

アミノシクロピラクロル(案)

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請が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：アミノシクロピラクロル [Aminocyclopyrachlor (ISO)]

(2) 用 途：除草剤

ピリミジンカルボン酸系の除草剤である。植物体内中にオーキシシンが過剰に存在する状態を引き起こし、細胞分裂を阻害して正常な生育を抑制することにより、成長を阻害すると考えられている。

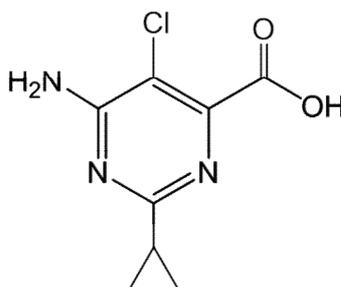
(3) 化学名及びCAS番号

6-Amino-5-chloro-2-cyclopropylpyrimidine-4-carboxylic acid (IUPAC)

4-Pyrimidinecarboxylic acid, 6-amino-5-chloro-2-cyclopropyl-

(CAS : No. 858956-08-8)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_8H_8ClN_3O_2$
分子量	213.62
水溶解度	2.32 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = <0.3$

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。反すう動物及び馬の可食部及び乳に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での適用の範囲及び使用方法については、カナダにおいて2014年に牧草地、放牧場及び非農耕地における広葉雑草及び樹木種の制御及び抑制のための使用が認められた。米国において2010年に非食用分野への除草剤として登録された。

カナダにおいては、50%アミノシクロピラクロール水溶剤、39.5%アミノシクロピラクロール・12.6%メトスルフロンメチル水和剤及び39.5%アミノシクロピラクロール・15.8%クロルスルフロン水和剤があり、米国では50%アミノシクロピラクロール水溶剤がある。

3. 畜産物における推定残留濃度

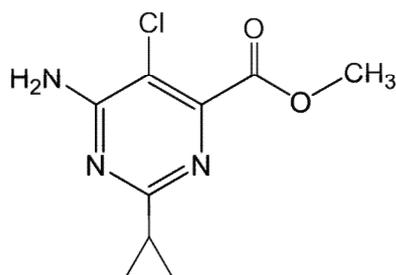
本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

当初、アミノシクロピラクロールのメチルエステル体について開発が進められたが、その後遊離酸に原体が変更された。メチルエステル体の多くは動物への投与並びに植物及び土壌中への処理後アミノシクロピラクロールに変換されることが判明しているため、開発時のメチルエステル体を用いた試験結果を評価に用いることとした。

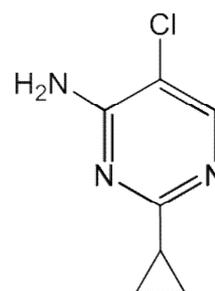
(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・アミノシクロピラクロール
- ・メチル-6-アミノ-5-クロロ-2-シクロプロピル-4-ピリミジンカルボキシラート（以下、メチルエステル体という）
- ・5-クロロ-2-シクロプロピル-ピリミジン-4-イルアミン（以下、代謝物Cという）



メチルエステル体



代謝物C

② 分析法の概要

試料（筋肉）からアセトニトリル・0.1%ギ酸（9:1）混液、アセトニトリル・0.1%ギ酸（7:3）混液次いでアセトニトリル・0.1%ギ酸（1:1）混液で順次抽出し、スルホン酸塩修飾ジビジルベンゼン-N-ビニルピロリドン共重合体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。

試料（脂肪、肝臓及び腎臓）からアセトニトリル・0.1%ギ酸（9:1）混液、アセトニトリル・0.1%ギ酸（7:3）混液次いでアセトニトリル・0.1%ギ酸（1:1）混液で順次抽出し、LC-MS/MSで定量する。

試料（乳）からアセトニトリル・0.1%ギ酸（9:1）混液で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

（2）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験

乳牛（ホルスタイン種、体重508～722 kg、3頭/群、乳は排泄試験の2頭/群を加えた5頭）に対して、飼料中濃度として73、160、454及び1,594 ppm（1.8、3.6、10.8及び36.0 mg/kg 体重/日）に相当する量のメチルエステル体を含むカプセルを28日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるメチルエステル体、アミノシクロピラクロル及び代謝物Cの濃度をLC-MS/MSで測定した。結果は表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の残留濃度（mg/kg）

