

## 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
農薬専門調査会体制（平成 28 年 4 月農薬専門調査会決定） .....	1

## 【参考】

(部会で ADI 等が決定し幹事会へ報告する農薬)

EPN .....	2
ジノテフラン .....	3
トリホリン .....	4
ピリダリル .....	5
メタアルデヒド .....	6

(幹事会で食品健康影響評価をする農薬)

キャプタン .....	7
ホルペット .....	8

# 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  
(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  
(秦野研究室長・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》  
(岡山大教授・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 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)

## EPN（第2版）

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
・急性参照用量設定	有機リン系	アセチルコリン エステラーゼ活 性阻害	殺虫剤	・農薬抄録

### 【試験成績の概要】

1. <sup>14</sup>C で標識された EPN のラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は 44.1%～80.0%と算出された。体内では肝臓、骨髄及び肺等に比較的高い分布が認められ、高用量群雌を除いて、主に尿中に排泄された。主要代謝物は C、D、E 等であった。
2. <sup>14</sup>C で標識された EPN の植物体内運命試験の結果、EPN の可食部への移行性は低いと考えられた。いずれの植物においても、可食部又は飼料として利用される部位における主要代謝物は C 及び D であり、10%TRR を超えて認められた。
3. 各種毒性試験結果から、EPN 投与による主な影響は赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

## ジノテフラン（第6版）

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	追加資料
適用拡大	ネオニコチノイド系	ニコチン性アセチルコリンレセプターにアゴニスト作用を示す	殺虫剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・動物体内運命試験（畜産動物）</li> <li>・作物残留試験</li> <li>・畜産物残留試験</li> <li>・JMPR 評価書</li> </ul>

### 【試験結果の概要】

1.  $^{14}\text{C}$  で標識したジノテフランのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたジノテフランの吸収率は、98.5～98.9%と算出された。投与後 168 時間で少なくとも尿中に 87.7%TRR、糞中に 1.06%TRR が排泄され、主に尿中に排泄された。
2.  $^{14}\text{C}$  で標識したジノテフランの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、可食部において、未変化のジノテフランのほか 10%TRR を超える代謝物として UF が最大で 14.6%TRR（ヤギ筋肉）、FNG が最大で 20.1%TRR（ヤギ腎臓）及び PHP-COOH が最大で 11.8%TRR（ニワトリ脂肪）認められた。
3.  $^{14}\text{C}$  で標識したジノテフランを用いた植物体内運命試験の結果、未変化のジノテフランのほか、10%TRR を超える代謝物として 446-DO（抱合体を含む）、BCDN、DN、MG、MNG、PHP（抱合体を含む）及び UF が認められた。
4. 各種毒性試験結果から、ジノテフラン投与による毒性所見として体重増加抑制等が認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、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。

## トリホリン

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
・暫定基準 ・適用拡大	ピペラジン系	2,4-メチレンジヒドロステロールから 4,4-ジメチルフェコステロールに至る 14 位の炭素の脱メチル化を阻害し、エルゴステロールの生成を抑制する	殺菌剤	・農薬抄録 ・海外評価資料 (JMPR、米国)

### 【試験成績の概要】

1.  $^{14}\text{C}$  で標識したトリホリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに単回経口投与後 168 時間のトリホリンの体内吸収率は、低用量投与群で少なくとも 86.0%、高用量投与群で少なくとも 12.0%と算出された。投与放射能は、低用量投与群では主に尿中、高用量投与群では主に糞中にそれぞれ排泄された。尿及び糞中には代謝物 F、U、V 及び W、胆汁中には代謝物 F が認められた。
2.  $^{14}\text{C}$  で標識されたトリホリンの畜産動物を用いた動物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、ヤギでは C 及び F が、ニワトリでは F 及び U 硫酸抱合体が認められた。
3.  $^{14}\text{C}$  で標識されたトリホリンの植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として F、R 及び S が認められた。
4. 各種毒性試験結果から、トリホリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び血液（貧血等）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. マウスを用いた 105 週間発がん性試験において、雌で細気管支肺胞上皮腺腫並びに細気管支肺胞上皮腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められたが、そ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。

## ピリダリル（第7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	フェノキシ- ピリジロキシ 誘導体の構造 を有する	昆虫に対して 食毒及び接触 毒として作用 する	殺虫剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・農薬抄録</li> <li>・国内作物残留試験成績（そば、す いか等）</li> <li>・EFSA、EPA 及び APVMA 資料</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、経口投与後の血漿中濃度は単回投与 6～24 時間後に  $C_{max}$  に達した。吸収率は 43.4～66.5%であった。組織中の濃度は脂肪で最も高く、副腎等において比較的高濃度であった。[pro- $^{14}C$ ]ピリダリル投与群では[phe- $^{14}C$ ]ピリダリル投与群よりも血漿中からの排泄が遅かった。投与放射能は主に糞中に排泄された。糞中の主要成分は未変化のピリダリルであり、主要代謝物は C であった。
2. 畜産動物を用いた体内運命試験の結果、乳汁及び組織中には未変化のピリダリル並びに主な代謝物として C 及び C の抱合体が認められ、ほかに代謝物 E、G、H、I 及び J が認められた。
3. 植物体内運命試験の結果、ピリダリルは植物体内でほとんど代謝を受けないものと考えられ、トマト及びいちごにおいては、可食部への移行はほとんど認められなかった。
4. 各種毒性試験結果から、ピリダリル投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大及び単細胞壊死）、肺（泡沫細胞集簇：ラット）及び副腎（皮質細胞空胞化）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

