

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)	
ジベレリン.....	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

【参考】

(部会で ADI 等が決定し幹事会へ報告する農薬)	
クロルフルアズロン	3
クロルメコート.....	4
ジメテナミド.....	5
ダイアジノン.....	6
フルキサメタミド	7

ジベレリン

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 ・ 適用拡大 	ジバン環を有する	オーキシン合成やタンパク質合成等多くの生化学的過程の活性化	植物成長調整剤	<ul style="list-style-type: none"> ・ 農薬抄録 ・ 海外評価書 (EPA、EFSA)

【試験成績の概要】

1. ^{14}C で標識したジベレリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与されたジベレリンの投与後 48 時間における吸収率は 16.0%と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後 72 時間で 95.3%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。尿及び糞中の成分として未変化のジベレリンのほか代謝物 B、C 及び D が認められた。
2. ^3H で標識したジベレリンの植物体内運命試験の結果、加水分解による代謝物及びそのグルコシドが検出された。
3. 各種毒性試験結果から、ジベレリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、消化管（軟便）及び肝臓（肝細胞小増殖巣等：ラット）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、肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたが、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。

【評価を受ける部会（予定）】：評価第一部会

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

クロルフルアズロン

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 ・ 畜産物基準値設定 	ベンゾイルフェニル尿素系	キチン生合成過程阻害	殺虫剤	<ul style="list-style-type: none"> ・ 農薬抄録 ・ 追加資料要求に対する回答資料

【試験成績の概要】

1. ¹⁴C で標識したクロルフルアズロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は低用量で 16.4% ~ 64.6%、高用量で 9.0% ~ 31.1%と算出された。血中 C_{max} 及び AUC の用量に対する変化には雌雄間で差がみられたが、T_{max} や T_{1/2} には用量や雌雄間で変化はなく、体内では代謝物 B、C、D、E、F、G 等に代謝された。投与後 7 日で尿及び糞中へ 57%TAR ~ 94%TAR が排泄され、主に糞中に排泄された。尿中では代謝物 E、糞中では未変化のクロルフルアズロンが主な成分として検出された。組織中の残留放射能は脂肪で最も高く、長時間蓄積する傾向がみられた。また、その大部分は未変化体として存在した。
2. ¹⁴C で標識したクロルフルアズロンの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギ及びニワトリにおいても、組織中の残留放射能は脂肪に最も多く認められ、各種組織、乳汁、卵黄及び糞中では大部分が未変化のクロルフルアズロンとして存在した。
3. ¹⁴C で標識したクロルフルアズロンを用いた植物体内運命試験の結果、植物体内での移行は少なく、ほとんどの放射能は処理部位にとどまった。残留成分の大部分は未変化のクロルフルアズロンであり、代謝物 B、C 及び D が検出されたが、いずれも 10%TRR 以下であった。
4. 各種毒性試験結果から、クロルフルアズロン投与による影響は、主に肝臓（重量増加、Chol 増加等）及び甲状腺（C 細胞過形成：ラット）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。
5. マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、子宮内膜間質肉腫の発生頻度の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生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。ラットにおいて発がん性は認められなかった。

クロルメコート

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 ・ 適用拡大 	-	ジベレリン生合成阻害	植物成長調整剤	<ul style="list-style-type: none"> ・ 農薬抄録 ・ 海外評価書 (JMPR)

【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、経口投与されたクロルメコートの吸収率は、投与後 24 時間で少なくとも 81.6%と算出された。投与後 24 時間における尿及び糞中排泄率はそれぞれ 75.9%TRR ~ 93.9%TRR 及び 0.6%TRR ~ 5.2%TRR であり、主に尿中に排泄された。残留放射能は主に腎臓、肝臓、胃腸管及び心臓で認められたが消失は速やかであった。尿、糞及び胆汁中の主要成分はいずれも未変化のクロルメコートで、ほかに代謝物 B が認められた。
2. 植物体内運命試験の結果、主な成分として未変化のクロルメコートが認められ、代謝物として C が最大 4.7%TRR 認められた。
3. 各種毒性試験結果から、クロルメコート投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び神経系（振戦、流涎等）に認められた。発がん性、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 世代繁殖試験において、受胎率の低下及び産児数の減少が認められた。

ジメテナミド（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	チオフェン環を有する酸アミド系	雑草の超長鎖脂肪酸合成阻害	除草剤	<ul style="list-style-type: none"> ・動物代謝試験（ラット、<i>S</i>体） ・植物代謝試験（だいず、<i>S</i>体） ・作物残留試験（ブロッコリー） ・急性毒性、急性神経毒性及び亜急性神経毒性試験（ラット、<i>S</i>体） ・亜急性毒性試験（ラット、代謝物） ・遺伝毒性試験（ラセミ体、<i>S</i>体） ・免疫毒性試験（マウス、<i>S</i>体）

