

フラメトピル (案)

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及び魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、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：フラメトピル [Furametpyr (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

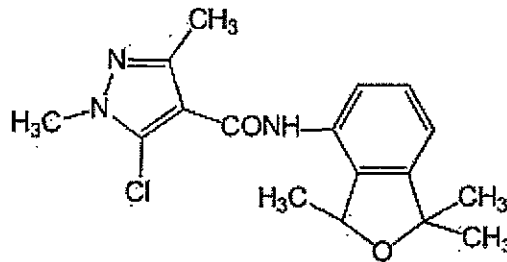
カルボキシアミド系殺菌剤である。イネ紋枯病をはじめとする担子菌類に高い活性を示す。作用機構としては呼吸系のコハク酸脱水素酵素の阻害と考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-5-chloro-*N*-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethylisobenzofuran-4-yl)-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

5-chloro-*N*-(1,3-dihydro-1,1,3-trimethyl-4-isobenzofuranyl)-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{17}H_{20}N_3O_2Cl$
分子量	333.82
水溶解度	225 mg/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.36$ (25°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は以下のとおり。

希釈倍数、使用時期、使用回数、使用方法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) 1.5%フラメトピル粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病 疑似紋枯症 (褐色菌核病菌) (赤色菌核病菌)	3~4 kg/10a	収穫30日前 まで	2回以内	散布	2回以内 (育苗箱散布は 1回以内)

(2) 4.0%フラメトピル粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	紋枯病	育苗箱(30×60× 3cm、使用土壌約 5L)1箱当り50g	移植3日前 ~当日	1回	育苗箱の上から 均一に散布する	2回以内 (育苗箱散布は 1回以内)

(3) 4.5%フラメトピル粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病	1kg/10a	収穫30日前まで	2回以内	散布	2回以内(育苗箱散布は1回以内)

(4) 0.5%フラメトピル粉剤DL

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
稲	紋枯病	3~4 kg/10a	収穫30日前 まで	2回以内	散布	2回以内(育苗箱散布は1回以内)

(5) 50%フラメトピル顆粒水和剤

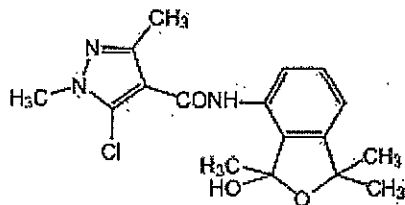
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フラメトピルを含む農薬の総使用回数
てんさい	根腐病	800倍	定植前	1回	ペーパーポット 1冊当り1L (3L/m ²) 灌注	4回以内 (定植前の灌注は 1回以内、散布は 3回以内)
	根腐病 葉腐病	4000倍	収穫7日 前まで	3回以内	散布	

3. 作物残留試験

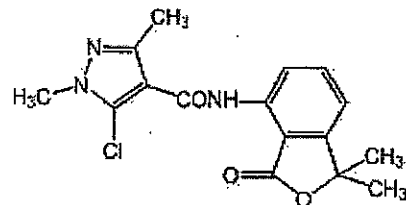
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フラメトピル
- ・5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-1,1,3-トリメチルイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド (フラメトピルヒドロキシ体) (以下、代謝物Cという。)
- ・5-クロロ-N-(1,3-ジヒドロ-1,1-ジメチル-3-オキソイソベンゾフラン-4-イル)-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサミド (以下、代謝物Jという。)



代謝物C



代謝物J

② 分析法の概要

水稲

試料からメタノール又は含水メタノールで抽出し、C₁₈ カラムで精製又はジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラム又はシリカゲルカラム及びフロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

代謝物Cについては換算係数 0.95 を用いて、代謝物Jについては換算係数 1.00 を用いて、フラメトピルに換算した値で示す。

定量限界	フラメトピル	: 0.01 ppm
	代謝物C	: 0.01 ppm
	代謝物J	: 0.01 ~0.05 ppm

てんさい

試料からアセトン又はメタノールで抽出し、ケイソウ土カラムで精製又はジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) 又はガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

