論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制 (平成 30 年 4 月農薬専門調査会決定)

| | 良 |
|---------------------------------|---|
| (食品健康影響評価を実施する部会を指定する農薬) | |
| ピジフルメトフェン | 1 |
| トルピラレート | 2 |
| 農薬専門調査会体制(平成 30 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) | |
| オキソリニック酸 | 4 |
| ピロキサスルホン | 5 |

ピジフルメトフェン

| 諮問理由 | 化学構造 | 作用機序 | 用途 | 評価資料 |
|---|-----------------------------------|--|-----|------------------------------|
| ・新規登録・インポートトレランス申請 | N・メトキシ・ ピラゾール・ カルボキサミ ド系 | ミトコンドリア内膜に 存在するコハク酸脱水 素酵素 (複合体Ⅱ) から ユビキノンへの電子伝 達を阻害することで、殺 菌作用を示す | 殺菌剤 | ・試験成績の概要及び 考察 ・試験成績報告書 |

【試験成績の概要】

- 1. 動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも低用量単回投与群で81.3%、高用量単回投与群で18.4%であった。残留放射能濃度は、肝臓、腎臓及び副腎に高く認められた。投与放射能は主に糞中に排泄され、胆汁中排泄率は少なくとも低用量単回投与群で65.7%TAR、高用量単回投与群で15.1%TARであった。未変化のピジフルメトフェンは主に糞中で認められ、尿、血漿及び胆汁中にはほとんど認められなかった。各試料の主要代謝物として尿では、Ah-glu、C-glu、L、H及びH-sul、糞ではAd、Ah2、D、L、P及びUh、胆汁ではAh-glu、C-glu、Ch-glu、D-glu、Md2-cys、Mh-glu、R-glu及びS-glu、血漿ではC-glu、F、H、H-sul、I-sul及びLがそれぞれ認められた。
- 2. 畜産動物(ヤギ及びニワトリ)を用いた体内運命試験の結果、可食部における主な成分として未変化のピジフルメトフェンのほか、10%TRR を超える代謝物として Ah、F、G(抱合体を含む。)、H(抱合体を含む。)、L(抱合体を含む。)及び N が認められた。
- 3. 植物体内運命試験の結果、残留放射能の主な成分は未変化のピジフルメトフェンであり、代謝物として B 及び C が認められたが、いずれも 10% TRR 未満であった。
- 4. 各種毒性試験結果から、ピジフルメトフェン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び甲状腺(重量増加)に認められた。 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。
- 5. マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫及び癌の発現頻度増加が 認められたが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、腫瘍発生機序は遺 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。

【評価を受ける部会(予定)】:評価第二部会

トルピラレート

| 諮問理由 | 化学構造 | 作用機序 | 用途 | 評価資料 |
|--------|-------------|-------------|-----|-----------|
| | | カロチノイド生合成に関 | | |
| ・適用拡大 | 拡大 ピラゾール系 | わるプラストキノンの生 | 除草剤 | ・農薬抄録 |
| - 週用加入 | | 合成を阻害することによ | | • 試験成績報告書 |
| | | り除草効果を示す。 | | |

【試験成績の概要】

- 1. 動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも 74.7%であり、投与後 96 時間にほとんどの放射能が尿及び糞中に排泄された。残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓に高く認められたが、投与 96 時間後には顕著に低下した。未変化のトルピラレートは糞中に少量認められ、尿及び胆汁中では検出されなかった。尿、糞に代謝物 B及び C、胆汁中には B及び C 並びに Eのグルクロン酸抱合体が認められた。臓器及び組織中には未変化のトルピラレートは検出されず、B及び C の代謝物が認められた。
- 2. 植物体内運命試験の結果、未変化のトルピラレートのほか、代謝物として B が認められたが 10%TRR 以下であった。
- 3. 各種毒性試験結果から、トルピラレート投与による影響は主に眼球(角膜炎等)、神経(小脳分子層空胞化:ラット)、膵臓(単細胞性腺房細胞壊死等:ラット)、腎臓(腎炎等)、肝臓(肝細胞肥大等)及び胆嚢(結石:マウス)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 年間発がん性試験において、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上 皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられるとともに、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。

