

平成 29 年 6 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 29 年 5 月 8 日付け厚生労働省発生食 0508 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフルチアセットメチルに係る食品中の農薬の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フルチアセットメチル

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルチアセットメチル [Fluthiacet-methyl (ISO)]

(2) 用途：除草剤

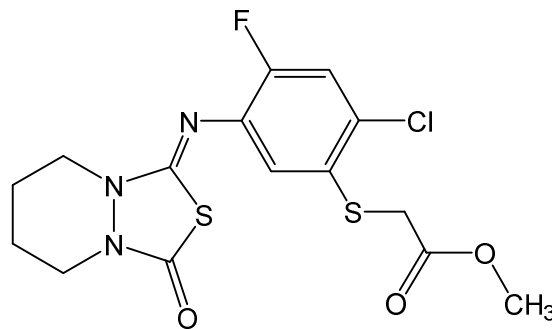
イソウラゾール系の除草剤である。光合成におけるクロロフィル生合成経路のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼを阻害することで、殺草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

Methyl (*Z*)-2-({2-chloro-4-fluoro-5-[(3-oxotetrahydro-1*H*, 3*H*-[1, 3, 4]thiadiazolo[3, 4-*a*]pyridazin-1-ylidene)amino]phenyl} thio)acetate
(IUPAC)

Acetic acid, 2-({2-chloro-4-fluoro-5-[(tetrahydro-3-oxo-1*H*, 3*H*-[1, 3, 4]thiadiazolo[3, 4-*a*]pyridazin-1-ylidene)amino]phenyl} thio)-, methyl ester (CAS : No. 117337-19-6)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₅ H ₁₅ ClFN ₃ O ₃ S ₂
分子量	403.88
水溶解度	0.78 mg/L (25°C、pH 5、pH 7) 0.22 mg/L (25°C、pH 9)
分配係数	log ₁₀ Pow = 3.769 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 5.0%フルチアセットメチル乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	フルチアセットメチルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量				
とうもろこし	イチビ	イチビ 3～5 葉期（とうもろこし 4 葉期以降）ただし、は種後 45 日まで	5～10 mL/10 a	100 L/10 a	1 回	雑草茎葉散布	全域（北海道を除く）	1 回
		イチビ 5～8 葉期（とうもろこし 4 葉期以降）ただし、は種後 45 日まで	10 mL/10 a					

② 2.0%フルチアセットメチル乳剤

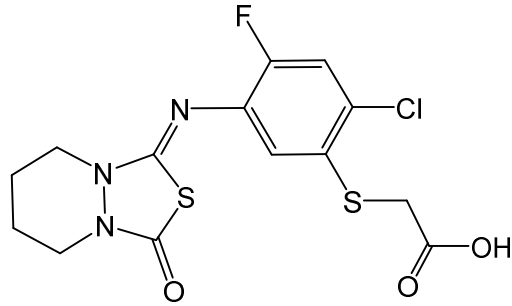
作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	フルチアセットメチルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量				
だいず	一年生広葉雑草	だいずの 2～4 葉期（雑草の草丈 10 cm まで）ただし、収穫 45 日前まで	30～50 mL/10 a	100 L/10 a	1 回	雑草茎葉散布	全域（北海道を除く）	1 回

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フルチアセットメチル
- ・[[2-クロロ-4-フルオロ-5-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-オキソ-1*H*, 3*H*-[1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 4-*a*]ピリダジン-1-イリデン)アミノ]フェニル]チオ]酢酸（以下、代謝物M-5という）



代謝物M-5

② 分析法の概要

i) フルチアセトメチル

試料からメタノール・水（2：1）混液で抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂し、シリカゲルカラム及びグラファイトカーボンカラム、又はシリカゲル・NH₂ 連結カラム、あるいはC₁₈カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、アルカリ熱イオン化検出器付きガスクロマトグラフ（GC-FTD）又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ（GC-NPD）若しくは液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量する。

