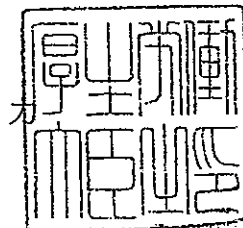


厚生労働省発食安第0521002号

平成 1 6 年 5 月 2 1 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 坂 口



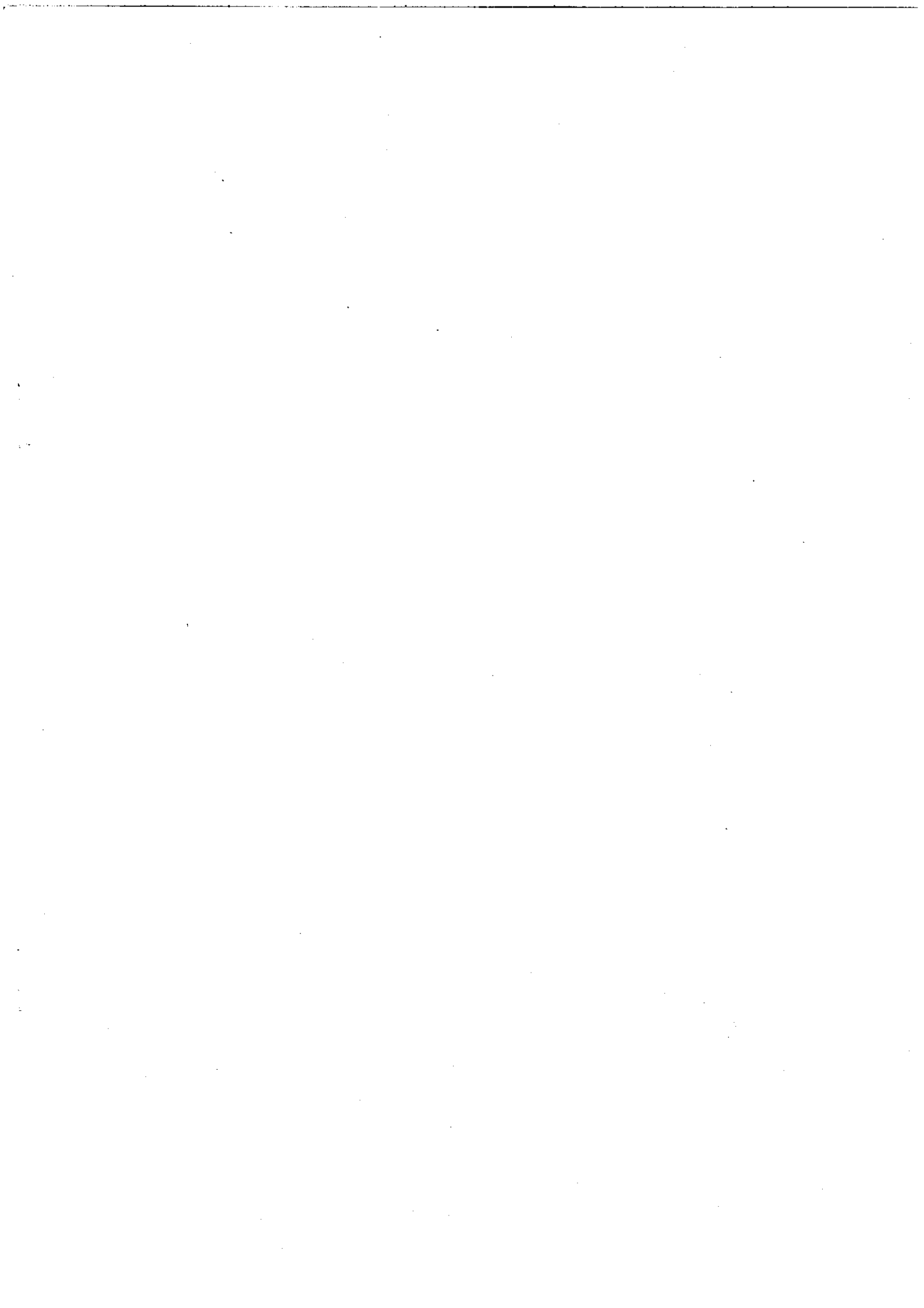
諮 問 書

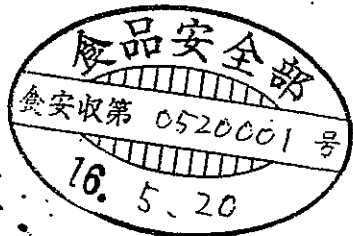
食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