【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30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

評価第三部会

〇杉原 数美

(広島国際大教授・動物代謝)

〇永田 清

(東北医科薬科大教授:動物代謝)

〇腰岡 政二

(日本大教授・植物代謝)

〇中山 真義

(農研機構領域長・植物代謝)

〇小野 敦《座長》

(岡山大教授・毒性)

〇佐藤 洋

(岩手大教授・毒性)

〇高木 篤也

(国衛研室長・毒性)

〇美谷島 克宏《座長代理》

(東京農業大教授・毒性)

〇納屋 聖人《座長代理》

(元産総研主任研究員・生殖)

〇八田 稔久

(金沢医科大教授・生殖)

〇藤井 咲子

(化合物安全性研主任研究員・生殖)

〇太田 敏博

(東京薬科大名誉教授・遺伝毒性)

〇安井 学

3

(国衛研室長・遺伝毒性)

評価第一部会

〇篠原 厚子

(清泉女子大教授·動物代謝)

〇平塚 明《座長代理》

(東京薬科大教授・動物代謝)

〇清家 伸康

(農研機構ユニット長・植物代謝)

〇赤池 昭紀

(和歌山県立医科大客員教授・毒性)

〇浅野 哲《座長》

(国際医療福祉大教授・毒性)

〇豊田 武士

(国衛研室長・毒性)

〇藤本 成明

(広島大准教授・毒性)

〇中塚 敏夫

(名産研中部TLOアドバイザー・生殖)

〇福井 義浩

(名古屋学芸大教授・生殖)

〇堀本 政夫《座長代理》

(千葉科学大教授・生殖)

〇石井 雄二

(国衛研室長・遺伝毒性)

〇森田 健

(製品評価技術基盤機構

上席技術専門官·遺伝毒性)

評価第二部会

〇小澤 正吾

(岩手医科大教授・動物代謝)

〇中島 美紀

(金沢大教授・動物代謝)

〇本多 一郎

(前橋工科大教授·植物代謝)

○渡邉 栄喜

(農研機構上級研究員・植物代謝)

〇久野 壽也

(豊川市民病院部長・毒性)

〇平林 容子《座長代理》

(国衛研研究センター長・毒性)

〇松本 清司《座長》

(信州大特任教授·毒性)

〇山手 丈至

(大阪府立大教授·毒性)

〇義澤 克彦《座長代理》

(武庫川女子大教授・毒性)

〇桒形 麻樹子

(国衛研室長・生殖)

〇山本 雅子

(麻布大名誉教授・生殖)

〇増村 健一

(国衛研室長・遺伝毒性)

〇若栗 忍

(秦野研研究員・遺伝毒性)

<u>評価第四部会</u>

西川 秋佳《座長》 納屋 聖人《座長代理》

永田 清

※ 林 真

長野 嘉介

本間 正充

松本 清司

森田 健 與語 靖洋

赤池 昭紀

浅野 哲

小野 敦

※三枝 順三

清家 伸康

中島 美紀

代田 眞理子

〇加藤 美紀

幹事会

(名城大准教授・動物代謝)

〇玉井 郁巳

(金沢大教授・動物代謝)

〇乾 秀之

(神戸大准教授・植物代謝)

〇與語 靖洋《座長代理》

(植調研技術顧問・植物代謝)

〇川口 博明

(鹿児島大准教授・毒性)

〇髙橋 祐次

(国衛研室長・毒性)

〇長野 嘉介《座長代理》

(長野毒性病理コンサルティング代表・毒性)

〇西川 秋佳

(国衛研客員研究員・毒性)

