

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）

（部会で A D I が決定し幹事会へ報告する農薬）	頁
アラクロール	1
ブタクロール	3
M C P A	5
エチクロゼート	6
シクラニリド	7
ピリベンカルブ	9
（調査審議する評価部会の指定に係る農薬）	
1, 3 - ジクロロプロペン	11
ピリダベン	12
農薬専門調査会体制（平成 22 年 6 月農薬専門調査会決定）	13

アラクロール

(評価第二部会でAD I 決定)

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
魚介類基準値設定、 暫定基準	酸アミド系	超長鎖脂肪酸の合成阻害	除草剤

【部会における議論のポイント】

1. 毒性メカニズムが類似するブタクロールと平行して審議が行われた。アラクロールについては、旧総合評価第二部会で2回、評価第二部会で1回審議され、ADIが設定された。(暫定基準値は農産物、畜産物に設定)

2. 代謝・運命試験

(1) 動物体内運命試験

ラットを用いた動物体内運命試験では、吸収率は40～46%程度で、糞尿中に同程度排泄された。マウスでは糞中、サルでは尿中が主要排泄経路であった。また、アラクロールは、ラットのヘモグロビンとの結合性が高かったが、マウス、サル及びヒトでは、結合性は認められなかった。

(2) 植物体内運命試験

可食部への放射能の移行はわずかであった。

(3) 作物残留試験

アラクロール及び2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計又は2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系代謝物を分析対象とした試験の結果、いずれも定量限界未満であった。

3. 中・長期毒性試験

ラットで認められた腺胃、鼻腔及び甲状腺腫瘍については、各種メカニズム試験から、以下のように考察された。メカニズム試験では、ブタクロールで実施されたものも引用されている

1) 腺胃腫瘍

腫瘍の発生メカニズムは不明であるが、

- ① 胃底腺粘膜の萎縮（腺胃のグルタチオン減少が関与している可能性あり）
- ② 粘膜萎縮に伴う細胞壁の著しい減少による低塩酸症と、その結果引き起こされる胃液pHの上昇。
- ③ pH上昇による血清中のガストリン濃度の上昇、ガストリンの栄養効果によるエンテロクロマフィン細胞の長期的刺激で引き起こされる細胞活性の上昇増殖。

【部会でADIが決定し幹事会へ報告する農薬】

が可能性として推察された。腺胃腫瘍は最大耐量（126 mg/kg 体重/日）を超える用量でのみ認められ、明らかな閾値が存在した。

2) 鼻部腫瘍

遺伝毒性については、ラット鼻部でのコメットアッセイで陰性であり、鼻甲介においてDNA結合性は認められなかったことから、DNAに直接傷をつけるものではなく、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

腫瘍の発生メカニズムは、鼻部嗅上皮細胞において特異的に代謝・生成されるジアシルベンゾキノニンイミン（DABQI）代謝物が鼻部タンパク質に結合し、酸化ストレスによる鼻部嗅上皮細胞を傷害、増殖反応を繰り返すことにより誘発されるものと考えられ、閾値が認められた。

DABQI 代謝物生成の代謝経路には種差があり、ヒトの鼻部組織においてはDABQI 代謝物生成の可能性が低いと示唆された。

3) 甲状腺腫瘍

アラクロール投与により肝臓の薬物代謝酵素であるUDPGT活性が増加した結果、甲状腺ホルモンが代謝促進され、そのフィードバック機構によってTSHが上昇し、甲状腺ろ胞上皮細胞の過形成又は肥大を誘発したと考えられ、閾値が認められた。げっ歯類はこの機序による甲状腺腫瘍の促進に感受性の高い種であることが知られている。

4. 生殖・発生毒性

繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。

5. 遺伝毒性

腫瘍発生に関連し多くの遺伝毒性試験が実施されているが、総合的に判断すると、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断された。

ブタクロール

(評価第二部会でAD I 決定)

