

アゾキシストロビンの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討について、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、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名

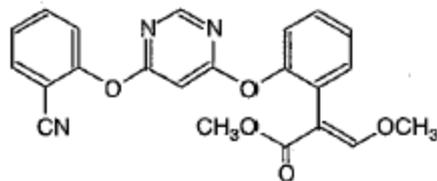
和名：アゾキシストロビン

英名：azoxystrobin

CAS 番号：131860-33-8

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_{22}H_{17}N_3O_5$ 403.4

3. 用途

防かび剤

4. 概要及び諸外国での使用状況

アゾキシストロビンは、1992年に英国ゼネカ社により開発されたストロビルリン系殺菌剤であり、ミトコンドリアのチトクロームbc1複合体のQo部位に結合することで電子伝達系を阻害し、菌の呼吸を阻害すると考えられることから、約50カ国で主に米、小麦、豆類、ぶどう等に農薬登録されており、我が国では1998年4月24日に初めて農薬登録された。

欧州連合(EU)では、EU委員会により2010年に再評価が行われ、一日摂取許容量(ADI)が0.2mg/kg 体重/日と設定されており、フランス、ドイツ、スイス等では主に麦類や果樹類に対する殺菌剤として農薬登録されている。

米国では、1999年に環境保護庁（EPA）により評価され、ADIが0.18mg/kg 体重/日と設定されており、EUと同様の用途や収穫後の防かび目的とした利用もなされている。

FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）は2008年に本品目の評価を行い、ADIを0.2mg/kg 体重/日に設定している。また、コーデックス規格では、収穫前及び収穫後の防かび目的での使用による残留基準が設定されている。

今般、事業者より本品目についてかんきつ類に対し、収穫後に防かびの目的で使用するため¹に、添加物としての指定等について要請がなされた。

5. 食品添加物としての有効性

アゾキシストロピンはべん毛菌亜門、子囊菌亜門、担子菌亜門あるいは不完全菌亜門に属する主要な植物病原菌に対する抗菌スペクトルを有し[※]（別紙1）、病原菌胞子の発芽、菌糸の植物細胞表面における進展、付着器・吸器の形成及び胞子形成の阻害作用を示すことから、収穫後の果実の防かび目的にも有効である。

作物に対しての防かび目的の収穫後使用については、米国において、かんきつ類（試験はレモン及びオレンジで実施。）についての効果試験（別紙2）が行われており、有効性が確認されている。

※要請者によれば、アゾキシストロピンに代表されるようなミトコンドリア呼吸鎖阻害剤（QoI 剤）を用いた殺菌作用の培地試験では、QoI 剤の投与により呼吸鎖を阻害しても代謝経路（AOX、代謝経路化酵素）の影響により、正確な EC50 を算出することは困難であるが、アゾキシストロピンのようなメトキシアクリレート系化合物は、その作用機構により、各種植物病原菌に対し有効であるとされている。

6. 食品安全委員会における評価状況

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、清涼飲料水及び残留基準設定に係るアゾキシストロピンの食品健康影響評価については、食品安全委員会での審議を経て、平成18年12月21日、平成19年11月15日及び平成22年1月28日付けで厚生労働大臣へ通知されている。

今般、同法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品添加物としての指定等について、平成23年10月4日付け厚生労働省発食安1004第1号により食品安全委員会あて意見を求めたアゾキシストロピンに係る食品健康影響評価については、平成24年3月2日に開催された農薬専門調査会幹事会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成24

¹ 食品添加物は、食品衛生法（昭和22年法律第233号。以下「法」という。）第4条第2項により、「食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤その他の方法によつて使用する物」と定義されている。収穫後に使用されたことが明らかであり、かつ、かび等による腐敗・変敗の防止の目的で使用されている場合には、「保存の目的」で使用されていると解され、添加物に該当する。

年 3 月 15 日付け府食第 276 号で通知されている。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 18.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.18 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI 0.18 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験

