

令和2年11月12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10月26日付け厚生労働省発食1026第3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項の規定に基づくエタボキサム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。

エタボキサム

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：エタボキサム [Ethaboxam (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

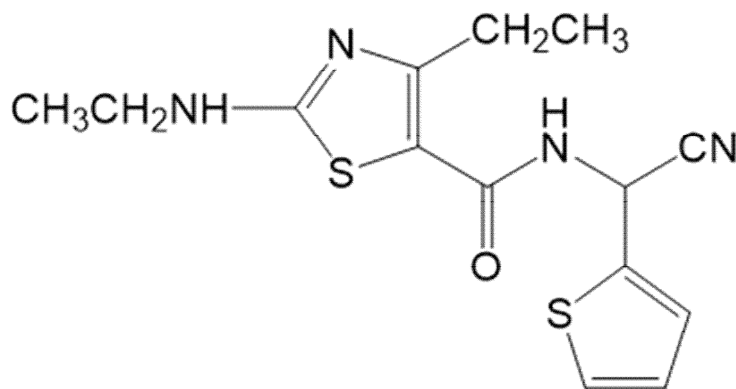
チアゾールカルボキサミド系殺菌剤である。病原菌の孢子形成等を阻害することで殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*RS*)-*N*-(α -Cyano-2-thenyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-1,3-thiazole-5-carboxamide (IUPAC)

5-Thiazolecarboxamide, *N*-(cyano-2-thienylmethyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-
(CAS : No. 162650-77-3)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂
分子量	320.44
水溶解度	4.8 × 10 ⁻³ g/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ P _{ow} = 2.89 (pH 7)

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 12.5%エタボキサムフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エタボキサムを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	500～750倍	100～300 L/10 a	収穫7日 前まで	4回以内	散布	4回以内
はくさい	べと病	1000倍			3回以内		4回以内 (全面土壌混和 は1回以内、 散布は3回以内)
キャベツ ブロッコリー レタス 非結球レタス				3回以内			
トマト	疫病				4回以内		
きゅうり	べと病						
ぶどう			200～700 L/10 a	収穫7日 前まで			

作物名	適用	使用量	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エタボキサムを含む農薬の総使用回数
はくさい	根こぶ病	1.0～1.5 L/10 a	100～150 L/10 a	定植前	1回	全面処理後 土壌混和	4回以内 (全面土壌混和 は1回以内、 散布は3回以内)

3. 体内運命試験（代謝試験）

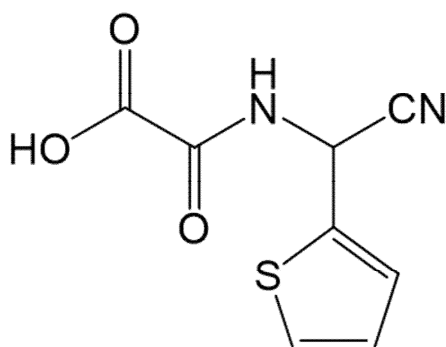
(1) 植物体内運命試験

植物体内運命試験が、ぶどう、ばれいしょ及びトマトで実施されており、可食部で10%TRR^{注)}以上認められた代謝物は、代謝物Gであった。

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

【代謝物略称一覧】

略称	化学名
G	{[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ}(オキシ)酢酸



代謝物 G

注) 残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

4. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・エタボキサム
- ・代謝物G

② 分析法の概要

i) エタボキサム

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、カルボキシジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (WCX) カラム及びシリカゲルカラム、多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラム又はC₁₈カラム等を用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV)、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) 又は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。

定量限界 : 0.01 mg/kg

ii) 代謝物G

試料からメタノールで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。塩酸酸性下酢酸エチルに転溶した後、LC-MSで定量する。

定量限界 : 0.01 mg/kg

(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。

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エタボキサム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：5 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） カプセル経口

（試験の種類） 慢性毒性試験

（期間） 1年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において精巣間細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、食品安全委員会は評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。

(参考)

