

平成 30 年 3 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

平成 30 年 2 月 6 日付け厚生労働省発生食 0206 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 11 条第 1 項の規定に基づくビシクロピロン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。

ビシクロピロン

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：ビシクロピロン[Bicyclopyrone (ISO)]

(2) 用途：除草剤

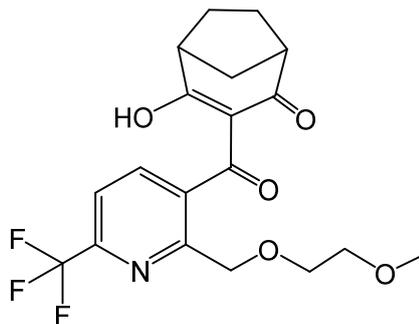
トリケトン系の除草剤である。プラストキノン生合成経路に参与する4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害により、殺草効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

4-Hydroxy-3-{2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-6-(trifluoromethyl)nicotinoyl}bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one (IUPAC)

Bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one, 4-hydroxy-3-[[2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]carbonyl]- (CAS : NO. 352010-68-5)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{19}H_{20}F_3NO_5$
分子量	399.36
水溶解度	1.2 g/L (25°C, 純水, pH 約 3) 38 g/L (25°C, pH 4.9) 119 g/L (25°C, pH 7.2) 119 g/L (25°C, pH 9.2)
分配係数	$\log_{10}Pow = 0.25$ (25°C, pH 5) = -1.2 (25°C, pH 7) = -1.9 (25°C, pH 9)

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。

また、小麦及び大麦についてインポートトレランス申請がなされている。

(1) 海外での使用方法

① 18.5%ビシクロピロン乳剤 (米国)

作物名	1回当たり 使用量	年間総使用量	使用方法	使用時期	使用回数
とうもろこし	0.045 lb ai/acre	20.4 g ai/acre	雑草茎葉 散布	播種後出芽前 ～8葉期もしくは 30インチまで； 収穫45日前まで	1回以内

ai : active ingredient (有効成分)

② 3.41%ビシクロピロン乳剤 (米国)

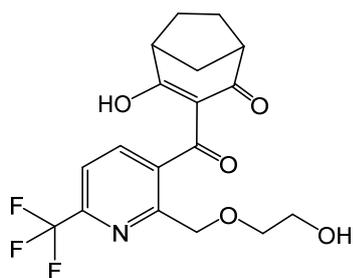
作物名	1回当たり 使用量	年間総使用量	使用方法	使用時期	使用回数
小麦 大麦	0.044 lb ai/acre	20.0 g ai/acre	雑草茎葉 散布	収穫60日前 まで	1回以内

3. 作物残留試験

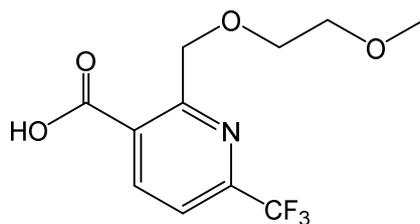
(1) 分析の概要

① 分析対象物質

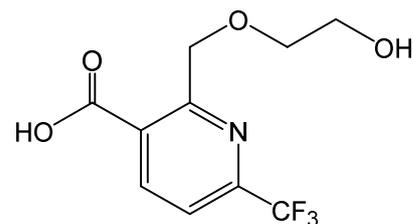
- ビシクロピロン
- 4-ヒドロキシ-3-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル]-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-2-オン (以下、代謝物Aという)
- 2-(2-メトキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ニコチン酸 (以下、代謝物Bという)
- 2-(2-ヒドロキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ニコチン酸 (以下、代謝物Kという)
- 加水分解により代謝物B又は代謝物Kに変換される代謝物



