論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制 (平成 30 年 4 月農薬専門調査会決定)

		貝
	(食品健康影響評価を実施する部会を指定する農薬)	
	オキサゾスルフィル	1
	農薬専門調査会体制(平成 30 年 4 月農薬専門調査会決定)	2
【耄	参考】	
	(部会で ADI 等が決定し幹事会へ報告する農薬)	
	イプフルフェノキン	3
	シフルフェナミド	4
	メフェントリフルコナゾール	5

オキサゾスルフィル

諮問理由	化学構造作用機序		用途	評価資料
• 新規登録	新規骨格	新規の作用機構	殺虫剤	・試験成績の概要及び考察 ・試験成績報告書

【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、経口投与されたオキサゾスルフィルの吸収率は、低用量投与群の雄で少なくとも 89.4%、雌で少なくとも 80.7%であった。投与放射能は、投与後 48 時間の尿及び糞中に、雄で 80.3%TAR~ 93.5%TAR、雌で 86.3%TAR~91.8%TAR が排泄され、主に糞中に排泄された。 尿及び胆汁中において未変化のオキサゾスルフィルは検出されず、主要代謝物は C 及び C のグルクロン酸抱合体で、ほかに D、F 及び G が認められた。糞中では未変化のオキサゾスルフィルが認められ、主要代謝物として C が認められたほか、A、B、D、E、F 及び G が認められた。
- 2. 畜産動物 (ヤギ及びニワトリ) を用いた体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。
- 3. 植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として A が中間採取期の茎葉部で認められた。
- 4. 各種毒性試験結果から、オキサゾスルフィル投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等:ラット及びマウス)及び神経系(振戦等)に認められた。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なかった。

【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30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

〇篠原 厚子

(清泉女子大教授・動物代謝)

評価第一部会

〇平塚 明《座長代理》

(東京薬科大教授・動物代謝)

〇清家 伸康

(農研機構ユニット長・植物代謝)

〇赤池 昭紀

(和歌山県立医科大客員教授・毒性)

〇浅野 哲《座長》

(国際医療福祉大教授・毒性)

七 田豊〇

(国衛研室長・毒性)

〇藤本 成明

(広島大准教授・毒性)

〇中塚 敏夫

(名産研中部TLOアドバイザー・生殖)

〇福井 義浩

(名古屋学芸大教授・生殖)

〇堀本 政夫《座長代理》

(千葉科学大教授・生殖)

〇石井 雄二

(国衛研室長・遺伝毒性)

〇森田 健

(製品評価技術基盤機構

上席技術専門官・遺伝毒性)

評価第二部会

〇小澤 正吾

(岩手医科大教授・動物代謝)

〇中島 美紀

(金沢大教授・動物代謝)

〇本多 一郎

(前橋工科大教授・植物代謝)

○渡邉 栄喜

(農研機構上級研究員・植物代謝)

〇久野 壽也

(豊川市民病院部長・毒性)

〇平林 容子《座長代理》

(国衛研研究センター長・毒性)

〇松本 清司《座長》

(信州大特任教授·毒性)

〇山手 丈至

(大阪府立大教授・毒性)

〇義澤 克彦《座長代理》

(武庫川女子大教授:毒性)

〇桒形 麻樹子

(国衛研室長・生殖)

〇山本 雅子

(麻布大名誉教授・生殖)

〇増村 健一

(国衛研室長・遺伝毒性)

〇若栗 忍

(秦野研研究員・遺伝毒性)

評価第三部会

〇杉原 数美

(広島国際大教授・動物代謝)

〇永田 清

(東北医科薬科大教授:動物代謝)

〇腰岡 政二

(日本大教授・植物代謝)

〇中山 真義

(農研機構領域長・植物代謝)

〇小野 敦《座長》

(岡山大教授・毒性)

〇佐藤 洋

(岩手大教授・毒性)

〇高木 篤也

(国衛研室長・毒性)

〇美谷島 克宏《座長代理》

(東京農業大教授・毒性)

〇納屋 聖人《座長代理》

(元産総研主任研究員・生殖)

〇八田 稔久

(金沢医科大教授・生殖)

〇藤井 咲子

(化合物安全性研主任研究員・生殖)

〇太田 敏博

(東京薬科大名誉教授・遺伝毒性)

〇安井 学

(国衛研室長・遺伝毒性)

評価第四部会

西川 秋佳《座長》 納屋 聖人《座長代理》

永田 清

※ 林 真

長野 嘉介

本間 正充

松本 清司

森田 健 與語 靖洋

赤池 昭紀

浅野 哲

小野 敦

※三枝 順三

清家 伸康

中島 美紀

代田 眞理子

〇加藤 美紀

幹事会

(名城大准教授・動物代謝)

〇玉井 郁巳

(金沢大教授:動物代謝)

〇乾 秀之

(神戸大准教授・植物代謝)

〇與語 靖洋《座長代理》

(植調研技術顧問・植物代謝)

〇川口 博明

(鹿児島大准教授・毒性)

〇髙橋 祐次

(国衛研室長・毒性)

〇長野 嘉介《座長代理》

(長野毒性病理コンサルティング代表・毒性)

〇西川 秋佳

(国衛研客員研究員・毒性)

〇代田 宣理子

(東京農工大学客員教授・生殖)

〇中島 裕司

(大阪市立大教授・生殖)

〇根岸 友惠

(日本薬科大非常勤講師・遺伝毒性)

〇本間 正充《座長》

(国衛研部長・遺伝毒性)

