

平成26年10月8日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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26年9月18日付け厚生労働省発食安0918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項の規定に基づくテブフロキンに係る食品規格（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。

テブフロキン

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：テブフロキン [Tebufloquin (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

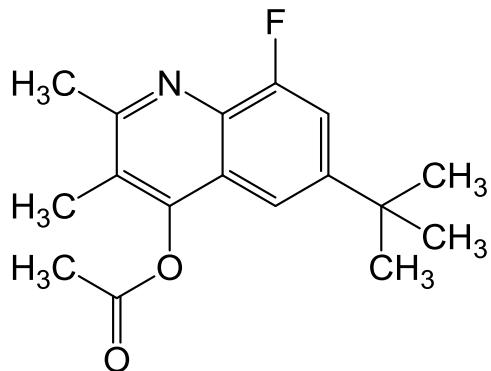
アシリオキシキノリン系の殺菌剤である。ミトコンドリア電子伝達系を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

6-*tert*-butyl-8-fluoro-2,3-dimethyl-4-quinolyl acetate (IUPAC)

6-(1,1-dimethylethyl)-8-fluoro-2,3-dimethyl-4-quinolinyl acetate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 C₁₇H₂₀FN₀₂

分子量 289.34

水溶解度 20.2mg/L (20°C)

分配係数 log₁₀Pow = 4.02 (25°C)

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。

製剤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

①2.0%テブフロキン粉剤

| 作物名 | 適 用 病害虫名 | 使用量 | 使用時期 | 本剤の 使 用 回 数 | 使用方法 | テブフロキンを 含む農薬の 総使用回数 |
|-----|------------------|---------------|------------|-------------------|------|---------------------------|
| 稲 | いもち病 | 3~4 Kg/10a | 収穫 14 日前まで | 2 回 以内 | 散布 | 2 回以内 |
| | 変色米 (アルタナリア菌) | 4kg/10a | | | | |

②20.0%テブフロキン顆粒水和剤

| 作物名 | 適 用 病害虫名 | 希釀 倍数 | 使用液量 | 使用時期 | 本剤の 使 用 回 数 | 使用方法 | テブフロキンを 含む農薬の 総使用回数 |
|-----|-------------|----------|-----------------|------------|-------------------|------|---------------------------|
| 稲 | いもち病 | 1000 倍 | 60~150 L/10a | 収穫 14 日前まで | 2 回 以内 | 散布 | 2 回以内 |

③15.0%テブフロキンプロアブル

| 作物名 | 適 用 病害虫名 | 希釀 倍数 | 使用液量 | 使用時期 | 本剤の 使 用 回 数 | 使用方法 | テブフロキンを 含む農薬の 総使用回数 |
|-----|-------------|----------|-----------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| 稲 | いもち病 | 1000 倍 | 60~150 L/10a | 収穫 14 日 前まで | 2 回 以内 | 散布 | 2 回以内 |
| | | 8 倍 | 0.8L/10a | | | 無人ヘリコプタ ーによる散布 | |

④20.0%テブフロキンプロアブル

| 作物名 | 適 用 病害虫名 | 希釀 倍数 | 使用液量 | 使用時期 | 本剤の 使 用 回 数 | 使用方法 | テブフロキンを 含む農薬の 総使用回数 |
|-----|-------------|-----------------|------------------|------------|-------------------|------|---------------------------|
| 茶 | 輪斑病 | 1000~ 2000 倍 | 200~400 L/10a | 摘採 14 日前まで | 2 回 以内 | 散布 | 2 回以内 |