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
魚介類基準値設定	酸アミド系	超長鎖脂肪酸の合成阻害	除草剤

【部会における議論のポイント】

1. 毒性メカニズムが類似するブタクロールと平行して審議が行われた。ブタクロールについては、旧総合評価第一部会で2回、旧総合第二部会で1回、評価第二部会で1回審議され、ADI が設定された。(暫定基準値は農産物及び畜産物に設定)

2. 代謝・運命試験

(1) 動物体内運命試験

ラットを用いた動物体内運命試験では、吸収率は30～60%程度で、主要排泄経路は糞中であつた。サルでは尿中が主要排泄経路であつた。また、ブタクロールは、ラットのヘモグロビンとの結合性が高かったが、マウス、サル及びヒトでは、結合性は認められなかった。

(2) 植物体内運命試験

可食部への放射能の移行はわずかであつた。

(3) 作物残留試験

ブタクロールを分析対象とした作物残留試験の結果、いずれも定量限界未満であつた。また、参考として測定されたブタクロール及び2',6'-ジエチルアニリン系代謝物を分析対象とした作物残留試験の結果も、定量限界未満であつた。

3. 中・長期毒性試験

ラットで認められた腺胃、鼻腔及び甲状腺腫瘍については、各種メカニズム試験から、以下のように考察された。メカニズム試験では、アラクロールで実施されたものも引用されている。

1) 腺胃腫瘍

腫瘍の発生メカニズムは不明であるが、

- ① 胃底腺粘膜の萎縮（腺胃のグルタチオン減少が関与している可能性あり）
- ② 粘膜萎縮に伴う細胞壁の著しい減少による低塩酸症と、その結果引き起こされる胃液 pH の上昇。
- ③ pH 上昇による血清中のガストリン濃度の上昇、ガストリンの栄養効果によるエンテロクロマフィン細胞の長期的刺激で引き起こされる細胞活性の上昇増殖。

が可能性として推察された。腺胃腫瘍は最大耐量（3,000 ppm）を超える用量で

【部会でADIが決定し幹事会へ報告する農薬】

のみ認められ、明らかな閾値が存在した。

2) 鼻部腫瘍

腫瘍の発生メカニズムは、鼻部嗅上皮細胞において特異的に代謝・生成されるジアルキルベンゾキノニンイミン (DABQI) 代謝物が鼻部タンパク質に結合し、酸化ストレスによる鼻部嗅上皮細胞を傷害、増殖反応を繰り返すことにより誘発されるものと考えられ、閾値が認められた。

DABQI 代謝物生成の代謝経路には種差があり、ヒトの鼻部組織においては DABQI 代謝物生成の可能性が低いと示唆された。

3) 甲状腺腫瘍

ブタクロール投与により肝臓の薬物代謝酵素である UDPGT 活性が増加した結果、甲状腺ホルモンが代謝促進され、そのフィードバック機構によって TSH が上昇し、甲状腺ろ胞上皮細胞の過形成又は肥大を誘発したと考えられ、閾値が認められた。げっ歯類はこの機序による甲状腺腫瘍の促進に感受性の高い種であることが知られている。

4. 生殖・発生毒性

繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。

5. 遺伝毒性

腫瘍発生に関連し多くの遺伝毒性試験が実施されているが、総合的に判断すると、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断された。

【部会でAD I が決定し幹事会へ報告する農薬】

MCPA

(評価第三部会でAD I 決定)

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
魚介類基準値設定 暫定基準、	フェノキシ系	オーキシシン様作用によるかく乱	除草剤

