

平成24年1月4日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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23年11月18日付け厚生労働省発食安1118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項の規定に基づくシエノピラフェンに係る食品規格（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。

シエノピラフェン

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：シエノピラフェン [Cyenopyrafen (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

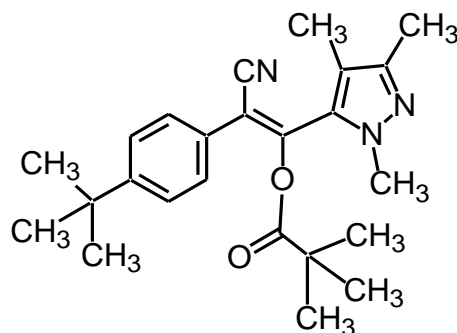
プロペンニトリル骨格を有する殺ダニ剤である。作用機構として、代謝生成物がミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱに結合し、コハク酸からコエンザイムQへの電子の流れを阻害することにより作用すると考えられている。

(3) 化学名：

(*E*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl) vinyl 2,2-dimethylpropionate (IUPAC)

(1*E*)-2-cyano-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-(1,3,4-trimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)ethenyl 2,2-dimethylpropanoate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂
分子量	393.52
水溶解度	0.30 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow =5.6 (40°C)

(メーカー提出資料より)

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) 30%シエノピラフェンフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シエノピラフェンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ	2000～ 3000 倍		収穫 7 日 前まで			2 回以内
	チャノホコリダニ						
りんご なし もも ネクタリン 小粒核果類 おうとう	ハダニ類	2000 倍	200～ 700L/10a	収穫前日 まで	1 回	散布	1 回
ぶどう				収穫 14 日 前まで			
いちご				シクラメンホコリダニ			
ピーマン	チャノホコリダニ	2000 倍	100～ 300L/10a	収穫前日 まで	1 回		2 回以内
きゅうり すいか メロン	ハダニ類						
なす	チャノホコリダニ						
茶	カンザワハダニ チャノホコリダニ	200～ 400L/10a	200～ 400L/10a	摘採 7 日 前まで	1 回		1 回
食用ぎく	ハダニ類			100～ 300L/10a			

(2) 20%シエノピラフェン・15%ピリダベンフロアブル

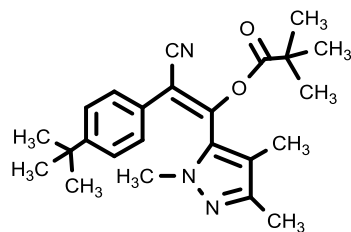
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シエノピラフェンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ サビダニ類 チャノホコリダニ	2000倍	200~700 L/10a	収穫7日 前まで	1回	散布	2回以内

3. 作物残留試験

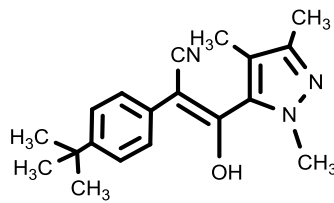
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

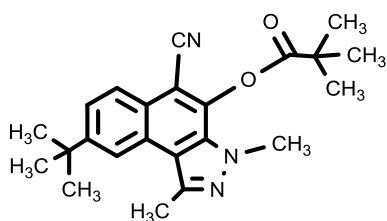
- ・シエノピラフェン
- ・(Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-2-シアノ-1-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)ビニル=2,2-ジメチルプロピオナート(以下、代謝物Bという)
- ・(E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロップ-2-エンニトリル(以下、代謝物Cという)
- ・8-(tert-ブチル)-5-シアノ-1,3-ジメチル-ベンゾ[e]1H-インダゾール-4-イル=2,2-ジメチルプロピオナート(以下、代謝物Dという)
- ・(E)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2-ヒドロキシ-tert-ブチル)フェニル]-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロップ-2-エンニトリル(以下、代謝物Eという)



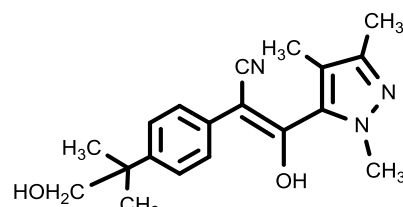
代謝物B



代謝物C



代謝物D



代謝物E

② 分析法の概要

シエノピラフェン

試料からリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出し、オクタデシルシリル化シリカゲル (C₁₈) カラム、アルミナ(酸性)カラム、シリカゲルカラム等を用いて精製した後、ガスクロマトグラフ(NPD)又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、試料からアセトニトリル・水(4:1)混液又はアセトニトリル・水(7:3)混液で抽出し、C₁₈カラム及びグラファイトカーボンカラムで精製した後、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。

