジクロフェンは、生体中では速やかにエノール体（M1）に代謝され、親化合物は糞中にごくわずかに検出されるのみで、血漿、尿、胆汁及び組織中に親化合物は検出されなかった。M1 はさらに広範に代謝され種々代謝物に変換されたが、血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は M1 であつた。
2. オレンジ、レモン、りんご、ぶどう及びグレープフルーツを用いた植物体内運命試験において、可食部への残留放射能の移行は低かつた。残留放射能のうち主要成分は親化合物で、オレンジ、レモン及びりんごで検出された代謝物はいずれも微量であつた。ぶどう果実抽出液中に M13 が最大 12.2%TRR 検出された。
3. 作物残留試験では、スピロジクロフェン並びに代謝物 M9、M12 及び M13（代謝物は国内のみ）を分析対象として試験が実施され、最高値は、最終散布 7 日後に収穫された夏みかん（果皮）の 1.90 mg/kg であつた。
6. 毒性試験における影響は、主に副腎及び精巣（ラット、マウス及びイヌ）で認められた。このため、スピロジクロフェン及び主要代謝物 M1 について種々メカニズム試験が実施されている。
7. 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）において雄でライディッヒ細胞腫、雌で子宮腺癌が増加した。18 カ月間発がん性試験（マウス）において雄で肝細胞腺腫及び腺癌並びにその合計が増加し、雌で肝細胞腺腫及び腺癌の合計が増加傾向を示した。
8. 2 世代繁殖試験では、F₁ 世代の雄で精子数減少等、雌雄で交尾率低下が認められた。繁殖への影響は P 世代では認められなかった。
10. 発達神経毒性では、記憶学習能低下が認められたが、追加試験では再現されなかった。
11. 遺伝毒性試験では、原体及び代謝物とも、全て陰性であつた。
12. ラット、マウス及びイヌで認められた副腎及び精巣への影響は、スピロジクロフェンがステロイドホルモン産生に干渉することによるものと考えられた。

メカニズム試験の結果、特にスピロジクロフェンの主要代謝物である M1 がミトコンドリア内でコレステロールの側鎖切断、すなわちモデル基質である 25-ヒドロキシコレステロールからプレグネノロンへの変換を障害することが示唆された。

【評価を受ける部会（予定）】：評価第二部会（肝、精巣などへの影響から）

トリアゾホス

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
暫定基準	有機リン剤	ChE 活性阻害	殺虫剤

【試験成績の概要】

1. 暫定基準値及び基準参照国は、別添参照。EU の資料は公開情報がなく、厚生労働省も入手不可能であったため、JMPR（2002 及び 2007 年）の評価書に基づき評価を作成した。
2. 各種試験成績は、土壌残留試験、作物残留試験(国内)及び一般薬理試験を除き、概ね項目を満たしている。
3. 各毒性試験の実施年及び GLP 適用の有無については、評価書たたき台の目次参照。

【事務局における気づきの点】

1. 農作物中で、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。
2. 遅発性神経毒性について：急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）では、4 試験中、遅発性神経毒性を有すると考察されているものが 2 本、明らかでないとするものが 2 本、90 日間亜急性遅発性神経毒性（ニワトリ）では、最高用量で遅発性機能障害を示したが、病理組織学的には遅発性神経毒性を示す病変はないと結論された。
3. JMPR では、発がん性は認められなかったとしている。
4. 遺伝毒性試験では、*in vitro* 試験は全て陰性であったが、*in vivo* の伴性劣性致死試験（ショウジョウバエ）及び染色体を用いた不分離試験（ショウジョウバエ）が陽性であった。*In vivo* の染色体消失試験（ショウジョウバエ）及び小核試験（マウス）は、陰性であった。
5. ADI設定根拠資料について：ヒト志願者による試験が多数実施されており、投与期間は最大 3 週間。JMPRでは、ヒトの 3 週間反復投与試験に基づきADIを設定（安全係数 10）している。

【評価担当】：幹事会（評価書評価のため）

農薬専門調査会体制(平成22年6月農薬専門調査会決定)

