

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)	
クロルピクリン.....	1
クロロタロニル.....	2
農薬専門調査会体制 (平成 28 年 4 月農薬専門調査会決定)	3

【参考】

(部会で ADI 等が決定し幹事会へ報告する農薬)

シアゾファミド.....	4
シアノホス (CYAP)	5
ピフルブミド.....	6
メタラキシル及びメフェノキサム	7

クロルピクリン

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
・適用拡大	—	生体組織内の SH 基を有する酵素への阻害	殺菌剤、殺虫剤、除草剤（土壌くん蒸剤）	・農薬抄録 ・試験報告書

【試験成績の概要】

1. ^{14}C で標識したクロルピクリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 168 時間における体内吸収率は、雄で 89.8%、雌で 88.9%と算出された。組織中残留放射能濃度は T_{\max} 付近で最高となった後経時的に低下したが、投与 168 時間後においても全ての臓器及び組織で有意な残留が認められた。投与後 168 時間で 47.9% TAR ～54.2% TAR が呼気中に、20.3% TAR ～24.9% TAR が尿中に、7.36% TAR ～11.9% TAR が糞中に排泄され、主に呼気中に排泄された。呼気、尿、糞、胆汁及び血漿中に未変化のクロルピクリンは検出されず、呼気中では代謝物 C 及び D が、尿中では代謝物 E が認められた。
2. ^{14}C で標識したクロルピクリンの植物体内運命試験は実施されていないが、参照文献より、 ^{14}C で標識したクロルピクリンで処理された土壌で栽培した植物体中に認められる放射性炭素は、自然の植物体成分を構成していることが示唆された。
3. 毒性試験において、クロルピクリン投与による影響は主に前胃（粘膜上皮過形成、角化亢進等）に認められた。繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。
4. 慢性毒性及び発がん性試験において、雌雄マウスで肺の細気管支肺胞腺腫及び癌、ハーダー腺腺腫、雌マウスで前胃の扁平上皮乳頭腫及び癌、雌ラットで乳腺線維腺腫の発生頻度増加が認められた。
5. 細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞及び卵巣由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において陽性の結果が得られた。一方、細菌を用いた DNA 修復試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験ではいずれも陰性であった。

【評価を受ける部会（予定）】：評価第一部会

クロロタロニル

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
<ul style="list-style-type: none"> ・ 暫定基準の見直し ・ 本基準の変更 	有機塩素系	多作用点での阻害 (詳細は不明)	殺菌剤	<ul style="list-style-type: none"> ・ 農薬抄録 ・ 試験報告書 ・ 海外評価書

【試験成績の概要】

1. ¹⁴C で標識したクロロタロニルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の吸収率は、投与後 24 時間で低用量投与群で少なくとも 25.6%、高用量投与群では少なくとも 15.7%と算出された。残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高かったが、経時的に減少し蓄積性は認められなかった。投与放射能は投与後 168 時間でほとんど排泄され、主に糞中に排泄された。未変化のクロロタロニルのほか、主要代謝物として I 及び III が認められ、他に尿中から代謝物 VI、VII 及び VIII が認められた。
2. ¹⁴C で標識したクロロタロニルの畜産動物を用いた体内運命試験の結果、泌乳ヤギでは未変化のクロロタロニルは認められず、組織中に 10%TRR を超える代謝物として I が認められた。産卵鶏では、組織中に残留放射能はほとんど認められなかった。
3. ¹⁴C で標識したクロロタロニルの植物体内運命試験の結果、残留放射能の大部分は未変化のクロロタロニルであり、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、クロロタロニル投与による影響は、主に腎臓（尿細管上皮変性等）及び前胃（上皮過形成、角化亢進等）に、代謝物 I の投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び血液（貧血）にそれぞれ認められた。クロロタロニル、代謝物 I とも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ような遺伝毒性は認められなかった。また、代謝物 I に発がん性は認められなかった。
5. クロロタロニルのラットを用いた発がん性試験において、雌雄で前胃扁平上皮癌及び腎臓尿細管癌、マウスを用いた発がん性試験において、前胃扁平上皮癌、腺胃粘膜癌及び腎尿細管癌の発生頻度増加が認められた。

【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
(和歌山県立医科大学客員教授・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
(豊川市民病院病理診断科部長・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)

※: 専門参考人

シアゾファミド（第10版）

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	追加資料
適用拡大	シアノイミダゾール系	ミトコンドリア内電子伝達系コンプレックスⅢのQ _i サイト阻害	殺菌剤	<ul style="list-style-type: none"> ・作物残留試験（日本なし、すもも等） ・90日間亜急性神経毒性試験（ラット） ・染色体異常試験（代謝物B） ・28日間免疫毒性試験（マウス）

【試験成績の概要】

1. ¹⁴Cで標識したシアゾファミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、全血中濃度は単回投与0.25～0.50時間後にC_{max}に達し、T_{1/2}は4.4～11.6時間であった。吸収率は、低用量群で53.2%～83.7%、高用量投与群で4.0%～6.0%であった。肝臓及び腎臓における主要代謝物はGであり、そのほか肝臓でB及びC、腎臓でBが認められた。尿及び胆汁中の主要代謝物は、尿中ではG、H及びI、胆汁中ではGであった。糞中では未変化のシアゾファミドが認められた。低用量群で主に尿中、高用量群で主に糞中に排泄された。