⑤10.0%テブフロキン顆粒水和剤

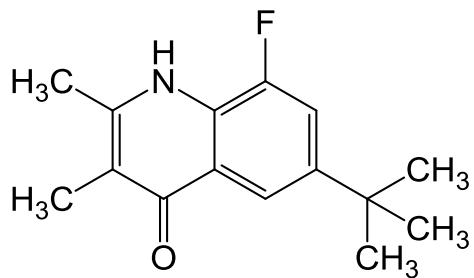
| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釀倍数 | 使用液量 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | テブフロキンを含む農薬の総使用回数 |
|------|------------|----------------|------------------|------------|-----------|------|-------------------|
| だいす | 紫斑病 | 500～ 1000 倍 | 100～300 L/10a | 収穫 14 日前まで | 2 回 以内 | 散布 | 2 回以内 |
| はくさい | 黒斑病 | | | | | | |
| ねぎ | さび病 黒斑病 | | | | | | |
| トマト | うどんこ病 | | | 収穫前日まで | | | |

3. 作物残留試験

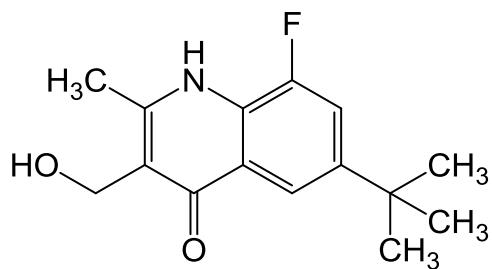
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

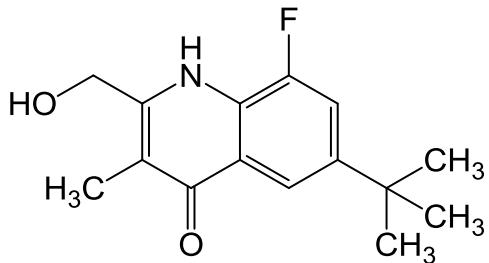
- ・テブフロキン
- ・6-*tert*-ブチル-8-フルオロ-2,3-ジメチル-4(1*H*)-キノリノン（以下、代謝物M1という。）
- ・6-*tert*-ブチル-8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4(1*H*)-キノリノン（以下、代謝物M2という。）（抱合体を含む）
- ・6-*tert*-ブチル-8-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-4(1*H*)-キノリノン（以下、代謝物M3という。）（抱合体を含む）
- ・8-フルオロ-6-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2,3-ジメチル-4(1*H*)-キノリノン（以下、代謝物M4という。）（抱合体を含む）
- ・8-フルオロ-6-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4(1*H*)-キノリノン（以下、代謝物M8という。）（抱合体を含む）



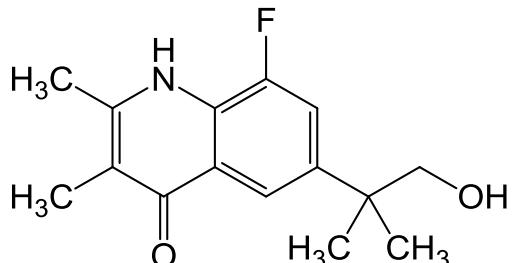
代謝物M1



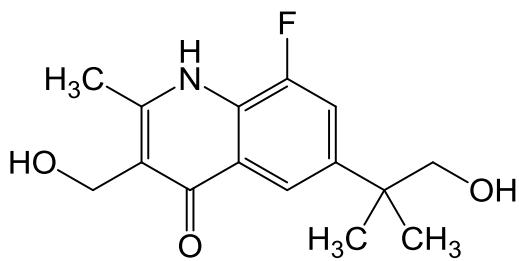
代謝物M2



代謝物M3



代謝物M4



代謝物M8

② 分析法の概要

i) テブフロキン

試料からアセトンで抽出後、C₁₈カラムで精製し、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：0.01ppm

ii) 代謝物及び抱合体

試料からアセトンで抽出後、C₁₈カラムで精製する。代謝物M2、M3、M4及びM8の抱合体を酵素加水分解してそれぞれ代謝物M2、M3、M4及びM8とする。スチレンジビニルベンゼン共重合体 (PLS-2) カラム及びベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラムで精製した後、LC-MS/MSで定量する。