【試験成績の概要】

1. 暫定基準値は、農産物、畜産物に設定。基準参照国は日本、米国及び豪州。
2. 各毒性試験の実施年及びGLP適用の有無については、評価書たたき台参照。

【評価部会における議論のポイント】

1. 2010年7月及び9月に評価第三部会で審議された。
2. 基準値は「MCPA（酸）」として設定されている。日本では、MCPA ナトリウム塩及びMCPA エチル、米国ではMCPA ナトリウム塩、MCPA ジメチルアミン塩及びMCPA2-エチルヘキシルエステルが用いられている。
3. 動物体内運命試験で、MCPA と MCPA エチル又は MCPA ジメチルアミン塩と MCPA2-エチルヘキシルエステルの比較試験が実施されており、結果に差は認められなかった。動物体内で速やかに MCPA に代謝されるが、イヌではラットより代謝が遅いことが示唆された。
4. 植物体内での主要成分は MCPA で、作物残留試験においても MCPA を分析対象として実施された。
5. 毒性試験における影響は、主に肝臓及び腎臓に認められた。
6. ラット及びマウスで腫瘍の発生は認められなかった。
7. 発生毒性試験は多数実施されており、MCPA ジメチルアミン塩又は MCPA2-エチルヘキシルエステルを用いたラットの試験で、一部骨格変異が認められたが、他の動物種での発生毒性試験及び繁殖試験の結果を勘案し、母動物に毒性が発現しない用量では、胎児に影響を及ぼす恐れは少ないと結論された。
8. 遺伝毒性試験は、陽性が認められた試験は、元資料の確認の結果次のように判断された。
 - ① 染色体異常試験・・・細胞毒性に伴う非特異的な反応
 - ② SCE 試験・・・・・・同用量で実施された染色体異常試験では陰性

【部会でADIが決定し幹事会へ報告する農薬】

エチクロゼート

(評価第二部会でADI決定)

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
適用拡大申請 暫定基準	—	エチレンの生成を誘起	植物成長調整剤

【部会における議論のポイント】

1. 旧総合評価第二部会で1回、評価第二部会で1回審議され、ADIが設定された。
(暫定基準値は農産物に設定)
2. 代謝・運命試験
 - (1) ラットを用いた動物体内運命試験では、吸収率は98.2%で、主要排泄経路は尿中であつた。
 - (2) ラット体内においては、エステル加水分解により代謝物B(エチクロゼート酸)が生成され、尿中の主要代謝物であつた。植物体内及び環境中でも、主要代謝物(分解物)はBであつたが、植物及び環境中では、Bからさらに代謝(分解)を受けることが推定された。
3. 作物残留試験
エチクロゼートを代謝物Bに変換して定量され、エチクロゼート(総エチクロゼート)に換算する方法により分析され、最大値は散布7日後に収穫されたみかん果皮の10.2 mg/kgであつた。
4. 中・長期毒性試験
ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の15,000 ppm投与群の雌において高い死亡率が認められ、これは腎毒性に起因するものと考察された。
5. 生殖・発生毒性
生殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。
6. 遺伝毒性
生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。
7. 代謝物Bは、動物及び植物の主要代謝物であり、作物残留試験(参考データ)においても、親化合物と同程度の残留が認められたことから、暴露評価対象物質は、親化合物及び代謝物Bと設定された。

【部会でAD I が決定し幹事会へ報告する農薬】

シクラニルド

(評価第四部会でAD I 決定)

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
暫定基準	—	オーキシン輸送活性阻害	植物成長調整剤

* 米国、EU 及び豪州の資料を用いて食品健康影響評価（評価書評価）を実施した。

【部会における議論のポイント】

1. ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で認められた肝細胞腺腫及び肝細胞癌に関する部会で独自に実施した統計検定について、第 64 回農薬専門調査会幹事会において、評価第四部会に対し再評価が求められ、審議された（結果は、「5. (2)」を参照）。

再審議に伴うAD I の変更はなかった。

(暫定基準値は農産物及び畜産物に設定)