(動物種) ラット

(期間) 2 年間

(投与方法) 混餌

(無毒性量) 18.2 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

なお、その詳細は以下のとおりである。

¹⁴C で標識したアゾキシストロビンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の血中濃度は低用量群で 1~8 時間後、高用量群で 2~12 時間後に最高に達した。体内吸収率は低用量で約 100%、高用量で約 70%であった。組織内では T_{max} 付近で小腸、大腸、肝臓、腎臓、血漿及び血液で比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中であつた。親化合物は高用量群の糞中で約 30%TAR 検出されたが、尿及び胆汁中からは検出されなかつた。尿及び糞中では 10%TAR を超える代謝物は認められず、多数の少量代謝物が検出された。胆汁中の主要代謝物は Y であつた。主要代謝反応は、①メチルエステルの加水分解とそれに続くグルクロン酸抱合化 (代謝物 Y の生成)、②シアノフェニル環のグルタチオン抱合化 (代謝物 Z の生成) 及びそれに続くメルカプツール酸 (代謝物 AA、AB 及び AC) の生成と考えられた。ヤギでの体内運命試験の結果、排泄の大部分は糞中と尿中であり、主要代謝物は AI 及び AG であつた。

¹⁴C で標識したアゾキシストロビンの稲、小麦、ぶどう及びらっかせいを用いた植物体内運命試験の結果、残留成分として、親化合物、代謝物 B、D 及び M 等が認められたがいずれの代謝物も 10%TRR 未満であつた。

水稻、果実、野菜、茶等を用いて、アゾキシストロビン並びに代謝物 B、D、F、L 及び M を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、最大残留量は農薬としてのアゾキシストロビンが 24.8mg/kg (みずな茎葉)、代謝物 D が 0.12mg/kg (葉ねぎ)、F が 0.07mg/kg (小麦種子)、L が 0.01mg/kg (玄米、葉ねぎ、

りんご並びにぶどう)、M が 0.11mg/kg (葉ねぎ)、B は定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であり、添加物としてのアゾキシストロビンが 9.18 mg/kg (レモン) であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.071 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アゾキシストロビン投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液 (貧血) 及び胆道系 (総胆管拡張、胆管上皮過形成等) に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質はアゾキシストロビン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 22 に示されている。

表 22 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ¹⁾ |
|-------------------------------|--|--|--|---|--------------------------|
| ラット | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 0、200、2,000、4,000 ²⁾ ppm | 雄：20.4 雌：22.4 | 雄：211 雌：223 | 雌雄：体重増加抑制等 |
| | | 雄：0、20.4、211、444 雌：0、22.4、223、449 | | | |
| | 90 日間 亜急性 神経毒性 試験 | 0、100、500、2,000 ppm | 雄：38.5 雌：47.9 | 雄：161 雌：202 | 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない) |
| | | 雄：0、8.0、38.5、161 雌：0、9.1、47.9、202 | | | |
| 2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 0、60、300、750/1,500 ³⁾ ppm | 雄：18.2 雌：22.3 | 雄：82.4 雌：117 | 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない) | |
| | 雄：0、3.6、18.2、82.4 雌：0、4.5、22.3、117 | | | | |
| 2 世代 繁殖試験 | 0、60、300、1,500 ppm | 親動物及び児動物 | 親動物及び児動物 | 親動物：体重増加抑制等 児動物：体重低値 (繁殖能に対する影響は認められない) | |
| | P 雄：0、6.5、33.0、162 P 雌：0、6.9、34.4、171 F1 雄：0、6.3、31.7、168 F1 雌：0、6.7、33.2、179 | P 雄：33.0 P 雌：34.4 F1 雄：31.7 F1 雌：33.2 | P 雄：162 P 雌：171 F1 雄：168 F1 雌：179 | | |

