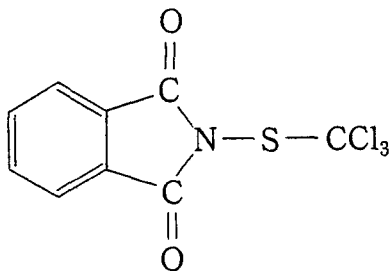


## ホルペット

1. 品目名：ホルペット (folpet)
2. 用途：殺菌剤（フタルイミド系）
3. 構造式



## 4. 吸収・分布・代謝・排泄

## (1) 動物

SD ラットを用いた経口 (75 mg/kg) 投与による試験において、血液中濃度の  $T_{max}$  は 45 分、 $C_{max}$  は  $67.5 \mu\text{g eq./ml}$  と考えられる。また、投与 6 時間後に 2 相目のピークが認められる。SD ラットを用いた経口 (10 mg/kg) 投与による試験において、投与 5 日後における残留放射能は血漿及びほとんどの組織で検出されていない。尿中の主要排泄物はフタルアミド酸 (投与量の 86%) である。主要な代謝反応は、いずれも N-S 結合の開裂によるフタルイミドの生成、加水分解によるフタルアミド酸及びフタル酸の生成である。また、血液中でグルタチオン等 SH 化合物の存在下で非酵素的かつ急速にスルホンアミド結合が開裂し、フタルイミドとチオホスゲンが生成する。投与後 24 時間までに投与量の 90~91% が尿中に、4~5% が糞中に排泄される。

## (2) 植物

ブドウを用いた試験において、最終散布処理 25 日後、果実における主要残留物はフタル酸の抱合体及び未変化体、葉の主要残留物は未変化体である。

トマトを用いた試験において、根部に浸漬処理 11 日後、植物体における主要残留物はフタルアミド酸である。

なお、主要な代謝反応は、いずれも N-S 結合の開裂によるフタルイミドの生成、加水分解によるフタルアミド酸及びフタル酸の生成である。

## (3) その他

上記を含め、別添1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

## 5. 安全性

## (1) 単回投与試験

急性経口LD<sub>50</sub>は、マウスで2,440 mg/kg, ラットで2,000 mg/kg 超と考えられる。

## (2) 反復投与/発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (150, 450, 1,350 ppm) 投与による 98 あるいは 104 週間の発がん性試験において、1,350 ppm 投与群で体重増加抑制、食餌効率の低下、前胃の角質着色症、十二指腸粘膜の腺腫の増加等が、450 ppm 以上の投与群で十二指腸粘膜の過形成等が認められる。本試験における無毒性量は 150 ppm (16 mg/kg/day) と考えられる。

なお、ICR マウスを用いた高用量の混餌 (1,000, 5,000, 12,000 ppm) 投与による 112 あるいは 113 週間の発がん性試験において、12,000 ppm 投与群で貧血、空腸粘膜の過形成、雄に空腸腺がん等が、5,000 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、十二指腸の腺腫及び腺がんが、1,000 ppm 以上の投与群で十二指腸粘膜の過形成が認められる。また、B6C3F1 マウスを用いた高用量の混餌 (1,000, 5,000→3,500, 10,000→7,000 ppm) 投与による 104 週間の発がん性試験において、7,000 ppm 投与群で体重増加抑制が、3,500 ppm 以上の投与群で死亡、前胃の扁平上皮乳頭腫及びがん等が、1,000 ppm 以上の投与群で前胃粘膜の結節、角質増殖、十二指腸粘膜の過形成、十二指腸腺腫及び腺がん等が認められる。これらの試験で認められた腫瘍の発生メカニズムに関する実験が行われている。マウスを用いた細胞増殖活性試験成績では、腫瘍発生が見られた十二指腸に局限した増殖活性の上昇があるが、回復期間後は認められない。本薬の催腫瘍性については、薬物動態試験、変異原性試験の結果を考慮すると問題はない。

F344 ラットを用いた混餌 (250, 1,500, 5,000 ppm) 投与による 104 週間の反復投与/発がん性併合試験において、5,000 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、摂水量低下、血中コレステロールの低下等が、1,500 ppm 以上の投与群で消化管上皮の角質増殖が認められる。本試験における無毒性量は 250 ppm (12.4 mg/kg/day) と考えられる。発がん性は認められない。