復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験の結果は陰性であった。ヒト末梢血リンパ球*in vitro*染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で軽度の染色体異常誘発性が認められた。食品安全委員会は、これは過度の細胞毒性による非特異的な反応と考えられ、陰性と判断している。ヒト末梢血リンパ球*in vitro*小核試験において、代謝活性化系非存在下で小核誘発性が認められ、腹腔内投与によるマウス*in vivo*小核試験のうち1試験において、死亡例が認められる用量で小核出現頻度の増加が認められた。いずれにおいても、FISH^{注)}検査の結果、小核誘発は異数性誘発性に起因するものと考えられた。経口投与によるラット*in vivo*小核試験及びマウス*in vivo*染色体異常試験の結果は陰性であった。

以上のことから食品安全委員会は、*in vitro*小核試験及び腹腔内投与によるマウス*in vivo*小核試験の一部において認められた小核誘発頻度増加の誘発機序は異数性であり、DNA直接反応性でないことから、閾値があると考えられた。また、経口投与によるラット*in vivo*小核試験は陰性であり、エタボキサムには生体において問題となる遺伝毒性はないものとしている。

注) Fluorescence *in situ* hybridization (蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション)

(2) ARfD

無毒性量：75 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 妊娠6～28日

安全係数：100

ARfD：0.75 mg/kg 体重

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、米国においてうり科野菜、ぶどう等に、カナダにおいて小麦、大麦等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エタボキサムとする。

作物残留試験では、一部の作物において代謝物Gが測定されているが、定量限界未満か親化合物と比較して低い残留濃度であることから、規制対象はエタボキサムのみとする。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価対象

エタボキサムとする。

植物体内運命試験の結果、可食部試料中で10%TRRを超える代謝物として代謝物Gが認められたが、作物残留試験において定量限界未満かエタボキサムに比較して低い残留濃度であること及び食品安全委員会がエタボキサムに比べて毒性が弱いと評価していることを踏まえ、暴露評価対象をエタボキサムのみとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をエタボキサム（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)	19.3
幼小児 (1～6歳)	34.8
妊婦	22.1
高齢者 (65歳以上)	19.4

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)	8.5
幼小児 (1～6歳)	14.6
妊婦	9.7
高齢者 (65歳以上)	8.3

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、作物残留試験における最高残留濃度 (HR) 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。

エタボキサム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)} 【エタボキサム/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	2	12.5%フロアブル	500倍散布 150, 200 L/10 a	4	7, 14, 21	圃場A:<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01
はくさい (茎葉)	2	12.5%フロアブル	100倍定植前全面処理 150 L/10 a + 1000倍散布 200~300 L/10 a	1+3	7, 14, 21	圃場A:0.59/<0.01 圃場B:0.74/0.02
キャベツ (葉球)	6	12.5%フロアブル	1000倍散布 175~293 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:0.48/- 圃場B:1.07/- 圃場C:0.14/- 圃場D:1.80/- 圃場E:0.34/- 圃場F:0.48/- (3回, 7日)
ブロッコリー (花蕾)	3	12.5%フロアブル	1000倍散布 200~281 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:2.44/- 圃場B:4.42/- 圃場C:1.74/-
レタス (茎葉)	6	12.5%フロアブル	1000倍散布 208~296 L/10 a	3	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:5.39/- 圃場B:3.22/- 圃場C:0.72/- 圃場D:0.68/- 圃場E:3.21/- (3回, 3日) 圃場F:3.26/-
リーフレタス (茎葉)	2	12.5%フロアブル	1000倍散布 172, 182 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:18.2/- 圃場B:12.1/-
サラダ菜 (茎葉)	2	12.5%フロアブル	1000倍散布 178, 180 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:17.7/- 圃場B:13.7/-
トマト (果実)	2	12.5%フロアブル	500倍散布 224, 2, 350 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A:*0.78/**0.01 (*4回, 1日, **4回, 3日) (#) 圃場B:*1.13/*<0.01 (*4回, 1日) (#)
	2		1000倍散布 300 L/10 a	4	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:*0.37/<0.01 (*4回, 7日) 圃場B:*0.42/<0.01 (*4回, 3日)
きゅうり (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍散布 200, 400 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A:0.17/<0.01 (#) 圃場B:0.16/<0.01
ぶどう (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍散布 500 L/10 a	4	7, 14, 21, 28, 40	圃場A:2.75/*0.04 (*4回, 21日) 圃場B:*1.40/<0.01 (*4回, 28日)
	2		1000倍散布 200, 500 L/10 a	4	1, 3, 7, 14, 21	圃場A:*1.64/<0.01 (*4回, 21日) 圃場B:4.16/0.02