| | | | | | |
|-----|---------------|--|------------------|-------------------|---|
| | 発生毒性試験 | 0、25、100、300 | 母動物：25 胎児：25 | 母動物：100 胎児：100 | 母動物：下痢、尿失禁等 胎児：骨化遅延増加（催奇形性は認められない） |
| マウス | 2年間発がん性試験 | 0、50、300、2,000 ppm 雄：0、6.2、37.5、272 雌：0、8.5、51.3、363 | 雄：37.5 雌：51.3 | 雄：272 雌：363 | 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない） |
| ウサギ | 発生毒性試験① | 0、50、150、500 | 母動物：－ 胎児：500 | 母動物：50 胎児：－ | 母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない） |
| | 発生毒性試験②（母体毒性） | 0、25、40、150 | 母動物：25 | 母動物：40 | 母動物：体重低値、摂餌量減少等 |
| イヌ | 90日間亜急性毒性試験 | 0、10、50、250 | 雄：10 雌：10 | 雄：50 雌：50 | 雄：流涎、吐出し及び嘔吐 雌：体重増加抑制 |
| | 1年間慢性毒性試験 | 0、3、25、200 | 雄：25 雌：25 | 雄：200 雌：200 | 雌雄：T.Chol及びTG増加等 |

- 1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
 - 2) 最高用量は当初 6,000 ppm であったが、投与開始後 2 週間の段階で動物の発育に支障が生じたため、第 3 週より 4,000 ppm に変更された。
 - 3) 雄の最高用量は当初 1,500 ppm であったが、投与開始後 39 週の段階で死亡例が増加したため、第 53 週より 750 ppm に変更された。
- －：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量が 50 mg/kg 体重/日であること、より長期のイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量が 25 mg/kg 体

重/日であることから、イヌの無毒性量は 25 mg/kg 体重/日であると判断して、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 18.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) の根拠とした。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 18.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.18 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

作物残留試験の分析値 (別紙 3 及び 4) 並びに魚介類における最大推定残留値 [6. (2)] を用いて、アゾキシストロビン (親化合物のみ) を暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 10 に示されている。(別紙 5 参照)

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からアゾキシストロビンが最大の残留を示す使用条件で国内に登録のあるすべての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定摂取量を示し、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。

表 10 食品中より摂取されるアゾキシストロビンの推定摂取量

| | 国民平均 (体重 : 53.3kg) | 小児 (1~6 歳) (体重 : 15.8kg) | 妊婦 (体重 : 55.6kg) | 高齢者 (65 歳以上) (体重 : 54.2kg) |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------|-------------------------------|
| 摂取量 (μ g/人/日) | 307 | 162 | 242 | 303 |

我が国における推定摂取量及び ADI 比の試算は以下のとおりである。

| 対象人口 | 推定摂取量 (mg/kg 体重/日) | ADI 比 (%) |
|----------------|--------------------|-----------|
| 国民平均* | 0.00576 | 3.20 |
| 小児 (1~6 歳) * | 0.0103 | 5.72 |
| 妊婦* | 0.00435 | 2.41 |
| 高齢者 (65 歳以上) * | 0.00559 | 3.10 |

※ 摂取量計算に用いた体重 : 国民平均 53.3kg、小児 15.8kg、妊婦 55.6kg、高齢者 54.2kg

8. 新規指定について

アゾキシストロビン¹を法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準及び成分規格を定めることが適当である。

(1) 使用基準について

要請者は、作物残留試験（別紙 3）及び米国における本品目の残留基準に基づいて、以下の使用基準（案）を提案している。食品安全委員会の評価結果等も踏まえ、本提案のとおり使用基準を定めることが適当である。

（使用基準案）

アゾキシストロビンは、かんきつ類（みかんを除く）以外の食品に使用してはならない。

アゾキシストロビンは、アゾキシストロビンとして、かんきつ類（みかんを除く）にあってはそれぞれの 1kg につき 0.010g を超えて残存しないように使用しなければならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙 4 のとおり設定することが適当である（設定根拠は別紙 5 のとおり）。