

## 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制

(平成 28 年 4 月農薬専門調査会決定)

|                                        | 頁 |
|----------------------------------------|---|
| (食品健康影響評価を実施する部会を指定する農薬)               |   |
| トリフルメゾピリム .....                        | 1 |
| 農薬専門調査会体制 (平成 28 年 4 月農薬専門調査会決定) ..... | 2 |

## 【参考】

|                           |   |
|---------------------------|---|
| (部会で ADI 等が決定し幹事会へ報告する農薬) |   |
| ジクロルプロップ .....            | 3 |
| デスメディファム .....            | 4 |
| フェニトロチオン .....            | 5 |
| フェンブコナゾール .....           | 6 |
| プロピコナゾール .....            | 7 |

## トリフルメゾピリム

| 諮問理由  | 化学構造   | 作用機序                            | 用途  | 評価資料                                                                           |
|-------|--------|---------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------|
| ・新規登録 | メソイオン系 | ニコチン作動性アセチルコリン受容体に結合し、神経伝達を遮断する | 殺虫剤 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験成績の概要及び考察</li> <li>・試験報告書</li> </ul> |

### 【試験成績の概要】

1.  $^{14}\text{C}$  で標識したトリフルメゾピリムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 48 時間の吸収率は、低用量群では少なくとも雄で 77.4%、雌で 84.2%、高用量群では少なくとも雄で 54.4%、雌で 63.4%と算出された。臓器及び組織中残留放射能は胃腸管組織、肝臓及び腎臓等で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織における放射能の蓄積性は認められなかった。投与放射能は投与後 48 時間でほとんど排泄され、低用量では尿中に、高用量では糞中に多く排泄された。尿、糞及び血漿中放射能の大部分は未変化のトリフルメゾピリムであり、代謝物として尿中では A、C、J、L、P-OH 等が、糞中では A、F、J 等が、血漿中では A、C、D 等が検出された。
2.  $^{14}\text{C}$  で標識したトリフルメゾピリムの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のトリフルメゾピリムであり、10%TRR を超える代謝物として、ヤギでは J 及び Jg が、ニワトリでは C 及び J が検出された。
3.  $^{14}\text{C}$  で標識したトリフルメゾピリムを用いた水稻の植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のトリフルメゾピリムであり、10%TRR を超える代謝物として、玄米で H が、未成熟茎葉及び稲わらで L がそれぞれ認められた。
4. 各種毒性試験結果から、トリフルメゾピリム投与による影響は、主に体重（増加抑制）等及び肝臓（重量増加等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。
5. ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において雌で子宮の扁平細胞上皮癌、マウスを用いた 18 か月発がん性試験において雄で肝細胞腺腫の発生頻度がそれぞれ増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズム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た。

【評価を受ける部会（予定）】：評価第三部会

農薬専門調査会体制(平成28年4月農薬専門調査会決定)

幹事会

農薬専門調査会座長及び座長代理、各部会座長、農薬専門調査会座長が指名した者

審議結果を幹事会に報告

幹事会

|        |        |        |
|--------|--------|--------|
| 西川 秋佳  | 《座長》   | 清家 伸康  |
| 納屋 聖人  | 《座長代理》 | ※永田 清  |
| ※赤池 昭紀 |        | 中島 美紀  |
| 浅野 哲   |        | 長野 嘉介  |
| ※上路 雅子 |        | 林 真    |
| 小野 敦   |        | 本間 正充  |
| 三枝 順三  |        | ※松本 清司 |
| 代田 真理子 |        | 與語 靖洋  |