各代謝物の分析値については、換算係数（代謝物M1：1.17、代謝物M2、M3及びM4：1.10、代謝物M8：1.04）を用いてテブフロキンに換算した値で示した。

定量限界 代謝物M1 : 0.012ppm

代謝物M2 : 0.011 ppm

代謝物M3 : 0.011 ppm

代謝物M4 : 0.011 ppm

代謝物M8 : 0.011 ppm

(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. 魚介類への推定残留量

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、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、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量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECTier2^{注2)} 及び非水田 PECTier1^{注3)} を算出したところ、水田 PECTier2 は 0.78ppb、非水田 PECTier1 は 0.0032ppb となったことから、水田 PECTier2 の 0.78ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

テブフロキン（第一濃度区：0.01ppm、第二濃度区：0.001ppm）を用いた、28 日間の取込期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。テブフロキンの分析の結果から、テブフロキンの BCFss^{注4)} は≤3.0、代謝物 M1 の BCFss は 21 と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び(2)の結果から、テブフロキンの水産動植物被害予測濃度：0.78ppb、BCF：21 とし、テブフロキン及び代謝物 M1（テブフロキン換算値）について、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.78 \text{ ppb} \times (21 \times 5) = 81.9 \text{ ppb} \doteq 0.082 \text{ ppm}$$

注 1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留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壤・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注 3) 規定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

注 4) BCFss：定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められた BCF。

(参考)：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. ADI 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テブフロキンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 4.13mg/kg 体重/day
(動物種) 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 : 0.041 mg/kg 体重/day

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、欧州連合（EU）、オーストラリア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

テブフロキン及び代謝物 M1 とする。

代謝物 M1 は、水稻を含む各種の植物体内代謝試験において共通して 10%TRR を超えて検出され、急性経口毒性試験において親化合物の毒性と同程度であったことから、残留の規制対象に含めることとする。一方、作物残留試験において代謝物 M2、M3、M4 及び M8 の分析が行われているが、定量限界を超える残留は一部の作物に限られることや、総じて代謝物 M1 に比べ残留量が少ないことから、規制対象には含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、食品中の暴露評価対象物質としてテブフロキン及び代謝物 M1 を設定している。

（2）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までテブフロキンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果^{注1)}に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量の 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。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

| | TMDI／ADI (%) ^{注2)} |
|------------|-----------------------------|
| 国民平均 | 10.3 |
| 幼少児（1～6歳） | 12.7 |
| 妊婦 | 6.4 |
| 高齢者（65歳以上） | 12.7 |

