

平成 31 年 3 月 20 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 30 年 12 月 25 日付け厚生労働省発生食 1225 第 1 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クロピリモレート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。

シクロピリモレート

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録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：シクロピリモレート [Cyclopyrimorate (ISO)]

(2) 用途：除草剤

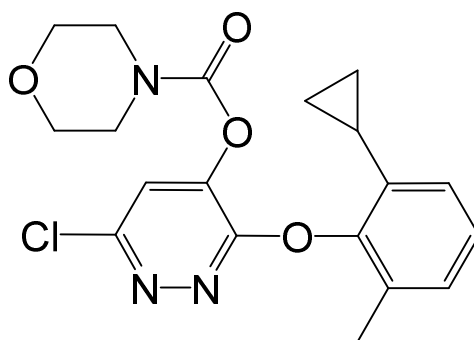
雑草の幼芽・幼根部又は根部・茎葉基部より吸収され、カロチノイド生合成系に関与し、作用を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

6-Chloro-3-(2-cyclopropyl-6-methylphenoxy)pyridazin-4-yl morpholine-4-carboxylate (IUPAC)

4-Morpholinecarboxylic acid, 6-chloro-3-(2-cyclopropyl-6-methylphenoxy)-4-pyridazinyl ester (CAS : No. 499231-24-2)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{19}H_{20}ClN_3O_4$
分子量	389.83
水溶解度	1.19×10^{-2} g/L (19.3~20.3°C, pH 6.18~6.35)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.3$

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。

(1) 国内での使用方法

① 3.5%シクロピリモレート粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シクロピリモレートを 含む農薬の 総使用回数
移植 水稲	水田一年生雑草 (イネ科を除く)	1 kg/10 a	移植後10～35日 ただし、収穫45日 前まで	2回 以内	湛水 散布	2回以内

② 3.5%シクロピリモレート・7.0%ピラゾレート粒剤

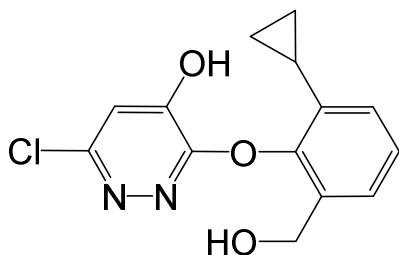
作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シクロピリモレートを 含む農薬の 総使用回数
移植 水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ オモダカ	1 kg/10 a	移植直後～ノビエ 1葉期 ただし、収穫90日 前まで	2回 以内	湛水 散布	2回以内

3. 作物残留試験

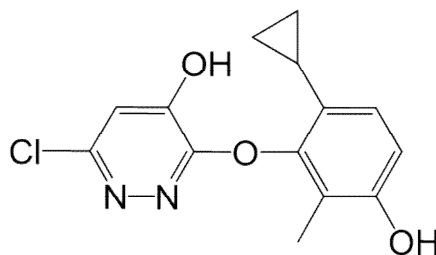
(1) 分析の概要

① 分析対象物質

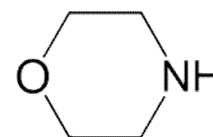
- ・シクロピリモレート
- ・6-クロロ-3-[2-シクロプロピル-6-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]ピリダジン-4-オール (以下、代謝物Cという) 及びその抱合体
- ・6-クロロ-3-(6-シクロプロピル-3-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ)ピリダジン-4-オール (以下、代謝物Dという) 及びその抱合体
- ・モルホリン (以下、代謝物Fという)



代謝物C



代謝物D



代謝物F

② 分析法の概要

i) シクロピリモレート、代謝物C (抱合体を含む) 及び代謝物D (抱合体を含む)

試料に水を加えて膨潤後、アセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、残渣からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液を用いてソックスレー抽出装置で14時間抽出し、抽出液を合わせる。シクロピリモレートは、C₁₈ カラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、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C (抱合体を含む) 及び代謝物D (抱合体を含む) は、酵素加水分解した後、C₁₈ カラム又はC₁₈ カラム及びSCX カラムを用いて精製し、LC-MS/MS で定量する。