代謝物 C については換算係数 0.95 を用いて、代謝物 J については換算係数 1.00 を用いて、フラメトピルに換算した値で示す。

定量限界	フラメトピル	: 0.005~0.01 ppm
	代謝物 C	: 0.005~0.01 ppm
	代謝物 J	: 0.01 ~0.05 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. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECTier 2^{注2)} 及び非水田 PECTier 1^{注3)} を算出したところ、水田 PECTier 2 は 1.5 ppb、非水田 PECTier 1 は 0.0020 ppb となったことから、水田 PECTier 2 の 1.5 ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

本剤はオクタノール/水分配係数 ($\log_{10}Pow$) が 2.36 であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCF については実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$ から、相関式 ($\log_{10}BCF=0.80 \times \log_{10}Pow-0.52$) を用いて 23 と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、フラメトピルの水産動植物被害予測濃度: 1.5 ppb、BCF: 23 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 1.5 \text{ ppb} \times (23 \times 5) = 172.5 \text{ ppb} \approx 0.17 \text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

(参考) : 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. 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項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたフラメトピル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。

無毒性量：0.7 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌投与

（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

ADI：0.007 mg/kg 体重/day

in vitro 染色体異常試験において、染色体異常誘発性が認められた。また、マウスを用いた *in vivo* 小核試験①において600 mg/kg 体重投与群の雄で大きな小核（赤血球の直径の1/4 以上）の出現頻度が増加した。しかし、混餌投与試験（小核試験②）においては、小核は誘発されなかったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

（食品安全委員会評価書より抜粋）

6. 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。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フラメトピルとする。

作物残留試験において、代謝物C及び代謝物Jの分析が行われているが、いずれもフラメトピルと比較して十分に低い残留量であることから、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、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてフラメトピル（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。

小麦、大豆等の農作物に設定している0.1ppmの基準値については、暫定基準を設定する際、本来は一律基準であるが、0.01ppmまでの分析が困難であると考えられたため、当時の分析法の定量限界等を考慮して設定されたものである。そのことから、「定量限界を参照として設定した暫定基準の取扱いについて」(平成22年10月22日農薬・動物用医薬品部会資料)に従って、当該暫定基準を削除し、一律基準(0.01ppm)で規制することとした。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までフラメトピル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	30.1
幼小児(1~6歳)	52.6
妊婦	23.0
高齢者(65歳以上)	30.1

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。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

フラメトピ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	
水稻 (玄米)	2	1.5%粒剤	4kg/10a散布	1, 2回	30, 45日	圃場A: 0.03 圃場B: 0.10
水稻 (玄米)	2	0.5%粉剤	4kg/10a散布	2回	21, 30, 45日 21, 30, 46日	圃場A: 0.12 圃場B: 0.05
水稻 (玄米)	2	15%水和剤	1500倍 150L/10a	2回	21, 30, 45日 20, 28, 48日	圃場A: 0.46 (2回, 30日) (#) 圃場B: 0.49 (2回, 20日) (#)
てんさい (根部)	2	50%顆粒水和剤	3000倍 150~200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.02 (3回, 7日) (#) 圃場B: <0.01 (3回, 7日) (#)
てんさい (根部)	4	50%顆粒水和剤	3000倍 100~200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.01 (3回, 7日) (#) 圃場B: <0.01 (3回, 7日) (#) 圃場C: <0.01 (3回, 7日) (#) 圃場D: <0.01 (3回, 7日) (#)
てんさい (根部)	2	50%顆粒水和剤	800倍, 1L/冊 (1回) + 4000倍, 200L/10a (3回)	1+3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.041 圃場B: 0.014