2. 運命試験

(1) 動物体内運命試験：ラットでは、低用量では尿中排泄が主要排泄経路だが、高用量では吸収が低下し、糞中が主要排泄経路。

(2) 植物体内運命試験：主要成分は親化合物で、代謝物はいずれも 10%TRR 未満。

(3) 土壌中運命試験・水中運命試験：特になし。

3. 残留試験：土壌残留試験：推定半減期は 111～114 日

作物残留試験：海外データのみ

4. 急性毒性・刺激性・皮膚感作性：特になし。

5. 中・長期毒性

・ ラット、マウス、イヌのいずれにも肝臓への影響が認められた。

(1) 亜急性毒性：特になし。

(2) 慢性毒性・発がん性試験

① ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で、変異肝細胞巣、肝細胞腺腫及び肝細胞癌が認められた。

評価第四部会で再審議された結果、本剤は評価書評価であり、詳細なデータがないことから、独自に統計検定を行うことは無理があるとされ、「1,000 ppm 投与群の雌において肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計の発生頻度が増加する傾向を示した。」と結論された。

【部会でADIが決定し幹事会へ報告する農薬】

なお、「遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。」と考察された（Ⅲ．食品健康影響評価に記載）。

② マウスでは腫瘍の増加は認められなかった。

6. 生殖・発生毒性

（1）繁殖試験

ラットの繁殖試験のF1親動物雌において、最低用量（30 ppm）まで腎乳頭石灰化が、F2児動物で離乳後初期の体重増加抑制が認められ、無毒性量が設定出来なかった。腎乳頭石灰化は、F1世代の雌のみで認められ、豪州では、投与量に応じた悪化や発生率の増加が認められなかったと考察されていること、児動物の体重増加抑制は離乳後初期のみの影響であったことから、軽度な変化であると判断された（Ⅲ.食品健康影響評価に記載）。

（2）発生毒性試験：特になし。

7. 遺伝毒性

in vitro 染色体異常試験（CHO）の+S9で陽性が見られたが、細胞毒性を示す濃度であったこと、マウス小核試験（骨髓細胞）で陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性があるとは考えられなかった（Ⅲ.食品健康影響評価に記載）。

8. ADI及び安全係数について

（1）ラット繁殖試験のLOAELが、他の試験のNOAELより小さかったことから、ラット繁殖試験のLOAEL：1.9 mg/kg 体重/日をADIの根拠とした。

（2）5.（1）のとおり、ラット繁殖試験のLOAELで認められた所見は軽度であると判断され、追加の安全係数は3とされた。

（3）海外評価機関での安全係数は、

① 米国では、安全係数を300（種差：10、個体差：10、無毒性量が設定出来なかったことによるデフォルト：3）としている。

② 豪州では、安全係数を200（種差：10、個体差：10、無毒性量が設定出来なかったことによる：2）としている。ただし、投与量に応じた悪化や発生率の増加が認められなかったことから、軽度な変化であると判断。

【部会でAD I が決定し幹事会へ報告する農薬】

ピリベンカルブ

(評価第一部会でAD I 決定)

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
新規申請 (新規化合物)	ベンジルカーバメート構造を有する	ミトコンドリアの電子伝達系阻害	殺菌剤

【部会における議論のポイント】

1. 旧総合評価第一部会で1回、評価第一部会で1回審議され、ADI が設定された。
2. 代謝・運命試験
 - (1) ラットを用いた動物体内運命試験では、吸収率は90%以上で、主要排泄経路は胆汁を介した糞中であつた。
 - (2) 植物体内運命試験の結果、ピリベンカルブの処理部位以外への移行はわずかであり、主要成分は親化合物(32～92%TRR)及び代謝物B(3.0～29%TRR)であつた。
 - (3) 代謝物Bはオキシムエーテル結合の光異性化により生成され、植物及び環境中のみで認められた。
3. 作物残留試験

ピリベンカルブ及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ピリベンカルブ及び代謝物Bの最高値は、いずれも最終散布7日後に収穫した茶(茶葉、溶媒抽出)の19.0及び9.76 mg/kgであつた。
4. 中・長期毒性試験