〇代田 眞理子

(東京農工大学客員教授・生殖)

〇中島 裕司

(大阪市立大教授・生殖)

〇根岸 友惠

(日本薬科大非常勤講師・遺伝毒性)

〇本間 正充《座長》

(国衛研部長・遺伝毒性)

※:専門参考人

オキソリニック酸

| 諮問理由 | 化学構造 | 作用機序 | 用途 | 追加資料 | |
|-------|-------|--|-----|------------------------------|--|
| ・適用拡大 | キノリン骨 | 細菌の DNA gyrase のサブユニット A と結合して DNA gyrase の 不活性化を起こすことにより DNA の複製を阻害し、 菌を死滅させる | 殺菌剤 | ・作物残留試験(未成熟とうもろこし、 だいこん等) | |

【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、低用量又は高用量の単回経口投与後、 168 時間で 31%TAR~37%TAR が尿中に、61%TAR~65%TAR が糞中に排泄 された。低用量群では投与後 24 時間で約 9%TAR が胆汁を介して排泄され、吸収率は少なくとも 44%であった。尿及び糞中における主要成分は未変化のオキソリニック酸であり、糞中では代謝物 B 及び C が確認された。
- 2. 水稲等を用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のオキソリニック酸であり、代謝物を同定することはできなかった。
- 3. 各種毒性試験結果から、オキソリニック酸投与による影響は、主に体重(増加抑制)、精巣(間細胞過形成:ラット)、卵巣(重量増加:ラット)及び興奮性の神経症状及び行動変化であった。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。

ピロキサスルホン

| 諮問理由 | 化学構造 | 作用機序 | 用途 | 評価資料 |
|---|----------|---|-----|--|
| 適用拡大インポートトレランス申請 | イソキサゾリン系 | 植物の構成成分である 超長鎖脂肪酸の合成を 阻害することにより、植 物を枯死させる。 | 除草剤 | ・農薬抄録 ・試験成績報告書 ・海外評価書(米国、カナダ及び豪州) ・作物残留試験成績(海外:小麦、大麦等) |

【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、単回経口投与後 48 時間の吸収率は 82.9%~96.8%と算出された。残留放射能濃度は、主に消化管、膀胱、腎臓、肝臓等で高く認められた。投与放射能は、主に低用量投与群では尿中、高用量投与群では糞中に排泄され、主要成分として尿中では代謝物 M3、M7、M13、M16 等、糞中では未変化のピロキサスルホンのほか代謝物 M6、M13、M13Hy 等、胆汁中では代謝物 M26、M39 等が認められた。
- 2. マウス及びイヌを用いた動物体内運命試験の結果、投与放射能は主に尿中に排泄され、主要代謝経路にラットとの顕著な差は認められなかった。
- 3. 畜産動物(ヤギ及びニワトリ)を用いた体内運命試験の結果、可食部における主要成分として、未変化のピロキサスルホンのほか、代謝物 M12 及び M13 が 10%TRR を超えて認められた。
- 4. 植物体内運命試験の結果、主要成分として未変化のピロキサスルホンのほか、代謝物 M1、M3、M9(抱合体を含む)、M25、M28、M29、M42、M43(異性体を含む)及び M44 が 10%TRR を超えて認められた。
- 5. 各種毒性試験結果から、ピロキサスルホン投与による影響は、主に中枢及び末梢神経(軸索/髄鞘変性等)、心臓(心筋変性/壊死等:ラット及びマウス)、骨格筋(炎症、変性/壊死等:ラット、イヌ)、腎臓(重量減少、逆行性(上行性)腎症等:マウス)及び膀胱(粘膜上皮過形成等:ラット)に認められた。繁殖能に関する影響、催奇形性、発達神経毒性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。
- 6. ラットを用いた 2 年間発がん性試験において、雄で膀胱移行上皮乳頭腫、雌で副 腎褐色細胞腫が認められたが、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。