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。

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	
米(玄米をいう。)	0.5	1	○			0.12(\$), 0.05
小麦		0.1				
大麦		0.1				
ライ麦		0.1				
とうもろこし		0.1				
そば		0.1				
その他の穀類		0.1				
大豆		0.1				
小豆類		0.1				
えんどう		0.1				
そら豆		0.1				
らっかせい		0.1				
その他の豆類		0.1				
ばれいしよ		0.1				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.1				
かんしよ		0.1				
やまいも(長いもをいう。)		0.1				
こんにやくいも		0.1				
その他のいも類		0.1				
てんさい	0.2	0.1	○・申			0.041, 0.014
さとうきび		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.1				
かぶ類の根		0.1				
かぶ類の葉		0.1				
西洋わさび		0.1				
クレソン		0.1				
はくさい		0.1				
キャベツ		0.1				
芽キャベツ		0.1				
ケール		0.1				
こまつな		0.1				
きょうな		0.1				
チンゲンサイ		0.1				
カリフラワー		0.1				
ブロッコリー		0.1				
その他のあぶらな科野菜		0.1				
ごぼう		0.1				
サルシフィー		0.1				
アーティチョーク		0.1				
チコリ		0.1				
エンダイブ		0.1				
しゅんぎく		0.1				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.1				
その他のさく科野菜		0.1				
たまねぎ		0.1				
ねぎ(リーキを含む。)		0.1				
にんにく		0.1				
にら		0.1				
アスパラガス		0.1				
わけぎ		0.1				
その他のゆり科野菜		0.1				
にんじん		0.1				
パースニップ		0.1				
パセリ		0.1				
セロリ		0.1				
みつば		0.1				
その他のせり科野菜		0.1				
トマト		0.1				
ピーマン		0.1				
なす		0.1				
その他のなす科野菜		0.1				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.1				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.1				
しろりり		0.1				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわり		0.1				
その他のうり科野菜		0.1				

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	
ほうれんそう		0.1				
たけのこ		0.1				
オクラ		0.1				
しょうが		0.1				
未成熟えんどう		0.1				
未成熟いんげん		0.1				
えだまめ		0.1				
マッシュルーム		0.1				
しいたけ		0.1				
その他のきのこ類		0.1				
その他の野菜		0.1				
みかん		0.1				
なつみかんの果実全体		0.1				
レモン		0.1				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.1				
グレープフルーツ		0.1				
ライム		0.1				
その他のかんきつ類果実		0.1				
りんご		0.1				
日本なし		0.1				
西洋なし		0.1				
マルメロ		0.1				
びわ		0.1				
もも		0.1				
ネクタリン		0.1				
あんず(アブリコットを含む。)		0.1				
すもも(プルーンを含む。)		0.1				
うめ		0.1				
おうとう(チェリーを含む。)		0.1				
いちご		0.1				
ラズベリー		0.1				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー		0.1				
クランベリー		0.1				
ハuckleベリー		0.1				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう		0.1				
かき		0.1				
バナナ		0.1				
キウイ		0.1				
パパイヤ		0.1				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.1				
グアバ		0.1				
マンゴー		0.1				
パッションフルーツ		0.1				
なつめやし		0.1				
その他の果実		0.1				
ひまわりの種子		0.1				
ごまの種子		0.1				
べにばなの種子		0.1				
綿実		0.1				
なたね		0.1				
その他のオイルシード		0.1				
ぎんなん		0.1				
くり		0.1				
ペカン		0.1				
アーモンド		0.1				
くるみ		0.1				
その他のナッツ類		0.1				
茶		0.1				
コーヒー豆		0.1				
カカオ豆		0.1				
ホップ		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				
魚介類	0.2		申			推:0.17

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(注)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。

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、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

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

フラメトピル推定摂取量 (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
米(玄米をいう。)	0.5	92.6	48.9	69.9	94.4
てんさい	0.2	0.9	0.7	0.7	0.8
魚介類	0.2	18.8	8.6	18.8	18.8
計		112.3	58.2	89.4	114.0
ADI比 (%)		30.1	52.6	23.0	30.1

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
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 8年10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20年12月24日	農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼(魚介類)
平成21年 1月20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11月24日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼(適用拡大:てんさい)
平成23年11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24年 2月13日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成24年 2月21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)

答申(案)

フラメトピル

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.5
てんさい	0.2
魚介類	0.2

※今回基準値を設定するフラメトピルとは、フラメトピルのみをいう。