農産物に係る次に掲げる農薬の残留基準の設定について

ボスカリド

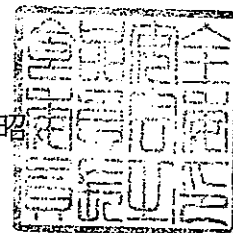




府食第 575 号
平成 16 年 5 月 20 日

厚生労働大臣
坂口 力 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



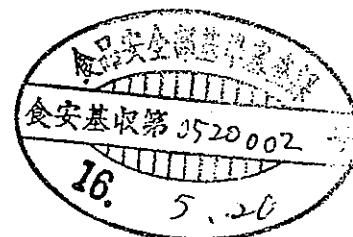
ボスカリドに係る食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 11 月 17 日付け厚生労働省発食安第 1117002 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められたボスカリドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、農薬専門調査会において各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

記

ボスカリドの一日摂取許容量を 0.044mg/kg 体重/日と設定する。





農薬評価書

ボスカリド

2004年5月19日

食品安全委員会農薬専門調査会

<検討の経緯>

- 2002年 8月 1日 農薬登録申請
2003年 11月 17日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
2003年 11月 27日 食品安全委員会第21回会合（要請事項説明）
2003年 12月 24日 農薬専門調査会第4回会合
2004年 3月 22日 追加資料受理
2004年 4月 7日 農薬専門調査会第9回会合
2004年 4月 15日 食品安全委員会第41回会合（報告）
2004年 4月 15日より2004年 5月 12日 国民からの意見聴取
2004年 5月 19日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員>

- 寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

- 鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 真
太田敏博
小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 真
平塚 明
吉田 緑

要 約

アニリド系化合物の殺菌剤である「ボスカリド」(IUPAC: 2-クロロ-N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)ニコチンアミド) について、各種毒性試験成績等を評価して、一日摂取許容量 (ADI) を 0.044mg/kg 体重/日と設定した。

評価に供した試験成績は、動物代謝 (ラット)、植物代謝 (レタス、ぶどう、いんげんまめ)、土壌代謝、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性 (ラット、マウス)、亜急性毒性 (マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性 (ラット、イヌ)、発がん性 (マウス、ラット)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、催奇形性、遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、有意差がないもののラットの甲状腺で腫瘍が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられる。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性試験の 4.4mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.044mg/kg 体重/日を ADI とした。



1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ボスカリド

英名：boscalid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ-N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)ニコチンアミド

英名：2-chloro-N-(4'-chlorobiphenyl-2-yl)nicotinamide

CAS (No.188425-85-6)

和名：2-クロロ-N-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-ピリジンカルボキシアミド

英名：2-chloro-N-(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-3-pyridinecarboxamide

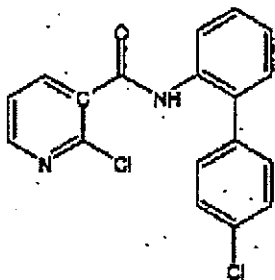
4. 分子式

$C_{18}H_{12}Cl_2N_2O$

5. 分子量

343.21

6. 構造式



7. 開発の経緯

ボスカリドはアニリド系化合物の殺菌剤であり、ミトコンドリア内膜のコハク酸脱水素酵素系複合体の電子伝達を阻害することで灰色かび病、菌核病に効果がある。すでに、米国、カナダ、韓国、ドイツ、英国で登録されている。

ボスカリドは2002年8月にBASFアグロ株式会社(以下「申請者」とする。)より農薬取締法に基づく登録申請がなされている。(参照1)

II. 試験結果概要

1. 動物体内運命試験

ボスカリドのジフェニル環を¹⁴Cで均一に標識したもの（D標識体）及びピリジン環3位を¹⁴Cで標識したもの（P標識体）を用いて各種試験を行った。（他の代謝試験も同様）