代謝物B、代謝物C、代謝物D及び代謝物E(抱合体を含む)

試料からリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出する。代謝物B、代謝物C及び代謝物Dについては、C₁₈カラム、アルミナ(酸性)カラム、シリカゲルカラム等を用いて精製した後、ガスクロマトグラフ(NPD)又はLC-MS、高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。代謝物E(抱合体を含む)については、塩酸条件下で抱合体を加水分解し、ヘキサン・ジエチルエーテル混液に転溶後、グラファイトカーボンカラム等を用いて精製し、LC-MSで定量する。分析値については、それぞれBは換算係数1.00、Cは換算係数1.27、Dは換算係数1.04、E(抱合体を含む)は換算係数1.21を用いてシエノピラフェンに換算した値で示す。

定量限界 シエノピラフェン、代謝物B、
代謝物C、代謝物D及び代謝物E(抱合体を含む): 0.01~0.1 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項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたシエノピラフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

- ① 無毒性量: 5.1 mg/kg 体重/day
- (動物種) ラット
- (投与方法) 混餌
- (試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験
- (期間) 2年間

安全係数: 100

- ② 無毒性量：5 mg/kg 体重/day
(動物種) ウサギ
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 発生毒性試験
(期間) 23 日間

安全係数：100

ADI : 0.05 mg/kg 体重/day

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、10,000 ppm 以上投与群の雌で子宮の腺癌の発生頻度増加が認められたため、催腫瘍性の機序解明のため、ラットの子宮及び肝臓を用いたコメットアッセイ、子宮肥大試験、ホルモン測定、肝臓及び子宮薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、本剤には子宮での遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用及び性ホルモンへの影響は認められなかった。一方、反復投与により肝薬物代謝酵素の誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加が確認された。エストラジオールの4位水酸化により生成される4-水酸化エストラジオールはエストラジオールよりも強い発がん物質であることから、腫瘍発現メカニズムの一要因として、肝臓におけるエストロゲンの代謝活性亢進による4-水酸化エストラジオール増加が示唆された。

以上のメカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、本剤による発がんの機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、閾値が設定できると判断された。

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、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

シエノピラフェンとする。

作物残留試験において、シエノピラフェンの他、代謝物B、代謝物C、代謝物D及び代謝物E（抱合体を含む）について分析が行われているが、一部の作物を除きいずれの代謝物もシエノピラフェンと比較して十分に低い残留量であることから、規制対象として代謝物B、代謝物C、代謝物D及び代謝物E（抱合体を含む）を含めないこととした。

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シエノピラフェン（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

各食品について基準値案の上限までシエノピラフェンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））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。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	12.5
幼小児（1～6歳）	26.5
妊婦	11.8
高齢者（65歳以上）	15.0

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

シエノピラフェン 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 ^(注1) (ppm) 【シエノピラフェン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
食用ぎく (花器全体)	2	30%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	1回	7, 14日	圃場A : 4.18 圃場B : 3.76
ピーマン (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 221, 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A : 0.22 圃場B : 0.38
なす (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A : 0.08 圃場B : 0.22
きゅうり (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 300, 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A : 0.32 圃場B : 0.08
すいか (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
メロン (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
みかん (果肉)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 744L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01 (#) ^(注2)
みかん (果皮)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 744L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 4.14 圃場B : 2.38 (#)
みかん (果肉)	2	30%フロアブル	2000倍散布 700L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A : <0.01 圃場B : <0.01
みかん (果皮)	2	30%フロアブル	2000倍散布 700L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A : 6.41 圃場B : 1.66
なつみかん (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 600L/10a	1回	7, 14, 28, 56日	圃場A : 0.70 圃場B : 0.32
なつみかん (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 495, 1083~ 1917L/10a	2回	7, 14, 28, 56日	圃場A : 0.52 圃場B : 0.90 (#)
すだち (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	1回	7, 14, 28, 56日	圃場A : 0.13
かぼす (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 640L/10a	1回	6, 14, 28, 56日	圃場A : 0.22 (1回, 6日) (#)
すだち (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 700L/10a	2回	7, 14, 28, 56日	圃場A : 0.32
かぼす (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 800L/10a	2回	7, 14, 28, 56日	圃場A : 0.26 (#)
りんご (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 600, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A : 0.38 圃場B : 0.76
日本なし (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 700, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 0.72 圃場B : 0.15
もも (果肉)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 0.02 圃場B : 0.02
もも (果皮)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 6.01 圃場B : 5.12
ネクタリン (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 0.21 (1回, 3日) 圃場B : 0.36
ずもも (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 0.04 圃場B : <0.01
うめ (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250, 480L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 0.76 (1回, 3日) 圃場B : 1.65
おうとう (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 600L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A : 0.36 (1回, 3日) 圃場B : 0.53 (1回, 7日)
いちご (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A : 0.92 圃場B : 0.56
いちご (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 300, 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A : 1.30 圃場B : 1.02
ぶどう (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 640L/10a	1回	14, 21, 28, 42日	圃場A : 0.09 圃場B : 2.80 (1回, 21日)
茶 (荒茶)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 48.8 圃場B : 5.0
茶 (浸出液)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : <0.1 圃場B : <0.1
茶 (荒茶)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 14.0 圃場B : 15.4
茶 (浸出液)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : <0.1 圃場B : <0.1