【試験結果の概要】

1. ¹⁴C で標識したジメテナミド（ラセミ体）の動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後の吸収率は雄で少なくとも 94.5%、雌で少なくとも 92.8%と算出された。投与後 168 時間で 86%*TAR* ~ 97%*TAR* が尿及び糞中に排泄された。胆汁中排泄は、投与後 168 時間で 75%*TAR* ~ 82%*TAR* であり、その 90%以上が投与後 24 時間で排泄された。主要代謝物は、M1、M2 及び M25 であった。¹⁴C で標識したジメテナミド P (*S*体) のラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収、体内分布、代謝及び排泄パターンはジメテナミドとほぼ同様であった。
2. 畜産動物（泌乳ヤギ及び産卵鶏）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、M7、M17 及び M25 が認められた。
3. ¹⁴C で標識したジメテナミドの植物体内運命試験の結果、植物体に吸収された放射能は、ほとんどが根又は茎葉部に留まり、穀粒及び種子への移行は少なかった。いずれの植物においても未変化のジメテナミドは検出されず、M23、M27、M30 及び M31 が 10%*TRR* を超えて認められた。¹⁴C で標識したジメテナミド (*S*体) の植物体内運命もラセミ体とほぼ同様であった。
4. 各種毒性試験結果から、ジメテナミド投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。ラセミ体及び *S*体の試験の比較から、両者の動態及び代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度もほぼ同等であると考えられた。

ダイアジノン（第2版）

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
・残留基準値変更	有機リン系	アセチルコリンエステラーゼ阻害	殺虫剤	<ul style="list-style-type: none"> ・農薬抄録 ・試験報告書 ・海外評価書（JMPR、EFSA、EPA、APVMA）

【試験成績の概要】

1. ^{14}C で標識されたダイアジノンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与3時間後に T_{\max} となり、血漿における $T_{1/2}$ は3.3～11.2時間であった。経口投与されたダイアジノンの吸収率は少なくとも90%と推定され、投与後48時間の尿及び糞中に93% TAR 以上が排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。組織残留性は低かった。尿及び糞中主要代謝物はB、C及びDであり、未変化のダイアジノンは糞中に0.14% TAR～1.01% TAR 認められた。
2. ^{14}C 又は ^{32}P で標識されたダイアジノンの畜産動物を用いた動物体内運命試験（経口投与）の結果、泌乳牛では尿中及び血液中の主要代謝物はM10及びM11であった。山羊では、組織及び乳汁中の主要代謝物はB、D及びM2であった。鶏ではB及びDの抱合体が認められた。
3. ^{14}C 若しくは ^{32}P で標識された又は非標識のダイアジノンを用いた植物体内運命試験の結果、水稻においては未変化のダイアジノンのほか、代謝物としてB、D、M1、M10及びM11が10% TRR を超えて認められ、りんご及びだいこんにおいては、未変化のダイアジノンのほか、代謝物B及びBの抱合体が10% TRR を超えて認められた。また、ほうれんそう、トマト、いんげんまめ及びケールでは、未変化のダイアジノンのほか、代謝物B、M1及びM2が検出された。
4. 各種毒性試験結果から、ダイアジノン投与による影響は主に赤血球及び脳AChEの活性阻害並びに神経症状であった。発がん性、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。
5. ラットを用いた2世代繁殖試験において、交尾率及び妊娠率の低下が認められた。

フルキサメタミド

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	評価資料
・新規登録	イソオキサゾリン骨格	GABA (γ-アミノ酪酸) 伝達阻害	殺虫剤 (殺ダニ剤)	・概要書 ・試験報告書

【試験成績の概要】

1. フルキサメタミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群では 17.6% ~ 27.4%、高用量投与群では 2.7% ~ 12.2%と算出された。残留放射能は、脂肪で安定的に認められた。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。糞中及び脂肪中の放射能の大部分は未変化のフルキサメタミドであり、代謝物として B、C、D、E、G、M 等が認められた。
2. フルキサメタミドを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のフルキサメタミドであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。
3. 各種毒性試験結果から、フルキサメタミド投与による影響は、主に肺 (肺泡マクロファージ集簇等)、小腸 (上皮細胞空胞化) 及び肝臓 (肝細胞空胞化等) に認められた。神経毒性、繁殖能に関する影響、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、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、腫瘍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。