(1) ラットにおける動物体内運命試験（単回投与）

D標識体を50mg/kg体重（D低用量）又は500mg/kg体重（D高用量）の用量で、P標識体を500mg/kg体重（P高用量）の用量でそれぞれ単回経口投与し、ボスカリドのWistarラットを用いた動物体内運命試験を実施した。

投与後168時間の尿中及び糞中排泄率は、D低用量投与群では投与量の15.7～16.4%及び79.3～84.9%、D及びP高用量投与群では2.73～5.21%及び89.6～97.4%であった。48時間後までの胆汁中排泄はD低用量投与群で39.3～39.9%、D高用量投与群で10.7～11.9%であった。呼気中排泄は認められなかった。

D標識体投与での血漿中放射能濃度は投与8時間後に最大となり、D低用量投与群では1.54～1.58 μ g eq/g、D高用量投与群では3.77～4.46 μ g eq/gであり、半減期はD低用量投与群では30.1～41.7時間、D高用量投与群では20.2～27.4時間であった。

投与168時間後の組織分布は、D低用量投与群では甲状腺及び肝において高く、0.20～0.23 μ g eq/g及び0.10～0.13 μ g eq/g、D及びP高用量投与群では甲状腺、骨髄、肝、腎及び副腎において高く、1.21～3.03 μ g eq/g、0.66～2.09 μ g eq/g、0.30～0.90 μ g eq/g、0.27～0.50 μ g eq/g及び0.20～0.37 μ g eq/gであった。

投与48時間後までの尿中ではボスカリドが投与量の0.16%以下検出され、主要代謝物はF01¹（フェニル環4位の水酸化体）、F02（グルクロン酸抱合体）及びF48（S-グルクロン酸抱合体）であり、D低用量投与群で9.58～15.8%、2.95～4.33%及び1.10～2.28%が、D及びP高用量投与群で0.51～2.93%、0.08～2.74%及び0.03～0.44%が検出された。糞中ではボスカリドがD低用量投与群で投与量の30.5～41.0%、D及びP高用量投与群で68.3～80.4%検出され、主要代謝物はF01、F06（SH化合物）、F20（S-メチル化合物）及びF48であり、D低用量投与群で19.0～21.8%、4.88～7.57%、3.79～6.21%及び2.84%以下が、D及びP高用量投与群で4.10～5.5%、3.00～7.59%、不検出及び0.63%以下が検出された。胆汁中ではボスカリドは検出されず、主要代謝物はF02及びF05（システイン抱合体）であり、D低用量投与群で投与量の19.3%及び14.2%が、D高用量投与群で4.78%及び3.59%が検出された。

投与8時間後までの肝及び腎中ではボスカリドは投与量の0.01～0.03%で検出された。主要代謝物は肝でF02、F43（グルタチオン抱合体）及びF46（グルタチオン抱合体）であり、0.20～0.38%、0.14～0.26%及び0.03～0.24%が検出された。腎ではいずれの代謝物も投与量の0.06%以下であった。

ボスカリドのラットにおける主要代謝経路は、ジフェニル環の水酸化（F1）及びグルタチオン抱合（F46）、あるいはピリジン環クロロ基とグルタチオンのチオール基との置換（F43）であると考えられる。（参照2～3）

¹ 代謝物の略称は別紙1を参照（以下同じ）

(2) ラットにおける動物体内運命試験（反復投与）

非標識体のボスカリドを 500mg/kg 体重/日の用量で 1 日 1 回、14 日又は 28 日強制経口投与後、D 標識体を同用量で単回経口投与し、ボスカリドの Wistar ラットを用いた動物体内運命試験を実施した。

投与後 48 時間では、尿中に 8.61~14.76%、糞中に 67.67~75.65% 排泄された。尿中からは主要代謝物として F01 が 0.77~2.89%、F02 が 4.29~10.75%、糞中からはボスカリドが 29.35~37.98%、主要代謝物として F01 が 12.93~24.51% 検出された。

反復投与による代謝は単回投与と比較して顕著な差は認められなかった。（参照 4）

2. 植物体内運命試験

(1) レタスにおける植物体内運命試験

D 標識体及び P 標識体を用いて散布液を調製し、ポット栽培のレタス（品種：Nadine）に 1 回あたり 700g a.i./ha で、1 回目の散布は移植 8 日後に、その後 14 日間隔で 2 回の計 3 回散布後、最終散布 18 日後に検体として茎葉部を採取し、ボスカリドのレタスにおける植物体内運命試験を行った。