なお、代謝物C 及び代謝物D の分析値は、換算係数 1.33 を用いてシクロピリモレート濃度に換算した値として示した。

定量限界：シクロピリモレート 0.01 mg/kg

代謝物C 0.02 mg/kg (シクロピリモレート換算濃度)

代謝物D 0.02 mg/kg (シクロピリモレート換算濃度)

ii) 代謝物F

試料に 0.2 mol/L 酢酸アンモニウム溶液を加えて膨潤後、アセトニトリルで抽出し、LC-MS/MS で定量する。

なお、代謝物F の分析値は、換算係数 4.48 を用いてシクロピリモレート濃度に換算した値として示した。

定量限界：代謝物F 0.4 mg/kg (シクロピリモレート換算濃度)

(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. 魚介類における推定残留濃度

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、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濃度を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田においてのみ使用されることから、シクロピリモレートの水田 PECTier2^{注2)} を算出したところ、0.13 µg/L となった。

(2) 生物濃縮係数

本剤はオクタノール/水分配係数 (log₁₀Pow) が3.3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、回帰式 ($\log_{10}BCF = 0.80 \times \log_{10}Pow - 0.52$) を用いて 132 L/kg と算出された。

(3) 推定残留濃度

(1) 及び (2) の結果から、シクロピリモレートの水産動植物被害予測濃度：0.13 µg/L、BCF：132 L/kg とし、下記のとおり推定残留濃度を算出した。

$$\text{推定残留濃度} = 0.13 \text{ µg/L} \times (132 \text{ L/kg} \times 5) = 85.8 \text{ µg/kg} = 0.086 \text{ mg/kg}$$

注 1) 農薬取締法第 4 条第 1 項第 8 号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録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

5. 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シクロピリモレート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：6.37 mg/kg 体重/day

(動物種) 雄ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 発がん性試験

(期間) 2 年間

安全係数：100

ADI：0.063 mg/kg 体重/day

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫並びに甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加がそれぞれ認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性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。

(参考)

評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、シクロピリモレート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

シクロピリモレート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。

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、EU、豪州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

シクロピリモレートとする。

農産物においては、作物残留試験で代謝物 C（抱合体を含む）、代謝物 D（抱合体を含む）及び代謝物 F の分析が行われているが、残留濃度はいずれも定量限界未満であったことから、代謝物 C（抱合体を含む）、代謝物 D（抱合体を含む）及び代謝物 F は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をシクロピリモレート（親化合物のみ）としている。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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)}
国民全体（1 歳以上）	0.3
幼小児（1～6 歳）	0.4
妊婦	0.2
高齢者（65 歳以上）	0.3

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 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

シクロピリモレートの作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件			各化合物の残留濃度 (mg/kg) 注)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【シクロピリモレート/代謝物C/代謝物D/代謝物F】
水稲 (玄米)	6	3.5%粒剤	湛水全面散布 1 kg/10 a	2	45, 60, 75	圃場A: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4
					44, 60, 75	圃場B: *<0.01/*<0.02/*<0.02/*<0.4 (*2回, 44日)
					45, 60, 90	圃場C: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4
						圃場D: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4
						圃場E: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4
45, 59, 89	圃場F: <0.01/<0.02/<0.02/<0.4					

注) 当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

代謝物C、代謝物D及び代謝物Fの残留濃度は、シクロピリモレート濃度に換算した値で示した。

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濃度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濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

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。)	0.01		申			<0.01(n=6)
魚介類	0.09		申			推:0.086

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

シクロピリモレートの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) 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。)	0.01	1.6	0.9	1.1	1.8
魚介類	0.09	8.4	3.6	4.8	10.3
計		10.0	4.4	5.8	12.1
ADI比 (%)		0.3	0.4	0.2	0.3

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

平成29年12月	7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（新規：水稻）
平成30年	3月 7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30年	8月28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30年12月	25日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成30年12月	26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	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
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	麻布大学獣医学部生理学教授
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特任教授
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)

シクロピリモレート

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.01
魚介類	0.09