

## 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)	
シクラニリプロール .....	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
<b>【参考】</b>	
(部会で ADI 等が決定し幹事会へ報告する農薬)	
ピラクロストロビン .....	3
ファモキサドン .....	4
フェンピラザミン .....	5
ボスカリド .....	6

## シクラニリプロール

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
新規登録	アントラニル アミド系	リアノジン受容体活性化による筋小胞体Caイオン異常放出	殺虫剤	・ 試験成績報告書 ・ 農薬抄録 ・ EFSA 資料

### 【試験成績の概要】

1.  $^{14}\text{C}$  で標識したシクラニリプロールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたシクラニリプロールの体内吸収率は、投与後 48 時間の低用量群では少なくとも 8.99%、高用量群では少なくとも 2.40%と算出された。投与後 48 時間で 99.0~104%TAR が排泄された。尿中へ 0.52~2.02%TAR、糞中へ 64.7~101%TAR 及び胆汁中へ 0.79~3.55%TAR が排泄され、主に糞中へ排泄された。
2. 植物体内運命試験の結果、未変化のシクラニリプロールのほか、10%TRR を超えてる代謝物として C が認められた。
3. 各種毒性試験結果から、シクラニリプロール投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大及び ALP 増加：イヌ）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大：ラット）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、免疫毒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）】 評価第二部会

# 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 眞理子	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  
(名古屋大教授・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》  
(国衛研室長・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  
(信州大教授・毒性)
- 美谷島 克宏  
(東京農業大准教授・毒性)
- 義澤 克彦  
(関西医科大講師・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  
(徳島大教授・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 眞理子  
(麻布大教授・生殖)
- 塚原 伸治  
(埼玉大准教授・生殖)
- 中塚 敏夫  
(日本医療研究開発機構主幹・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)

※: 専門参考人

## ピラクロストロビン（第4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	ストロビルリン系	ミトコンドリア内のチトクローム電子伝達系阻害による呼吸阻害	殺菌剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内作物残留試験</li> <li>・発生毒性試験（ウサギ）</li> </ul>

### 【試験結果の概要】

1. 動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の血漿中濃度は、雄では投与 8 時間、雌では投与 0.5 時間で  $C_{max}$  に達し、吸収率は少なくとも 45.3% と算出された。投与放射能は投与後 48 時間で尿及び糞中に 82.5% TAR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。未変化のピラクロストロビンは尿及び胆汁中には認められなかった。主要代謝物は糞中では M08、胆汁中では M46 であった。
2. 畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10% TRR を超えて認められた代謝物として、泌乳ヤギの乳汁及び可食部で M04、M05、M07、M51 及び M67、産卵鶏の卵及び可食部で M07、M32 及び M64 が認められた。
3. 植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のピラクロストロビンであり、10% TRR を超える代謝物として M07 及び M72 が認められた。
4. ピラクロストロビン及び代謝物 M07 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ピラクロストロビンの最大残留値は、国内では茶（荒茶）の 18.3 mg/kg、海外ではブロッコリーの 1.72 mg/kg であった。また、ピラクロストロビン及びその水酸化代謝物を分析対象とした畜産物残留試験の結果、最大残留値は泌乳牛の肝臓で認められた 2.48 µg/g であった。
5. 各種毒性試験結果から、ピラクロストロビン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血）及び十二指腸（粘膜過形成）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。
6. 発生毒性試験において、ラットでは、内臓変異及び骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、ピラクロストロビンに催奇形性はないと考えられた。

## ファモキサドン（第2版）

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	追加資料
・適用拡大	オキサゾリジンジオン系	電子伝達系阻害	殺菌剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・畜産動物体内運命試験成績（ヤギ及びニワトリ）</li> <li>・畜産物残留試験成績（乳牛）</li> <li>・作物残留試験成績（ブロッコリー）</li> <li>・海外評価資料（EFSA、2015）</li> </ul>