2. ¹⁴Cで標識したシアゾファミドの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギにおいて、乳汁及び組織中の主な代謝物としてB、C、G（システイン抱合体を含む。）及びVが認められた。ニワトリの排泄物中には未変化のシアゾファミドが認められ、肝臓及び腎臓中の主な代謝物としてDの抱合体及びGが認められた。

3. ¹⁴Cで標識したシアゾファミドを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてBが認められたほか、代謝物G、K等が認められた。

4. 各種毒性試験結果から、シアゾファミド投与による影響は、主に腎臓（重量増加、尿変化等：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。

シアノホス（CYAP）

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
<ul style="list-style-type: none"> ・ 暫定基準の見直し ・ 適用拡大 	有機リン剤	ChE 活性阻害	殺虫剤	<ul style="list-style-type: none"> ・ 農薬抄録 ・ 試験報告書

【試験成績の概要】

1. ¹⁴C で標識したシアノホスのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 168 時間の吸収率は、低用量群で少なくとも 94.5%、高用量群で少なくとも 85.9%と考えられた。投与後 48 時間で 96.3%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。未変化のシアノホスは尿中には認められず、糞中に僅かに認められた。主要代謝物として B、C、D、E、F（E の硫酸抱合体）及び G（E のグルクロン酸抱合体）が認められた。

2. ¹⁴C で標識したシアノホスの植物体内運命試験の結果、未変化のシアノホスのほか、代謝物として B、C、E、M（代謝物 J のグルタミン酸抱合体）、N（代謝物 J のリンゴ酸抱合体）及び P（代謝物 E のグルコース抱合体）が 10%TRR を超えて認められた。

3. 各種毒性試験結果から、シアノホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性阻害に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。

4. 遺伝毒性について、シアノホス及び代謝物 B において一部試験で陽性反応が認められ、変異原性を完全には否定できないと考えられた。しかしながら、代謝物 B はラットでも認められており、シアノホスのラット及びマウスを用いた発がん性試験で陰性の結果が得られていることから、シアノホス及び代謝物 B には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

ピフルブミド（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	カルボキサニ リド系	ミトコンドリアの電 子伝達系複合体Ⅱ（コ ハク酸脱水素酵素複 合体）を阻害する。	殺ダニ剤	・農薬抄録 ・試験成績報告書

【試験成績の概要】

- 動物体内運命試験の結果、ラットの体内吸収率は少なくとも 52.2%と算出された。投与後 72 時間で 91.4%TRR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。ピフルブミドの蓄積性は低いと考えられた。糞中の主要成分は未変化のピフルブミド、代謝物として B、F、Q 等が認められた。
- 植物体内運命試験の結果、なす、ほうれんそう及びりんごにおいて、主要な残留成分は未変化のピフルブミドであり、10%TRR を超える主要代謝物として B が認められた。
- 各種毒性試験の結果、ピフルブミド投与による影響は、主に甲状腺（ろ胞上皮過形成等）、肝臓（肝細胞肥大等）、肺〔肺胞拡張：ラット（兎動物）〕及び心臓（心筋線維化等）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。
- マウスを用いた 18 か月発がん性試験において、肝細胞腺腫の統計学的に有意な増加が認められた。
- ラットを用いた繁殖試験において、P 世代で妊娠期間の延長及び死産児数の増加が認められた。

メタラキシル及びメフェノキサム（第4版）

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	追加資料
・適用拡大 ・IT	アシルアラニン誘導体	菌体内におけるウリジンの RNA への取り込み、又は RNA、DNA 及び脂質の合成阻害	殺菌剤	<ul style="list-style-type: none"> ・反復投与による体内分布試験（ラット） ・動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ） ・植物体内運命試験（トマト） ・作物残留試験（アスパラガス及びたまねぎ） ・畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ） ・急性毒性試験（ラット） ・急性神経毒性試験（ラット） ・28日間混餌投与免疫毒性試験（マウス） ・遺伝毒性試験（<i>in vitro</i> 染色体異常試験）

【試験結果の概要】

1. 動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタラキシル及びメタラキシル M はいずれも速やかに吸収及び排泄され、吸収率はそれぞれ少なくとも 48.4%及び 38.0%であった。両化合物とも、雄では糞中、雌では尿中への排泄がやや高かった。尿及び糞中で認められたメタラキシルは 1.8%**TAR** 以下と低く、メタラキシルの主要代謝物は D であった。体内における両化合物の投与 168 時間後の総残留放射能は 0.16%**TAR**～0.55%**TAR** であった。メタラキシル及びメタラキシル M の吸収、体内分布、代謝及び排泄に差は認められなかった。

2. 泌乳ヤギ及び産卵鶏を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギでは乳汁で代謝物 H の脂肪酸 (C10) 抱合体、可食部組織で代謝物 B+L、C1、D 並びに E の異性体 a 及び b、産卵鶏では卵黄、卵白及び可食部組織で代謝物 C1、D、E（抱合体を含む）、J、M+Q+R 並びに P の異性体 a 及び b 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、未変化のメタラキシル及びメタラキシル M の代謝物の数及び種類は同じであり、10%**TRR** を超える代謝物として B、C1、D（抱合体を含む）及び E（抱合体を含む）が認められた。主にメタラキシル又はメタラキシル M、C1、E 及び E の抱合体が認められた。また、鏡像異性体比は試験期間を通して安定であった。植物体内でも、メタラキシル及びメタラキシル M の代謝経路は同等であると考えられた。

4. 各種毒性試験結果から、メタラキシル及びメタラキシル M 投与による影響は、主に肝臓（重量増加等）に認められた。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。