または、試料に0.1 mol/L塩酸を加えて放置した後、アセトニトリル又はメタノール・水（2：1）混液で抽出する。C₁₈カラム及び逆相-陽イオン交換ミックスモードカラム又はC₁₈カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、LC-MS又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：0.01 ppm

ii) 代謝物M-5

試料からメタノール・水（2：1）混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。酢酸を加えてpH 3として*n*-ヘキサン・酢酸エチル（1：1）混液に転溶する。C₁₈カラム及びSAXカラムを用いて精製し、さらにC₁₈カラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量する。

または、試料からメタノール・水（2：1）混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。0.2 mol/L酢酸塩緩衝液（pH 4）を加え、*n*-ヘキサン・酢酸エチル（1：1）混液に転溶する。C₁₈カラムを用いて精製し、トリメチルシリルジアゾメタンでメチル化した後、シリカゲル・NH₂ 連結カラムを用いて精製した後、GC-FTDで定量する。

あるいは、試料に0.1 mol/L塩酸を加えて2時間放置した後、メタノール・水（2：1）混液で抽出する。C₁₈カラム及びSAXカラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

定量限界：0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルチアセットメチルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：0.1 mg/kg 体重/day
(動物種) マウス
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 発がん性試験
(期間) 18 か月間

安全係数：100

ADI：0.001 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄マウスで肝細胞癌の発生頻度の、雄のラットで膵外分泌細胞腺腫及び島細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、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。

なお、*in vitro*試験である染色体異常試験においては代謝活性化系非存在下で陽性であったが、染色体異常試験では陰性であり、DNA 修復試験及びUDS 試験においてもDNA 損傷性は認められなかった。また、*in vivo* 小核試験はいずれも陰性であったことから、フルチアセットメチルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD 設定の必要なし

フルチアセットメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてとうもろこし、大豆等に、ニュージーランドにおいてとうもろこしに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルチアセットメチルとする。

作物残留試験において、代謝物M-5の分析が行われているが、定量限界未満であることから、代謝物M-5は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてフルチアセットメチル（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	0.8
幼小児 (1～6歳)	1.6
妊婦	0.6
高齢者 (65歳以上)	0.9

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

フルチアセットメチル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルチアセットメチル/代謝物M-5】
とうもろこし (未成熟)	2	5.0%乳剤	雑草茎葉散布 20 mL/100 L/10 a	1	76, 83, 90	圃場A:<0.01/<0.01(1回, 76日) (#) ^{注2)}
					38, 45, 52	圃場B:<0.01/<0.01(1回, 45日) (#)
とうもろこし (乾燥子実)	4	5.0%乳剤	雑草茎葉散布 20 mL/100 L/10 a	1	121, 128, 135	圃場A:<0.01/<0.01(1回, 121日) (#)
					91	圃場B:<0.01/<0.01(1回, 91日) (#)
					63, 84	圃場C:<0.01/<0.01(1回, 63日) (#)
					43, 63	圃場D:<0.01/<0.01(1回, 43日) (#)
だいず (乾燥子実)	7	2.0%乳剤	2000倍散布 50 mL/100 L/10 a	1	45, 58, 75	圃場A:<0.01/-
			2000倍散布 50 mL/100~106 L/10 a		45, 60, 75	圃場B:<0.01/-
			2000倍散布 50 mL/103~109 L/10 a		45, 59, 75	圃場C:<0.01/-
			2000倍散布 50 mL/100 L/10 a		45	圃場D:<0.01/-
			2000倍散布 50 mL/102 L/10 a		45	圃場E:<0.01/-
			2000倍散布 50 mL/96.7 L/10 a		45	圃場F:<0.01/-
			2000倍散布 50 mL/99 L/10 a		45	圃場G:<0.01/-

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
とうもろこし	0.01	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)(未成熟)/ <0.01(n=4)(#)(乾燥子実)
大豆	0.01		申			<0.01(n=7)

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

フルチアセットメチル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.01	0.0	0.1	0.1	0.0
大豆	0.01	0.4	0.2	0.3	0.5
計		0.4	0.3	0.4	0.5
ADI比 (%)		0.8	1.6	0.6	0.9

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成14年	8月29日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成23年	11月15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年	12月2日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	9月18日	残留農薬基準告示
平成28年	4月18日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいでず）
平成28年	10月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成29年	1月17日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成29年	5月8日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年	5月17日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

フルチアセツメチル

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.01
大豆	0.01