総残留放射能 (TRR) は 17.5~17.6ppm であり、抽出された放射性物質 (TRR の 99.3%) はほぼ全てボスカリドであった。

ボスカリドはレタスにおいてほとんど代謝を受けないと考えられる。（参照 5）

(2) ぶどうにおける植物体内運命試験

D 標識体及び P 標識体を用いて散布液を調製し、ぶどう（品種：Mueller-Thurgau）に 1 回あたり 800g a.i./ha で 3 回散布後、最終処理 45 日後に検体として果房及び茎葉部を採取し、ボスカリドのぶどうにおける植物体内運命試験を行った。

果実、果柄及び葉部の TRR は 1.18~2.07ppm、12.4~19.6ppm 及び 43.7~63.4ppm であり、このうち、ボスカリドは果実、果柄及び葉部で TRR の 92.2~92.7%、96.4~97.6% 及び 95.6~96.1% 検出された。

ボスカリドはぶどうにおいてほとんど代謝を受けないと考えられる。（参照 6）

(3) いんげんまめにおける植物体内運命試験

D 標識体及び P 標識体を用いて散布液を調製し、1 回あたり 500 g a.i./ha でいんげんまめ（品種：Hild's Maxi）の開花始期に 1 回散布し、その後 8~10 日間隔で 2 回散布後、最終散布 14~15 日後（未成熟期）、51~53 日後（成熟期）に検体として子実、莢及び茎葉部を採取し、ボスカリドのいんげんまめにおける植物体内運命試験を行った。

未成熟期の子実、莢及び茎葉部の TRR は 0.067~0.198ppm、0.108~0.903ppm 及び 17.0~66.2ppm、成熟期では 0.126~0.205ppm、1.37~6.12ppm 及び 93.8~127ppm であった。このうち、ボスカリドは未成熟期の子実、莢及び茎葉部で TRR の 64.9~87.5%、87.0~96.7% 及び 98.4~98.6%、成熟期で 36.9~72.0%、79.7~94.5% 及び 93.6~95.1% 検出された。同定された代謝物は、P 標識体処理群で代謝物 F47（クロロニコチン酸）が未成熟期の子実及び莢で TRR の 9.97% 及び 2.15%、成熟期の子実及び莢で 1.72% 及び 1.11%、D 標識体処理群で代謝物 F62（クロロフェニルアミノベンゼン）が成熟期の茎葉部で 0.50% 検

出された。

ボスカリドはいんげんまめにおいてあまり代謝を受けず、代謝を受ける場合の主要代謝経路は、ジフェニル環部分とピリジン環部分のアミド結合の開裂であると考えられる。また、想定代謝物からジフェニル環またはピリジン環の水酸化とそれに続く抱合化が起これると考えられる。(参照 7)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤運命試験

D 標識体及び P 標識体をそれぞれ 0.993mg/kg、1.022mg/kg の用量で砂質壤土に添加後、20°C の暗所で 364 日間インキュベーションし、ボスカリドの好氣的土壤中運命試験を行った。

D 標識体処理土壤では、非抽出性放射能は試験開始 266 日目で処理放射能の 62.7% に達し、364 日目には 60.0% となった。二酸化炭素の発生量は、処理放射能の累積で 15.5% であった。P 標識体処理土壤では、非抽出放射能は 364 日目に処理放射能の 50.1% に達し、二酸化炭素は累積で 25.4% であった。

抽出性残留放射能 (ERR) は経時的に減少し、364 日後では 17.8~18.4% であった。このうち、ボスカリドは 16.7~17.3%、分解物のうち F49 及び F50 が 0.1~0.2%、0.1% 以下検出された。ボスカリドの半減期、90% 分解期間はそれぞれ 108 日、360 日であった。

ボスカリドは好氣性土壤中では緩やかな分解を受け、分解を受ける場合の主要分解経路は、ピリジン環の水酸化 (F50) 又はピリジン環のクロロ基の置換水酸化 (F49) であると考えられる。(参照 8)

(2) 嫌氣的土壤運命試験

湛水にして嫌氣状態の砂質壤土に D 標識体を 1mg/kg 及び 30mg/kg、P 標識体を 1mg/kg になるように添加し、20°C の暗所で 120 日間インキュベーションし、ボスカリドの嫌氣的土壤中運命試験を行った。