### 【試験成績の概要】

1. <sup>14</sup>C で標識されたファモキサドンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ファモキサドンの吸収率は 36.9～41.3%であり、排泄は速やかであった。投与放射能は主に糞中に排泄され、糞中の主要成分は未変化のファモキサドンであり、主要な代謝物は B 及び E であった。尿中では代謝物 I 及び G が認められた。
2. <sup>14</sup>C で標識されたファモキサドンのイヌを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも 4.27%と考えられ、ラットと同様の代謝物が認められた。
3. <sup>14</sup>C で標識されたファモキサドンの泌乳ヤギ及び産卵鶏を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギにおいては組織中の主要残留放射能は未変化のファモキサドンで、ほかに肝臓中に代謝物 B 及び G が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。産卵鶏においては、肝臓及び卵黄中に代謝物 B 及び D が 10%TRR を超えて認められた。
4. <sup>14</sup>C で標識されたファモキサドンを用いた植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても主要成分は未変化のファモキサドンであり、小麦の子実において 0.11～0.15 mg/kg 認められた以外は、可食部への移行は 0.1 mg/kg 以下であった。
5. 各種毒性試験結果から、ファモキサドン投与による影響は、主に血液（溶血性貧血）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、胆汁色素沈着等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

## フェンピラザミン（第2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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・適用拡大</li> <li>・インポート</li> <li>・トレランス</li> </ul>	ピラゾリノン系	エルゴステロール 生合成経路の阻害	殺菌剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内作物残留試験（すいか、メロン等）</li> <li>・海外作物残留試験（レタス、ラズベリー等）</li> <li>・EPA 評価書</li> <li>・EFSA 評価書</li> </ul>

### 【試験成績の概要】

1. ラットを用いた体内運命試験の結果、経口投与されたフェンピラザミンの吸収率は少なくとも **88.7%TRR** であった。投与後 168 時間までにほとんどの放射能が排泄され、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、 $T_{max}$  付近では消化管、肝臓及び腎臓で高かったが経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。尿及び糞中の主要代謝物は、B、B のグルクロン酸抱合体、D、E 並びに E の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体であった。
2. 畜産動物の体内運命試験において、泌乳ヤギでは主要成分として未変化のフェンピラザミンのほか、代謝物 B 及び D（いずれも抱合体を含む）が **10%TRR** を超えて認められた。産卵鶏では主要代謝物として、卵白中に代謝物 B、卵黄、筋肉及び肝臓中に代謝物 E が **10%TRR** を超えて認められた。
3. 植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のフェンピラザミン（**16.2～94.9%TRR**）及び代謝物 B（**1.0～10.9%TRR**）であり、ほかに **10%TRR** を超える代謝物は認められなかった。後作物においては、未変化のフェンピラザミンのほか **10%TRR** を超える代謝物として、C 及び H が認められた。
4. フェンピラザミン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。
5. 5. 2 世代繁殖試験において、親動物で体重増加抑制のみられた用量で、平均着床痕数の減少及び着床後損失数の増加が認められた。
6. ラットの発生毒性試験においては、母動物に毒性がみられる用量で内臓変異（過剰肝葉及び腎盂拡張）及び骨格変異（頬骨弓融合等）が観察されたが、ウサギでは胎児に検体投与の影響は認められなかった。

## ボスカリド（第5版）

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	追加資料
・適用拡大	アニリド系	ミトコンドリア内膜のコハク酸脱水素酵素系複合体の電子伝達を阻害	殺菌剤	・国内作物残留試験（キウイフルーツ、茶）

### 【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、経口投与されたボスカリドの体内吸収率は低用量群では少なくとも 55.7%、高用量群では少なくとも 13.5%と算出された。血漿中放射能は投与 8 時間後に  $C_{max}$  に達した後、緩やかに消失した。いずれの投与群においても主に糞中に排泄された。胆汁中排泄試験の結果、投与後 48 時間までに低用量群で約 40%**TAR**、高用量群で約 10%**TAR** が胆汁中に排泄され、主たる排泄経路の一つであることが示唆された。主要成分として、尿中では代謝物 B 及び C、糞中では未変化のボスカリド並びに代謝物 B 及び G、胆汁中では代謝物 C 及び F がそれぞれ認められた。
2. 畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%**TRR** を超えて認められた代謝物は、泌乳ヤギの乳汁及び可食部で B、C 及び DD、産卵鶏の卵及び可食部で B、C、T、BB 及び CC であった。
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な成分は未変化のボスカリドで、いんげんまめの未成熟期の子実で代謝物 R が 10.0%**TRR** 認められたほかは、10%**TRR** を超える代謝物は認められなかった。
4. 各種毒性試験結果から、ボスカリド投与による影響は主に甲状腺（び慢性ろ胞細胞肥大等）及び肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性、免疫毒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 年間発がん性試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加傾向が認められたが、遺伝毒性試験の結果は全て陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。