ラット及びマウスを用いた90日間亜急性毒性試験の高用量群で、十二指腸の腔拡張及び粘膜肥厚が認められたことから、各種メカニズム試験が実施され、以下のように考察された。

ピリベンカルブの腹腔内投与では、胃液及び膵液量の増加は認められず、消化管に直接暴露することで胃液量及び膵液量を増加させたと考えられた。十二指腸の腔拡張発現の直接的要因を明確にさせることはできなかったが、本病変には胃液の増加に伴う膵液の持続的分泌亢進が関わっているものと考えられた。
5. 生殖・発生毒性試験

ウサギを用いた発生毒性試験において、骨格変異(胸骨分節未骨化)が認められたが、母動物に早産、体重増加抑制等の毒性がみられる高用量での所見であること、ラットでは胎児に影響は認められなかったことから、ピリベンカルブに催奇形性は

【部会でAD I が決定し幹事会へ報告する農薬】

ないと判断された。

6. 遺伝毒性

生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断された。

【食品健康影響評価を実施する部会を振り分ける農薬】

1,3-ジクロロプロペン

＊ 旧確確認評価第一部会で1回審議された（2008年7月1日）。

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
適用拡大 暫定基準	—	線虫の酵素の求核反応中心と化学結合し、酵素活性を阻害	土壌くん蒸剤

【前回の議論のポイント】

1. 前回の審議において、15項目の追加資料要求事項が出された。
2. 遺伝毒性試験において、*in vitro*で強い陽性結果が見られた。申請者から提出された *in vivo* 試験では陰性の結果であったが、環境省が取りまとめた評価シートで「発がん性が懸念される物資である」と結論されていることから、発がんメカニズムの再考察が求められた。

【評価を受ける部会】：評価第三部会（前回審議からの継続）

ピリダベン

諮問理由	化学構造	作用機序	用途
適用拡大 暫定基準	ピリダジノン 誘導体	ミトコンドリア電子 伝達系阻害	殺ダニ ・殺虫剤

【試験成績の概要】

1. 暫定基準値は農産物及び畜産物に設定。基準参照国は日本、米国及びカナダ。評価書（案）たたき台は農薬抄録、米国、カナダ及び 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、ピリダベンの吸収は緩やかで、血中放射能濃度は 2 峯性を示し推移した。吸収率は 40.8～56.7%。ほとんどの組織中放射能濃度は血中よりも高く、消化管に比較的高濃度で分布したが、投与 168 時間後の血中及び組織中放射能濃度は微量であった。主要排泄経路は胆汁排泄を介する糞中排泄（約 80%TRR）であった。腸管循環が認められ、再吸収率は約 44%であった。代謝物に主要なものはなく、ピリダジノン環及びベンゼン環の *tert*-ブチル基の酸化、スルフィド結合の開裂、抱合化によって多数の代謝物が検出された。
2. かんきつ、りんご及びトマトにおける植物体内運命試験の結果、果実又は茎葉に処理された放射能は、ほとんどが処理表面に留まり、果肉への移行はわずかであった。主要残留成分はピリダベンで、散布処理したりんご樹からのりんご果実中に代謝物 V（4-*tert*-ブチル安息香酸）が最大で 5.1%TRR（0.007 mg/kg）認められた。
3. 作物残留試験では、ピリダベンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、ピリダベンの可食部における最高値は、最終散布 15 日後に収穫されたキウイフルーツ（果皮）の 15.6 mg/kg であった。
4. 毒性試験における影響は主に体重増加抑制が認められた。体重増加抑制以外の顕著な影響は認められなかった。
5. 神経系、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。
6. イヌを用いた亜急性毒性試験及び慢性毒性試験において、投与群のすべてで流涎が認められたため再検討が実施された結果、流涎は検体投与による影響ではないと考えられた。

【評価を受ける部会（予定）】：評価第四部会

農薬専門調査会体制(平成22年6月農薬専門調査会決定)