## メタアルデヒド（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	エタナール 重合体	神経叢の破壊	殺虫剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 作物残留試験成績 （はくさい、れんこん及びいちご）</li> <li>・ 海外評価資料（EPA、EFSA）</li> </ul>

### 【試験成績の概要】

1. <sup>14</sup>C で標識されたメタアルデヒドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタアルデヒドの吸収及び排泄は速やかであり、吸収率は91.5%～102%と算出された。投与後48時間で大部分の放射能が主に呼吸を介して排泄された。体内では脊髄、坐骨神経、脂肪、肝臓等に分布する傾向が認められた。
2. <sup>14</sup>C で標識されたメタアルデヒドの植物体内運命試験の結果、土壌処理後未変化のメタアルデヒドが若干量植物体に移行する可能性があるものの、大部分が土壌中でCO<sub>2</sub>に分解された後、植物体に吸収され、植物体構成成分に取り込まれるものと考えられた。
3. 各種毒性試験結果から、メタアルデヒドによる影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）及び神経系（運動失調等：ラット及びイヌ）に認められた。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。
4. 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、雌で肝細胞腺腫が増加したが、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。
5. ラット、マウス又はイヌの一連の毒性試験では、メタアルデヒド投与による神経症状として急性期では主に円背位、嗜眠、振戦、強直性痙攣、運動失調及び昏睡がみられ、亜急性期から慢性期では自発運動量の増加、驚愕反応の増加、後肢麻痺、運動失調、振戦及び間代性痙攣/痙攣等が認められたことから、メタアルデヒドは神経系へ影響を及ぼすと考えられた。

## キャプタン

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
適用拡大	フタルイミド系	SH 基の阻害	殺菌剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 農薬抄録</li> <li>・ 試験成績報告書</li> <li>・ JMPR、EPA 及び EFSA 資料</li> </ul>

### 【試験成績の概要】

1.  $^{14}\text{C}$  で標識されたキャプタンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、尿中の放射能から推定した吸収率は、少なくとも 81.5%であった。投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は 90%**TAR** 以上であり、主に尿中に排泄された。
2.  $^{14}\text{C}$  で標識されたキャプタンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、10%**TRR** を超える代謝物として **B** が最大 76.8%**TRR**（ニワトリ腹腔内脂肪）、**C** 及び **D** の混合物が最大 26.0%**TRR**（ニワトリ卵黄）認められた。
3.  $^{14}\text{C}$  で標識されたキャプタンを用いた植物体内運命試験の結果、未変化のキャプタンのほかに、10%**TRR** を超えて検出された代謝物として **B** 及び **F** が認められた。また、植物固有の代謝物として **Q** が認められた。
4. 各種毒性試験結果から、キャプタン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び小腸（十二指腸粘膜過形成等：マウス）に認められた。繁殖能に対する影響は認められなかった。また、キャプタンは、*in vitro* では遺伝毒性を示すが、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. マウスでは十二指腸に腺腫及び腺癌が認められたが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズム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。
6. ウサギ及びハムスターを用いた発生毒性試験において母動物に影響が認められている用量で外表異常、内臓異常及び骨格異常が認められた。ラットにおいては催奇形性は認められなかった。



## ホルペット

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
新規登録	フタルイミド系	SH 基の阻害	殺菌剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 農薬抄録</li> <li>・ 試験成績報告書</li> <li>・ JMPR、EPA 及び EFSA 資料</li> </ul>

### 【試験成績の概要】

1.  $^{14}\text{C}$  で標識されたホルペットのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたホルペットの雄ラットの吸収率は、少なくとも 89%であった。投与後 48 時間で尿及び糞中へ 92.3% $\text{TAR}$ ~97.0% $\text{TAR}$  以上が排泄され、主に尿中に排泄された。
2.  $^{14}\text{C}$  で標識されたホルペットの畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結果、肝臓、腎臓及び乳汁中に未変化のホルペットは認められず、10% $\text{TRR}$  を超えて検出された成分は、代謝物 C 並びに C、D 及び E の混合物であった。
3.  $^{14}\text{C}$  で標識されたホルペットを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中には未変化のホルペットが認められたほか、代謝物 B、C 及び D（抱合体を含む）が 10% $\text{TRR}$  を超えて認められた。
4. 各種毒性試験の結果から、ホルペット投与による影響は、主に消化管（前胃角化亢進：ラット、十二指腸粘膜過形成：マウス）に認められた。神経毒性及び繁殖能に対する影響は認められなかった。また、ホルペットは *in vitro* において遺伝毒性を示すが、*in vivo* 試験の結果から、それらが生体内で発現するとは考え難く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いものと考えられた。
5. マウスを用いた発がん性試験において、十二指腸腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍発生メカニズム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。
6. ラットを用いた発生毒性試験において催奇形性は認められなかった。ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で水頭症（側脳室拡張）、口蓋裂及び胃又は肺の異常が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に影響は認められなかった。生殖発生毒性に関する無毒性量は 10  $\text{mg/kg}$  体重/日であった。