- : 分析せず

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

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。

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	
ばれいしょ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01(¥)
はくさい	2	2	○			0.59,0.74(¥)
キャベツ	4		申			0.14~1.80(n=6)
ブロッコリー	9		申			1.74,2.44,4.42
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	25		申			13.7,17.7(¥)(サラダ菜)
トマト	1	1	○			0.37,0.42(¥)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	0.5	○			0.16,0.17(#)(¥)
ぶどう	8	10	○			1.40~4.16(n=4)

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(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「○」の記載があるものは、国内で農薬等としての使用が認められていることを示している。

「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。

(#)これらの作物残留試験は、登録又は申請の適用の範囲内で試験が行われていない。

(¥)作物残留試験結果の最大値を基準値設定の根拠とした。

エタボキサムの推定摂取量 (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
ばれいしょ	0.05	0.01	1.9	0.4	1.7	0.3	2.1	0.4	1.8	0.4
はくさい	2	0.665	35.4	11.8	10.2	3.4	33.2	11.0	43.2	14.4
キャベツ	4	0.718	96.4	17.3	46.4	8.3	76.0	13.6	95.2	17.1
ブロッコリー	9	2.867	46.8	14.9	29.7	9.5	49.5	15.8	51.3	16.3
レタス (サラダ菜及びびんしゃを含む。)	25	15.7	240.0	150.7	110.0	69.1	285.0	179.0	230.0	144.4
トマト	1	0.395	32.1	12.7	19.0	7.5	32.0	12.6	36.6	14.5
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.5	0.165	10.4	3.4	4.8	1.6	7.1	2.3	12.8	4.2
ぶどう	8	2.488	69.6	21.6	65.6	20.4	161.6	50.2	72.0	22.4
計			532.6	232.8	287.4	120.1	646.5	285.1	542.9	233.7
ADI比 (%)			19.3	8.5	34.8	14.6	22.1	9.7	19.4	8.3

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

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

エタボキサムの推定摂取量（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 (%)
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	0.5	0
はくさい	はくさい	2	2	25.9	3
キャベツ	キャベツ	4	○ 1.8	17.2	2
ブロッコリー	ブロッコリー	9	9	54.1	7
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	25	25	141.0	20
トマト	トマト	1	1	10.9	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	0.5	0.5	3.2	0
ぶどう	ぶどう	8	○ 4.16	56.0	7

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。

○：作物残留試験における最高残留濃度(HR)を用いて短期摂取量を推計した。

○を付していない食品については、基準値案の値又は暴露評価対象物質の残留濃度から推定される基準値に相当する値を使用した。

エタボキサムの推定摂取量（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 (%)
ばれいしょ	ばれいしょ	0.05	0.05	1.1	0
はくさい	はくさい	2	2	31.4	4
キャベツ	キャベツ	4	○ 1.8	28.1	4
ブロッコリー	ブロッコリー	9	9	129.7	20
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	25	25	245.6	30
トマト	トマト	1	1	27.2	4
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.5	0.5	7.3	1
ぶどう	ぶどう	8	○ 4.16	127.4	20

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。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）を用いて短期摂取量を推計した。

○を付していない食品については、基準値案の値又は暴露評価対象物質の残留濃度から推定される基準値に相当する値を使用した。

(参考)

これまでの経緯

平成21年10月20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：ばれいしょ、ぶどう等）
平成21年11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24年 9月24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25年 2月27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
平成25年 8月 6日	残留農薬基準告示
令和 元年 7月 1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（適用拡大：キャベツ、ブロッコリー等）
令和 2年 2月13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 2年 9月 1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10月26日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和 2年10月28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理事（兼）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）

エタボキサム

食品名	残留基準値 ppm
ばれいしょ	0.05
はくさい	2
キャベツ	4
ブロッコリー	9
レタス（サラダ菜及びちしやを含む。）	25
トマト	1
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5
ぶどう	8