(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) (#)：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。なお、適用範囲内で実施されてい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	
その他のきく科野菜	10		申			4.18,3.76(食用ぎく)
ピーマン	1		申			0.22,0.38(\$)
なす	0.7	0.7	○			0.08,0.22(\$)
きゅうり(ガーキンを含む。)	1		申			0.32(\$),0.08
すいか	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
メロン類果実	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
みかん	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01(#)/ <0.01,<0.01
なつみかんの果実全体	2	2	○			0.70,0.32/0.52,0.90(#)
レモン	2	2	○			(なつみかん参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2	2	○			(なつみかん参照)
グレープフルーツ	2	2	○			(なつみかん参照)
ライム	2	2	○			(なつみかん参照)
その他のかんきつ類果実	2	2	○			(なつみかん参照)
りんご	2	2	○			0.38,0.76
日本なし	2	2	○			0.72(\$),0.15
西洋なし	2	2	○			(日本なし参照)
もも	0.1	0.1	○			0.02,0.02
ネクタリン	1	1	○			0.21,0.36(\$)
あんず(アプリコットを含む。)	5	5	○			(うめ参照)
すもも(プルーンを含む。)	0.2	0.2	○			0.04(\$),<0.01
うめ	5	5	○			0.76,1.65(\$)
おうとう(チェリーを含む。)	2	2	○			0.36,0.53(\$)
いちご	3	3	○			1.30,1.02
ぶどう	5	5	○			0.09,2.80(\$)
茶	60	60	○			48.8(\$),5.0
その他のスパイス	15	15	○			6.41(\$),1.66(みかん果皮)

(#)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。

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、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。

(別紙3)

シエノピラフェン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他のきく科野菜	10	4.0	1.0	5.0	7.0
ピーマン	1	4.4	2.0	1.9	3.7
なす	0.7	2.8	0.6	2.3	4.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	1	16.3	8.2	10.1	16.6
ずいか	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.05	0.0	0.0	0.01	0.0
みかん	0.05	2.1	1.8	2.3	2.1
なつみかんの果実全体	2	0.2	0.2	0.2	0.2
レモン	2	0.6	0.4	0.6	0.6
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	2	0.8	1.2	1.6	0.4
グレープフルーツ	2	2.4	0.8	4.2	1.6
ライム	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のかんきつ類果実	2	0.8	0.2	0.2	1.2
りんご	2	70.6	72.4	60.0	71.2
日本なし	2	10.2	8.8	10.6	10.2
西洋なし	2	0.20	0.20	0.20	0.20
もも	0.1	0.1	0.1	0.4	0.0
ネクタリン	1	0.1	0.1	0.1	0.1
アンズ (アブリコットを含む。)	5	0.5	0.5	0.5	0.5
すもも (ブルーンを含む。)	0.2	0.0	0.0	0.3	0.0
うめ	5	5.5	1.5	7.0	8.0
おうとう (チェリーを含む。)	2	0.2	0.2	0.2	0.2
いちご	3	0.9	1.2	0.3	0.3
ぶどう	5	29.0	22.0	8.0	19.0
茶	60	180.0	84.0	210.0	258.0
その他のスパイス	15	1.5	1.5	1.5	1.5
計		333.4	209.1	327.7	406.9
ADI比 (%)		12.5	26.5	11.8	15.0

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

(参考)

これまでの経緯

平成19年	2月23日	農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡（新規：かんきつ、りんご、なし等）
平成19年	3月5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20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20年	11月27日	残留農薬基準告示
平成21年	7月27日	農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ネクタリン、ぶどう等）
平成21年	8月4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22年	1月14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22年	12月13日	残留農薬基準告示
平成22年	9月29日	農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ピーマン、きゅうり及び食用ぎく）
平成22年	11月10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23年	7月21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23年	11月18日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年	11月29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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)