		68.5 ppm* 投与群	150 ppm* 投与群	426 ppm* 投与群	1,496 ppm* 投与群
筋肉	メチルエステル体	ND(最大) ND(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	ND(最大) ND(平均)
	アミノシクロピラクロル	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.012(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.10(最大) 0.050(平均)
	代謝物C	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
脂肪	メチルエステル体	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)
	アミノシクロピラクロル	0.015(最大) <0.01(平均)	0.040(最大) 0.015(平均)	0.12(最大) 0.063(平均)	0.74(最大) 0.458(平均)
	代謝物C	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
肝臓	メチルエステル体	0.014(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)
	アミノシクロピラクロル	0.082(最大) 0.039(平均)	0.064(最大) 0.042(平均)	0.075(最大) 0.049(平均)	0.11(最大) 0.096(平均)
	代謝物C	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
腎臓	メチルエステル体	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)
	アミノシクロピラクロル	0.17(最大) 0.124(平均)	0.40(最大) 0.307(平均)	0.54(最大) 0.340(平均)	1.4(最大) 0.977(平均)
	代謝物C	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)

表 1. 乳牛の組織中の残留濃度 (mg/kg) (つづき)

		68.5 ppm* 投与群	150 ppm* 投与群	426 ppm* 投与群	1,496 ppm* 投与群
乳	メチルエステル体	ND(平均)	ND(平均)	ND(平均)	<0.01 (平均)
	アミノシクロピラクロール	<0.01(平均)	<0.01(平均)	0.022(平均)	0.077(平均)
	代謝物 C	ND(平均)	ND(平均)	ND(平均)	<0.01 (平均)

定量限界：0.01 mg/kg

ND：検出せず

*：アミノシクロピラクロールに換算（換算係数：0.9384）

上記の結果に関連して、JMPR は、肉牛及び乳牛の MDB^{注1)} を 81 ppm、STMR dietary burden^{注2)} を 74.5 ppm と評価している。

注 1) 最大飼料由来負荷 (Maximum Dietary Burden: MDB)：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

注 2) 平均的飼料由来負荷 (STMR dietary burden)：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる）、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

(3) 推定残留濃度

牛について、MDB 又は STMR dietary burden と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の推定残留濃度：牛 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓*	腎臓	乳
乳牛	<0.01 (<0.01)	0.018 (0.010)	0.071 (0.038)	0.204 (0.134)	<0.01 (<0.01)

上段：最大残留濃度 下段括弧内：平均的な残留濃度

*：4 濃度すべての投与群の残留濃度から計算

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アミノシクロピラクロール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：91.9 mg/kg 体重/day

(動物種) 雄ラット
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 繁殖試験
(期間) 2世代
安全係数：100
ADI：0.91 mg/kg 体重/day

(2) ARfD 設定の必要なし

アミノシクロピラクロル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。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価が行われ、2014 年に ADI が設定され、ARfD は設定不要と評価されている。国際基準は陸棲哺乳類の肉類及び乳に設定されている。

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、米国及びカナダにおいて牛、山羊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

アミノシクロピラクロルとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、畜産物中の暴露評価対象物質をアミノシクロピラクロル (親化合物のみ) としている。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 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 2 参照。

	TMDI/ADI (%) 注)
一般 (1 歳以上)	0.01
幼小児 (1~6 歳)	0.05
妊婦	0.02
高齢者 (65 歳以上)	0.01

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 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

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	
牛の筋肉	0.01		IT	0.01		
豚の筋肉	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01		IT	0.01		
牛の脂肪	0.03		IT	0.03		
豚の脂肪	0.03			0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03		IT	0.03		
牛の肝臓	0.3		IT	0.3		
豚の肝臓	0.3			0.3		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3		IT	0.3		
牛の腎臓	0.3		IT	0.3		
豚の腎臓	0.3			0.3		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3		IT	0.3		
牛の食用部分	0.3		IT	0.3		
豚の食用部分	0.3			0.3		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3		IT	0.3		
乳	0.02		IT	0.02		

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートトランス申請に基づく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。インポートトランス申請は米国の基準値を参照することとして申請されたが、その後米国で農薬申請は取り下げられ、カナダの基準値を参照するインポートトランス申請により米国の畜産物の基準値が設定された。本邦の規制対象は国際基準と同じであり、今回は申請のあった米国の基準値ではなく国際基準を参照することとした。

アミノシクロピラクロール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
陸棲哺乳類の肉類	0.03	1.7	1.3	1.9	1.2
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	0.3	0.4	0.2	1.4	0.3
陸棲哺乳類の乳類	0.02	5.3	6.6	7.3	4.3
計		7.43	8.17	10.66	5.82
ADI比 (%)		0.01	0.05	0.02	0.01

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

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

(参考)

これまでの経緯

平成28年	6月	7日	インポートトレランス設定の申請（反すう動物及び馬の可食部及び乳）
平成28年	10月	11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29年	5月	23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29年	10月	4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年	10月	12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	埼玉県衛生研究所化学検査室長
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薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
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)

アミノシクロピラクロル

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.01 0.01 0.01
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03 0.03 0.03
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3 0.3 0.3
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3 0.3 0.3
牛の食用部分 ^{注2)} 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3 0.3 0.3
乳	0.02

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。