評価第一部会

- 小澤 正吾  
(岩手医科大教授・動物代謝)
- 平塚 明《座長代理》  
(東京薬科大教授・動物代謝)
- 清家 伸康  
(農研機構ユニット長・植物代謝)
- 本多 一郎  
(前橋工科大教授・植物代謝)
- 相磯 成敏  
(バイオアッセイ研部長・毒性)
- ※赤池 昭紀  
(京都大名誉教授・毒性)
- 浅野 哲《座長》  
(国際医療福祉大教授・毒性)
- 佐藤 洋  
(岩手大教授・毒性)
- 豊田 武士  
(国衛研室長・毒性)
- 平林 容子  
(国衛研部長・毒性)
- ※藤本 成明  
(広島大准教授・毒性)
- 桑形 麻樹子  
(秦野研室長・生殖)
- 堀本 政夫《座長代理》  
(千葉科学大教授・生殖)
- 山本 雅子  
(麻布大名誉教授・生殖)
- 林 真  
(安評センター名誉理事長・遺伝毒性)
- 森田 健  
(国衛研室長・遺伝毒性)
- 若栗 忍  
(秦野研研究員補・遺伝毒性)

評価第二部会

- 杉原 数美  
(広島国際大教授・動物代謝)
- 中島 美紀  
(金沢大教授・動物代謝)
- ※永田 清  
(東北医科薬科大教授・動物代謝)
- 腰岡 政二  
(日本大教授・植物代謝)
- 中山 真義  
(農研機構研究領域長・植物代謝)
- 小野 敦《座長代理》  
(岡山大学教授・毒性)
- 三枝 順三《座長》  
(日本実験動物学会事務局長・毒性)
- 高木 篤也  
(国衛研室長・毒性)
- ※松本 清司  
(信州大特任教授・毒性)
- 美谷島 克宏  
(東京農業大准教授・毒性)
- 義澤 克彦  
(武庫川女子大教授・毒性)
- 中島 裕司  
(大阪市立大教授・生殖)
- 納屋 聖人《座長代理》  
(産総研客員研究員・生殖)
- 八田 稔久  
(金沢医科大教授・生殖)
- 福井 義浩  
(名古屋学芸大教授・生殖)
- 根岸 友恵  
(日本薬科大非常勤講師・遺伝毒性)
- 本間 正充  
(国衛研部長・遺伝毒性)

評価第三部会

- 加藤 美紀  
(名城大准教授・動物代謝)
- 篠原 厚子  
(清泉女子大教授・動物代謝)
- ※玉井 郁巳  
(金沢大教授・動物代謝)
- 與語 靖洋《座長代理》  
(農研機構研究領域長・植物代謝)
- 吉田 充  
(日本獣医生命科学大教授・植物代謝)
- 川口 博明  
(鹿児島大特任准教授・毒性)
- 久野 壽也  
(名古屋市立大准教授・毒性)
- 高橋 祐次  
(国衛研室長・毒性)
- 長野 嘉介《座長代理》  
(長野毒性病理コンサルティング代表・毒性)
- 西川 秋佳《座長》  
(国衛研研究センター長・毒性)
- ※山手 文至  
(大阪府立大教授・毒性)
- 代田 真理子  
(麻布大教授・生殖)
- 塚原 伸治  
(埼玉大准教授・生殖)
- 中塚 敏夫  
(名産研中部TLOアドバイザー・生殖)
- 石井 雄二  
(国衛研主任研究官・遺伝毒性)
- 太田 敏博  
(東京薬科大教授・遺伝毒性)
- 増村 健一  
(国衛研室長・遺伝毒性)

## ジクロルプロップ

| 諮問理由   | 化学構造      | 作用機序                                 | 用途      | 評価資料                                                                                  |
|--------|-----------|--------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| ・ 暫定基準 | クロロフェノキシ系 | エチレン生成抑制及びセルラーゼ活性の抑制により、果実の離層形成を遅らせる | 植物成長調整剤 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 農薬抄録</li> <li>・ 海外評価書（米国、EU 及び豪州）</li> </ul> |