1mg/kg 処理時の ERR は経時的に減少し、120 日後では 73.9~84.2% であった。このうち、ボスカリドは 73.6~77.0%、同定された分解物として、P 標識体処理群では F47 が 6.7%、D 標識体では 30mg/kg 処理群では F08 (ピリジン環の脱塩素化合物)、F49、F50 等が確認された。二酸化炭素は 120 日後には 0.1~0.4% 生成した。ボスカリドの半減期は 261~345 日であった。

ボスカリドは嫌氣性土壤中ではあまり分解を受けず、分解を受ける場合の主要分解経路は、ジフェニル環部分とピリジン環部分のアミド結合の開裂であるとしている。また、わずかながら、ピリジン環の水酸化 (F50)、ピリジン環のクロロ基の置換 (F08) 又は置換水酸化 (F49) が起これると考えられる。(参照 9~10)

(3) 土壤表層光分解試験

P 標識体を最大含水量の 40% に水分を調整した砂質壤土に乾燥土壤当たり 4.6 μ g/g で添加後、22 \pm 1°C で 15 日間キセノン光を照射 (290nm 以上で 3mW/cm²) し、ボスカリドの土壤表層光分解試験を行った。

15日間の照射後、ボスカリドは90.6%が残留していた。二酸化炭素の発生量は15日後に0.2%であった。ボスカリドの半減期は135日であった。暗条件下では分解は認められなかった。

ボスカリドの土壌表層における光分解性は緩やかであるが、光によってその分解が促進すると考えられる。(参照 11)

(4) 土壌吸着試験

ボスカリドの土壌吸着試験を4種類の国内土壌(畑地土壌淡色黒ボク土、畑地土壌灰色低地土、水田土壌灰色低地土、畑地土壌砂丘未熟土)を用いて行った。

吸着係数 $K_d = 15.5 \sim 37.2$ 、有機炭素含量に基づく吸着係数 $K_{oc} = 6.72 \times 10^2 \sim 1.76 \times 10^3$ であった。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 水中加水分解試験

D 標識体を pH 4、pH 7、pH 9 の各緩衝液に濃度 3mg/L になるように加えた後、50°C で5日間又は25°Cで30日間それぞれインキュベーションし、ボスカリドの水中加水分解試験を行った。

50°Cにおける5日後及び25°Cにおける30日後の緩衝液中での放射エネルギーは処理量の100.3~101.1%及び99.4~99.5%であった。ボスカリドはほとんど加水分解されず半減期は算出されなかった。(参照 13)

(2) 水中光分解試験(緩衝液、自然水)

P 標識体を pH 5 の滅菌酢酸緩衝液及び非滅菌自然水にそれぞれ濃度約 $3 \mu\text{g/mL}$ 及び $2.33 \mu\text{g/mL}$ になるように加えた後、 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ で15及び8日間キセノン光を照射(315~400nmの範囲で 3mW/cm^2) し、ボスカリドの水中光分解試験を行った。

15日後の緩衝液中での放射エネルギーは処理量の94.4%であった。また、8日後の自然水中での放射エネルギーは処理量の94.4%であった。半減期は算出されなかった。(参照 14~15)

(3) 水中光分解試験(蒸留水、河川水)

ボスカリドを滅菌蒸留水及び滅菌河川水に濃度約 1mg/L になるように加えた後、 $24.6 \sim 24.8$ 及び $24.9 \sim 26.6^\circ\text{C}$ で120時間キセノン光を照射(290~800nmの範囲で 609 及び 612W/m^2) し、ボスカリドの水中光分解試験を行った。

残存濃度は120時間後に蒸留水及び河川水で 0.996mg/L 及び 0.944mg/L であった。半減期は算出されなかった。(参照 16)

(4) 水中光分解試験(自然条件下)

D 標識体を底質相の共存下、非滅菌自然水に 700g a.i./ha (試験系として $460 \mu\text{g a.i./2L}$) になるように加えた後、自然光暴露下で120日間インキュベーションし、ボスカリドの水中光分解試験を行った。

水相中放射能濃度は経時的に減少し、120日後には22.0%であった。一方、底質相中放