SD ラットを用いた混餌 (200, 800, 3,200 ppm) 投与による 104 週間の反復投与/発がん性併合試験において、3,200 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌

量低下、前胃の角質増殖等が認められる。本試験における無毒性量は 800 ppm (35.9 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

ビーグル犬を用いた強制経口 (10, 60, 120 mg/kg) 投与による 1 年間の反復投与試験において、60 mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、コレステロールの低下等が認められる。本試験における無毒性量は 10 mg/kg/day と考えられる。

### (3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (200, 800, 3,600 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、3,600 ppm 投与群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 親動物並びに F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児動物で体重増加抑制、摂餌量低下が認められる。本試験における無毒性量は 800 ppm (40 mg/kg/day) と考えられる。繁殖に及ぼす影響は認められない。

### (4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (10, 60, 360 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、360 mg/kg 投与群で母動物の摂餌量低下が、60 mg/kg 以上の投与群で母動物の体重増加抑制が認められる。胎児動物においては、検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物 10 mg/kg/day, 胎児動物 360 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (10, 40, 160 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、160 mg/kg 投与群で母動物の摂餌量低下、胎児動物の死亡等が、40 mg/kg 以上の投与群で母動物の体重増加抑制、子宮重量の低下、胎児動物の骨化遅延、腰肋の発現率の増加が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物ともに 10 mg/kg/day と考えられる。催奇形性は認められない。なお、40 mg/kg 投与群で母動物及び胎児動物に認められる所見は軽度である。

### (5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は、S 9 mix 非存在下で陽性と認められたが、S 9 mix の添加によって変異原性がなくなるかあるいは著しく低下した。グルタチオンやシステインを添加することによっても S 9 mix と同様の効果が認められた。Rec-assay の結果は S 9 mix 非存在下で陽性と認められる。チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO) 及びマウスリンパ腫培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験の結果は、同様に陽性と認められるが、いずれも S 9 mix 非存在下あるいは血清を含まない培養液での処理による結果である。

チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験の結果は、陽性と判断されるが、S 9 mix 存在下でその作用は明らかに弱まっている。

ヒトリンパ芽球様細胞株を用いた染色体異常試験においても S9 mix 非存在下で陽性と認められる。

チャイニーズハムスター培養細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験, ヒト培養リンパ球を用いた染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験, ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験, マウスを用いた小核試験, ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験, マウスを用いた体細胞突然変異試験 (スポットテスト), マウスを用いた優性致死試験, ラットを用いた優性致死試験の結果は, いずれも陰性と認められる。

in vitro 試験の結果は明らかな陽性と認められるが, 生体成分で不活化される機構が推定されること及び in vivo 試験での陰性結果から, 総合的にみて生体内においては変異原性を示さないと考えられる。

#### (6) その他

上記を含め, 別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

### 6. ADI の設定

以上の結果を踏まえ, 次のように評価する。

|          |                |
|----------|----------------|
| 無毒性量     | 10 mg/kg/day   |
| 動物種      | イヌ             |
| 投与量/投与経路 | 10 mg/kg/強制経口  |
| 試験期間     | 1 年間           |
| 試験の種類    | 反復投与試験         |
| 安全係数     | 100            |
| ADI      | 0.10 mg/kg/day |

### 7. 基準値案

別添 2 の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合, 国民栄養調査結果に基づき試算すると, 摂取される農薬の量 (理論最大摂取量) の ADI に対する比は, 7.8% である。

## (別添2)

| 農産物名            | 基準値案<br>ppm | 参考基準値        |              |
|-----------------|-------------|--------------|--------------|
|                 |             | 国際基準値<br>ppm | 外国基準値<br>ppm |
| ばれいしょ           | 0.02        | 0.02         |              |
| レタス(含サラダ菜, ちしゃ) | 2           |              | 2(EU, 韓)     |
| たまねぎ            | 2           |              | 2(韓)         |
| トマト             | 3           |              | 3(EU)        |
| きゅうり(含ガーキン)     | 2           | 2            |              |
| メロン類果実          | 2           |              | 2(韓)         |
| りんご             | 5           |              | 5(韓)         |
| いちご             | 20          | 20           |              |
| ぶどう             | 2           | 2            |              |

注) 韓: 韓国