### 【試験成績の概要】

1.  $^{14}\text{C}$  で標識したジクロルプロップのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 96 時間の吸収率は 74.5%～82.8%と考えられた。投与された放射能の大部分は、主に尿中に排泄された。尿中の主要成分は未変化のジクロルプロップであり、ほかにジクロルプロップの抱合体が認められた。
2.  $^{14}\text{C}$  で標識したジクロルプロップ P のラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 48 時間の吸収率は、84.6%～95.5%と考えられた。投与放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主に尿中へ排泄された。尿中の主要成分は未変化のジクロルプロップ P であった。
3.  $^{14}\text{C}$  で標識したジクロルプロップ P の畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結果、主要臓器中の主要成分は未変化のジクロルプロップ P であった。
4.  $^{14}\text{C}$  で標識したジクロルプロップを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の主な成分は未変化のジクロルプロップ及びジクロルプロップの抱合体であった。ほかに、小麦を用いた植物体内運命試験において茎葉中に代謝物 M1 が及び M2 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。
5. 各種毒性試験結果から、ジクロルプロップ及びジクロルプロップ P 投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大、壊死等）、腎臓（重量増加等）に認められた。神経毒性、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なかった。

## デスメディファム

| 諮問理由   | 化学構造     | 作用機序                | 用途  | 評価書に追加した資料                                                                                  |
|--------|----------|---------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| ・ 暫定基準 | カルバニラート系 | 非ホルモン型、吸収移行性の光合成阻害剤 | 除草剤 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 農薬抄録</li> <li>・ 海外評価書 (JMPR、米国、EU 及び豪州)</li> </ul> |

### 【試験結果の概要】

1. ラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の吸収率は、低用量投与群で 72.3%～91.4%、高用量投与群で 39.3%～51.2%と算出された。投与放射能は投与後 96 時間で尿及び糞中に 83.9%TAR～96.9%TAR 排泄され、低用量の単回投与及び反復投与では主に尿中に、高用量の単回投与では主に糞中に排泄された。臓器及び組織への蓄積性は認められなかった。主要成分は尿及び糞中ともに代謝物 B で、ほかに尿中では代謝物 D、F 及び G、糞中では D、F 及び I が認められ、これらの多くは、硫酸又はグルクロン酸抱合体として認められた。未変化のデスメディファムは糞中のみに僅かに検出された。
2. 畜産動物を用いた体内運命試験の結果、泌乳牛では乳汁、臓器及び組織中に代謝物 B、D 及び G、産卵鶏では卵黄中に代謝物 B 及び D がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。
3. 植物体内運命試験の結果、未変化のデスメディファムが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として K、L、N、Q 及び B/S が茎葉部で認められ、可食部の根部ではデスメディファムの抱合体が 10%TRR を超えて認められた。
4. 各種毒性試験結果から、デスメディファム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（溶血性貧血、MetHb 血症）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。
5. ラットを用いた発生毒性試験において、母体毒性の認められる用量で胎児に外表異常（小下顎及び口蓋裂）、内臓異常（心室中隔欠損等）及び骨格異常（胸骨欠損、胸骨核非対称等）が認められた。ウサギの催奇形性は認められなかった。

## フェニトロチオン（第2版）

| 諮問理由  | 化学構造  | 作用機序              | 用途  | 評価資料                                                                                                            |
|-------|-------|-------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ・適用拡大 | 有機リン系 | コリンエステラーゼ<br>活性阻害 | 殺虫剤 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・農薬抄録</li> <li>・試験成績報告書</li> <li>・海外評価書<br/>(JMPR、米国、EU 及び豪州)</li> </ul> |

### 【試験成績の概要】

1. ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェニトロチオンの体内吸収率は投与後 168 時間で少なくとも 86.0%と推定された。血中濃度は速やかに減少し、投与後 168 時間に 95%TRR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 $T_{max}$  付近では肝臓及び腎臓で高かったが速やかに減少し、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。尿中の主要代謝物は低用量投与群では Gb であり、Ga 及び遊離の G がこれに続いた。高用量投与群では脱メチル体 E が多く、続いて代謝物 Gb であった。
2. 畜産動物（ヤギ、ニワトリ及びうずら）を用いた体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として Ca、G、Gb、K 及び T が認められた。
3. 植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分は代謝物 G、Gc 及び G のその他の抱合体であり、未変化のフェニトロチオンは僅かで、速やかに代謝されると考えられた。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。
4. 毒性試験において、フェニトロチオン投与による影響として、主に ChE 活性阻害が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遅発性神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