注1) 平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特集計業務報告書より

注2) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している

テブフロキン作物残留試験一覧表

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) ^{注1)} | 各化合物の残留量 (ppm) 【テブフロキン本体/M1/M2/M3/M4/M8】または【テブフロキン本体/M1】 |
|--------------|-------|-----------|---------------------------------|----|--------------|----------------------------------|---|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | | |
| 水稻 (玄米) | 2 | 2%粉剤 | 4kg/10a 散布 | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A: 0.057 圃場B: 0.104 | 圃場A: <0.01/0.047/0.022/<0.011/<0.011 圃場B: <0.01/0.094/0.055/0.011/<0.011/0.016 |
| 水稻 (玄米) | 2 | 20%顆粒水和剤 | 1000倍散布 150L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A: 0.07 圃場B: 0.115 | 圃場A: <0.01/0.06/0.02/<0.02/<0.02/0.02 圃場B: <0.01/0.105/0.077/0.022/0.011/0.021 |
| 水稻 (玄米) | 1 | 15%フロアブル剤 | 1000倍散布 150L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A: 0.104 圃場B: 0.127 | 圃場A: <0.01/0.094/0.033/<0.011/<0.011 圃場B: <0.01/0.117/0.077/0.022/<0.011/0.031 |
| 水稻 (玄米) | 2 | 15%フロアブル剤 | 8倍無人ヘリ散布 0.8L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A: 0.03 圃場B: 0.03 | 圃場A: <0.01/0.023 圃場B: <0.01/<0.012 |
| 茶 (荒茶) | 2 | 20%フロアブル剤 | 1000倍散布 300L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A: 3.28 圃場B: 6.25 | 圃場A: <0.05/3.23/0.110/0.187/0.396/<0.052 圃場B: <0.05/6.20/0.110/0.132/0.154/<0.052 |
| だいす (種実) | 2 | 10%顆粒水和剤 | 500倍散布 150, 200L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A: 0.03 圃場B: 0.03 | 圃場A: <0.01/<0.02/<0.02/<0.02/<0.02/<0.02 圃場B: <0.01/<0.02/<0.02/<0.02/<0.02/<0.02 |
| ねぎ (茎葉) | 2 | 10%顆粒水和剤 | 500倍散布 200, 150L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A: 0.033 圃場B: 0.033 | 圃場A: <0.01/0.023/<0.011/<0.011/0.022/<0.011 圃場B: <0.01/0.023/<0.011/<0.011/<0.011/<0.011 |
| トマト (果実) | 2 | 10%顆粒水和剤 | 500倍散布 222, 280L/10a | 2回 | 1, 3, 7, 14日 | 圃場A: 0.307 圃場B: 0.300 (2回、3日) | 圃場A: 0.12/0.187/<0.011/<0.011/<0.011/<0.011 圃場B: 0.23/0.070/<0.011/<0.011/0.022/0.011 |
| はくさい (茎葉) | 2 | 10%顆粒水和剤 | 500倍散布 246.9~252.5, 300L/10a | 2回 | 14, 21, 28日 | 圃場A: 0.022 圃場B: 0.022 | 圃場A: <0.01/<0.012/0.044/0.077/<0.011/0.031 圃場B: <0.01/<0.012/<0.011/0.033/<0.011/<0.011 |

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、テブフロキン本体及び代謝物M1をテブフロキンに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

最大残留量：当該農薬の申請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量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

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量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量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) 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。

| 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。) | 0.5 | 0.5 | ○ | | | 0.10,0.13 |
| 大豆 | 0.2 | | 申 | | | 0.03,0.03 |
| はくさい | 0.1 | | 申 | | | 0.022,0.022 |
| ねぎ(リーキを含む。) | 0.2 | | 申 | | | 0.033,0.033 |
| トマト | 1 | | 申 | | | 0.31,0.30 |
| 茶 | 15 | | 申 | | | 3.28,6.25(\$) |
| 魚介類 | 0.09 | 0.09 | | | | 推:0.082 |

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、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、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

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

テブフロキン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

| 食品名 | 基準値案 (ppm) | 国民平均 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。) | 0.5 | 82.1 | 42.9 | 52.7 | 90.1 |
| 大豆 | 0.2 | 7.8 | 4.1 | 6.3 | 9.2 |
| はくさい | 0.1 | 1.8 | 0.5 | 1.7 | 2.2 |
| ねぎ(リーキを含む。) | 0.2 | 1.9 | 0.7 | 1.4 | 2.1 |
| トマト | 1 | 32.1 | 19.0 | 32.0 | 36.6 |
| 茶 | 15 | 99.0 | 15.0 | 55.5 | 141.0 |
| 魚介類 | 0.09 | 8.4 | 3.6 | 4.8 | 10.3 |
| 計 | | 233.0 | 85.7 | 154.2 | 291.6 |
| ADI比(%) | | 10.3 | 12.7 | 6.4 | 12.7 |

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成22年 3月 4日 農林水産省より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22年 6月 18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 6月 25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（魚介類）
- 平成24年 3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
- 平成24年 8月 6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 3月 12日 残留農薬基準告示
- 平成25年11月 5日 農林水産省より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：だいいず、ねぎ等）
- 平成26年 1月 5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26年 4月 22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26年 9月 18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成26年 9月 30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]

| | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斎藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 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 |
| 鰐渕 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)