※: 専門参考人

イプフルフェノキン

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
• 新規登録	新規骨格	新規の作用機構	殺菌剤	・試験成績の概要及び考察・試験成績報告書

【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、吸収率は少なくとも低用量単回投与群で 90.2%、高用量単回投与群で 60.4%であった。残留放射能濃度は、肝臓、腎臓、膵臓、副腎及び甲状腺に高く認められた。投与放射能は主に糞中に排泄され、胆汁中排泄率は少なくとも低用量単回投与群で 83.1%TAR、高用量単回投与群で 53.8%TAR であり、腸肝循環が示唆された。未変化のイプフルフェノキンは糞中で認められ、尿及び胆汁中では検出されなかった。各試料の主要な代謝物として、尿では[22]、[25]~[28]、糞では[8]、[14]、[19]、[29]、[30]及び[32]、胆汁では[27]、[28]及び[35]がそれぞれ認められた。血漿、肝臓、腎臓及び脂肪中において、未変化のイプフルフェノキンが認められたほか、主要な代謝物として、血漿では[15]、[20]、[22]及び[28]が、肝臓では[22]、[25]及び[27]が、腎臓では[7]、[22]、[25]、[26]及び[28]が、脂肪では[20]、[22]及び[32]がそれぞれ認められた。
- 2. 畜産動物(ヤギ及びニワトリ)を用いた体内運命試験の結果、可食部における 主な成分として未変化のイプフルフェノキンのほか、10%TRR を超える代謝物 として、 $[8]\sim[12]$ 、[15]及び[17]が認められた。
- 3. 植物体内運命試験の結果、残留放射能の主な成分は未変化のイプフルフェノキンであり、10%TRR を超える代謝物として[3]、[4]及び[21]が認められた。
- 4. 各種毒性試験結果から、イプフルフェノキン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、切歯(エナメル質形成不全等:ラット及びマウス)、肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞細胞肥大:ラット)及び結腸(粘膜上皮過形成等)に認められた。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なかった。

シフルフェナミド (第3版)

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	追加資料
		不明 (新規作用機序)		・作物残留試験(海外)(ホップ)
・適用拡大	アミドキシム 骨格を有する。 (新		殺菌剤	・急性神経毒性試験(ラット)
- 週州加入				・28 日間亜急性経皮毒性試験(病理組
				織学的検査の追加)(ラット)

【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、吸収率は低用量投与群で少なくとも 70.4%、高用量投与群で少なくとも 40.6%と算出された。投与放射能は、投与後 72 時間までに主に胆汁を介して糞中に排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、肝臓、腎臓、膵臓、脂肪及び卵巣で高値を示したが、いずれの組織においても放射能は経時的に減少し、組織残留性は低いと考えられた。尿中の主な成分は代謝物 D 及び S、糞中の主な成分は代謝物 L 及び未変化のシフルフェナミドであった。イヌを用いた動物体内運命試験では、シフルフェナミドの主要代謝経路はラットと類似していた。
- 2. 植物体内運命試験の結果、きゅうり、りんご及び小麦において、同定可能な主要成分は未変化のシフルフェナミドであり、きゅうりではその他に果実から代謝物 K、葉から代謝物 P が検出されたが、可食部で 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。散布後収穫期の小麦の穀粒における残留放射能は 0.005 mg/kg であった。
- 3. 各種毒性試験結果から、シフルフェナミド投与による影響は、主に肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(尿細管空胞形成等)、心臓(心筋炎等)、甲状腺(ろ胞細胞肥大等)、精巣(間細胞過形成等)及び脳(イヌ、大脳空胞化等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。
- 4. 発がん性試験において、雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、雄マウスで肝細胞腺腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。
- 5. ウサギを用いた発生毒性試験の胎児において、外表異常、内臓異常、骨格異常 の発生頻度が増加した。ラットを用いた発生毒性試験では催奇形性は認められ なかった。

メフェントリフルコナゾール

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	トリアゾール系	エルゴステロー ル生合成阻害	殺菌剤	・試験成績の概要及び考察・試験成績報告書

【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、単回経口投与後の吸収率は少なくとも低用量群で 77.5%、高用量群で 49.8%と算出された。残留放射能濃度は、主に消化管、肝臓、副腎及び腎臓で比較的高く認められた。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄され、主要成分として未変化のメフェントリフルコナゾールのほか、代謝物 F015 及び F016/F017 が認められた。胆汁中では F035、F044、F045 等が、尿中では主要成分として、F001、F003/F049 及び F063 が認められた。血漿、肝臓及び腎臓中では主要成分として、未変化のメフェントリフルコナゾールのほか、代謝物 F015 及び F016/F017 が認められた。
- 2. 畜産動物(ヤギ及びニワトリ)を用いた体内運命試験の結果、可食部における 主要成分として未変化のメフェントリフルコナゾールのほか、10%TRR を超え る代謝物として F001 及び F022 のほか、ヤギでは F016、F038、F038/F064、 F041、F043、F068 及び F072 が、ニワトリでは F023、F024、F025 及び F034 がそれぞれ認められた。
- 3. 植物体内運命試験の結果、主要成分として未変化のメフェントリフルコナゾールのほか、10%TRR を超える代謝物として F019(異性体を含む)、F029 及び F030 が認められた。
- 4. 各種毒性試験結果から、メフェントリフルコナゾール投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(肝細胞肥大、肝細胞壊死:マウス)に認められた。神経毒性、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた 2 世代繁殖試験において F_1 親動物の着床数が僅かに減少し、産児数の減少が認められた。