

令和2年7月1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

令和2年5月14日付け厚生労働省発生食0514第5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13条第1項の規定に基づくトルピラ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。

トルピラレート

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：トルピラレート [Tolpyralate (ISO)]

(2) 用途：除草剤

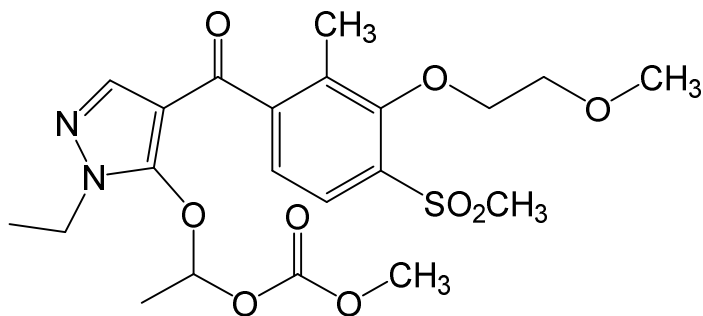
ピラゾール系の除草剤である。4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ阻害により、カロチノイド生合成に関わるプラストキノンの生合成を阻害することにより殺草効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*RS*)-1-({1-Ethyl-4-[3-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-1*H*-pyrazol-5-yl}oxy)ethyl methyl carbonate
(IUPAC)

Carbonic acid, 1-[[[1-ethyl-4-[3-(2-methoxyethoxy)-2-methyl-4-(methylsulfonyl)benzoyl]-1*H*-pyrazol-5-yl]oxy]ethyl methyl ester
(CAS : No. 1101132-67-5)

(4) 構造式及び物性



(ラセミ体、*R*体 : *S*体 = 1 : 1)

分子式 $C_{21}H_{28}N_2O_9S$

分子量 484.52

水溶解度 2.65×10^{-2} g/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}P_{ow} = 2.1$

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) 国内での使用方法

① 10.4%トルピラレートフロアブル

作物名	適用	使用液量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トルピラートを含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
とうもろこし	一年生 雑草	40~50 mL/10 a	100 L/10 a	とうもろこし 3~5 葉期 ただし、 収穫 45 日前まで	1 回	雑草茎葉散 布又は全面 散布	1 回
		50~75 mL/10 a	100~150 L/10 a	とうもろこし 6~7 葉期 ただし、 収穫 45 日前まで			

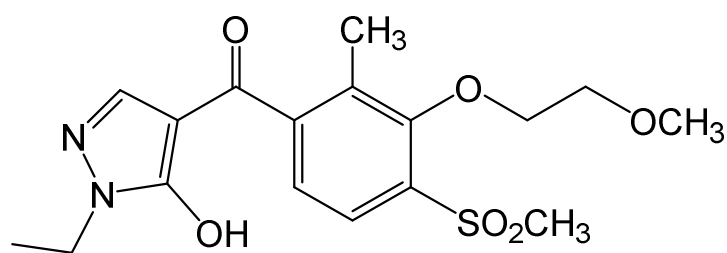
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

- ・トルピラレート
- ・(1-エチル-5-ヒドロキシ-1*H*-ピラゾール-4-イル)[4-メシル-3-(2-メトキシエトキシ)-オトリル]メタノン（以下、代謝物Bという）



代謝物B

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、HLB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。なお、代謝物Bの分析値は、換算係数1.27を用いてトルピラレート濃度に換算した値として示した。

定量限界：トルピラレート 0.01 mg/kg
代謝物B 0.02 mg/kg (トルピラレート換算濃度)

(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. 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トルピラ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：0.765 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：0.0076 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、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられるとともに、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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* 試験の一部で弱陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では全て陰性の結果が得られたので、トルピラ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

無毒性量：10 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 妊娠6～19日

安全係数：100

ARfD：0.1 mg/kg 体重

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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてとうもろこしに、カナダにおいてとうもろこし、乳等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

トルピラレートとする。

作物残留試験において、代謝物Bの分析が行われているが、代謝物Bの残留濃度は定量限界未満であることから、残留の規制対象には代謝物Bを含めず、トルピラレートのみとする。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価対象

トルピラレートとする。

作物残留試験において、代謝物Bの分析が行われているが、代謝物Bの残留濃度は定量限界未満であること、さらに植物体内運命試験で10%TRR^{注)}を超える代謝物が認められなかったことから、暴露評価対象には代謝物Bを含めず、トルピラレートのみとする。

注) %TRR：総放射性残留物 (TRR, Total Radioactive Residue) 濃度に対する比率 (%)

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をトルピラレート（親化合物のみ）としている。

(4) 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)	0.1
幼小児 (1～6歳)	0.2
妊婦	0.1
高齢者 (65歳以上)	0.1

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19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

<参考>

	EDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	0.0
幼小児 (1～6歳)	0.0
妊婦	0.0
高齢者 (65歳以上)	0.0

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19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。

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、国民全体 (1歳以上) 及び幼小児 (1～6歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARfD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注) 基準値案を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

トルピラ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) 【トルピラレート/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうもろこし (乾燥子実)	3	10.4%フロアブル	薬量：50 mL/10 a 希釈水量：100 L/10 a 散布	1	83	圃場A：<0.01/<0.02
					89	圃場B：<0.01/<0.02
					97	圃場C：<0.01/<0.02
	2	10.4%フロアブル	薬量：75 mL/10 a 希釈水量：100 L/10 a 散布	1	45, 60, 94	圃場A：<0.01/<0.02
					45, 59, 94	圃場B：<0.01/<0.02
未成熟とうもろこし (種子)	5	10.4%フロアブル	薬量：75 mL/10 a 希釈水量：100 L/10 a 散布	1	35, 42, 49, 60	圃場A：*<0.01/*<0.02 (*1回, 49日)
					35, 42, 45, 49	圃場B：<0.01/<0.02
					30, 45	圃場C：<0.01/<0.02
					30, 45	圃場D：<0.01/<0.02
					29, 45	圃場E：<0.01/<0.02

適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

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Bの残留濃度は、トルピラ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	
とうもろこし	0.05		申		⋮	<0.01, <0.01(¥)

「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。

(¥)作物残留試験結果の最大値を基準値設定の根拠とした。

トルピラ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)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
とうもろこし	0.05	0.01	0.2	0.0	0.3	0.1	0.3	0.1	0.2	0.0
計			0.2	0.0	0.3	0.1	0.3	0.1	0.2	0.0
ADI比 (%)			0.1	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

トルピラレートの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day)	ESTI/ARFD (%)
とうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	0.6	1

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

トルピラレートの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
どうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	1.2	1

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

平成28年11月14日	初回農薬登録（飼料用とうもろこし）
平成30年9月14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設定依頼（適用拡大：とうもろこし）
令和元年5月22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
令和元年12月3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
令和2年5月14日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和2年5月15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	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸 謙介	学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐々木 一昭	国立大学法人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
佐野 元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本 秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山 敏廣	学校法人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	元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成 浩一	静岡県公立大学法人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）

トルピラレート

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.05