## フェンブコナゾール（第 5 版）

| 諮問理由  | 化学構造    | 作用機序                      | 用途  | 評価書に追加した資料                              |
|-------|---------|---------------------------|-----|-----------------------------------------|
| ・適用拡大 | トリアゾール系 | 菌類の細胞膜を構成するエルゴステロールの生合成阻害 | 殺菌剤 | ・農薬抄録<br>・海外評価書<br>(JMPR、米国、EU、豪州及びカナダ) |

### 【試験結果の概要】

1. ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフェンブコナゾールの体内吸収率は少なくとも 88%と算出された。投与後 96 時間で尿中に 6.7%TAR～10.2%TAR、糞中に 77.2%TAR～91.4%TAR が排泄され、主に胆汁を経由して糞中に排泄されると考えられた。糞中の主要成分として未変化のフェンブコナゾール、代謝物 H 及び I が認められた。尿中及び胆汁中には未変化のフェンブコナゾールは認められず、代謝物 D、E、K、T 等が抱合体を含めて認められた。
2. 畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギにおいては未変化のフェンブコナゾールのほか、主な代謝物として B、D のグルクロン酸抱合体 P、Q 及び R が認められた。ニワトリにおいては未変化のフェンブコナゾールのほか、10%TRR を超える代謝物として B、D のグルクロン酸抱合体及び Q が認められた。
3. 植物体内運命試験の結果、可食部において未変化のフェンブコナゾールが認められたほか、代謝物 Ba、R 及び S が 10%TRR を超えて認められた
4. 各種毒性試験結果から、フェンブコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大及び空胞化等）に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。
5. ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出産率、分娩時生存児数及び腹当りの産児総数の減少、死産児数増加並びに妊娠期間の延長が認められた。
6. ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計及びマウスを用いた 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、これらの発生機序はいずれも遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、本剤の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た。

## プロピコナゾール（第2版）

| 諮問理由                                                                            | 化学構造    | 作用機序              | 用途  | 評価資料                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>畜産物の残留基準値設定</li> <li>添加物の新規指定</li> </ul> | トリアゾール系 | 細胞膜のエルゴステロール生合成阻害 | 殺菌剤 | <ul style="list-style-type: none"> <li>農薬抄録</li> <li>海外評価書（JMPR、米国、EU 及び豪州）</li> </ul> |

### 【試験成績の概要】

1. ラットを用いた動物体内運命試験において、尿及び胆汁排泄率並びにカーカス中の残留放射能から推定された経口からの吸収率は、雄で約 86%であった。投与後 48 時間で 80%TRR 以上が尿及び糞中に速やかに排泄された。主に胆汁を介して糞中に排泄された。
2. 畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、可食部ではプロピコナゾールのほかに、代謝物 B、J、K 及び W が 10%TRR を超えて認められ、それぞれ最大値は、代謝物 B が 52.5%TRR（ニワトリ、卵白）、代謝物 J が 16.0%TRR（ヤギ、肝臓）、代謝物 K が 85.0%TRR（ニワトリ、筋肉）及び代謝物 W が 87.6%TRR（ニワトリ、筋肉）であった。代謝物 KL はヤギのみで検出され、乳汁中で 5.6%TRR 及び肝臓で 3.0%TRR 認められた。
3. 植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分はプロピコナゾールであり、そのほか 10%TRR を超える代謝物として B、B の配糖体、J、K、K の配糖体、V、W 及び Y が認められた。V は水稻の玄米中で 35.3%TRR、Y は小麦の種子中で 53.8%TRR (0.210 mg/kg) 認められた。後作物の残留放射能中には K 及び B に由来すると考えられる未同定代謝物が 10%TRR 以上認められた。
4. 毒性試験においてプロピコナゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大、空胞化及び壊死：ラット及びマウス）及び消化管（胃粘膜うっ血等：イヌ）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。
5. 発がん性試験において、雄のマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が認められたが、遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、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た。ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、母体毒性が認められる用量で胎児に口蓋裂等が認められた。