代謝物A



代謝物B



代謝物K

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、過酸化水素及び水酸化ナトリウム溶液でビシクロピロン及び代謝物Bに加水分解される代謝物を代謝物Bに、代謝物A及び代謝物Kに加水分解される代謝物を代謝物Kに加水分解する。スチレンジビニルベンゼン-*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、代謝物B及び代謝物Kを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、代謝物K及び代謝物Aの分析値は、それぞれ換算係数1.43、1.45及び1.04を用いてビシクロピロン濃度に換算した値として示した。

定量限界： 代謝物B 0.005～0.01 mg/kg（ビシクロピロン換算濃度）
代謝物K 0.005～0.0104 mg/kg（ビシクロピロン換算濃度、0.0104 mg/kgは代謝物A換算濃度で0.01 mg/kg）

（2）作物残留試験結果

海外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、食品安全委員会にて意見を求めたビシクロピロン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

最小毒性量：0.28 mg/kg 体重/day

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性／発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：1000（最小毒性量を用いたことによる追加係数10を使用）

ADI：0.00028 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄ラットで角膜における扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫の増加が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズム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）

ビシクロピロン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及び *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験が実施された。結果は全て陰性であったことから、ビシクロピロンに遺伝毒性はないものと考えられた。

(2) ARfD

① 一般の集団

無毒性量：200 mg/kg 体重

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 急性神経毒性試験

安全係数：100

ARfD：2 mg/kg 体重

② 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：1 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

(投与期間) 妊娠 6～27 日

安全係数：100

ARfD：0.01 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価は行われておらず、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、米国において小麦と大麦等に、カナダにおいてとうもろこし、乳等に、豪州において大麦、鶏卵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

ビシクロピロン、代謝物 B (加水分解により代謝物 B に変換される代謝物を含む) 及び代謝物 K (加水分解により代謝物 K に変換される代謝物を含む) とする。

米国においても、ビシクロピロン、代謝物 B に変換される代謝物及び代謝物 K に変換される代謝物を農作物及び畜産物の規制対象物質及び暴露評価対象物質としている。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農作物及び畜産物中の暴露評価対象物質をビシクロピロン (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)	18.8
幼小児 (1~6 歳)	48.5
妊婦	21.7
高齢者 (65 歳以上)	15.5

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

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)、幼小児 (1~6 歳) 及び妊産婦又は妊娠している可能性のある女性 (14~50 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、4-2 及び 4-3 参照。

注) 基準値案、作物残留試験における最高残留濃度 (HR) 又は中央値 (STMR) を用い、平成 17 年~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。

ビスクロピロンの作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計 (mg/kg) ^{注1)}	各化合物の残留濃度 (mg/kg) ^{注2)} 【代謝物B/ 代謝物K】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
未成熟とうもろこし (穂軸及び子実)	14	18.5%乳剤 (20.0% w/v 乳剤)	0.045 lb ai/acre 雑草茎葉散布	1	39	圃場A : 0.0154	圃場A : <0.005/<0.01
					37	圃場B : 0.0154	圃場B : <0.005/<0.01
					54	圃場C : 0.0154	圃場C : <0.005/<0.01
					40	圃場D : 0.0154	圃場D : <0.005/<0.01
					40	圃場E : 0.0102	圃場E : <0.005/<0.005
					39	圃場F : 0.0154	圃場F : <0.005/<0.01
					42	圃場G : 0.0128	圃場G : <0.005/0.0075 (<0.01, NDの平均) ^{注4)}
					26	圃場H : 0.0356 (#)	圃場H : <0.01/0.0247 (#) ^{注3)}
					43	圃場I : 0.0154	圃場I : <0.005/<0.01
					25	圃場J : 0.0154 (#)	圃場J : <0.005/<0.01 (#)
					34	圃場K : 0.0154	圃場K : <0.005/<0.01
					38	圃場L : 0.0154	圃場L : <0.005/<0.01
					45	圃場M : 0.0179	圃場M : 0.0075 (<0.01, NDの平均) /<0.01
					51	圃場N : 0.0184	圃場N : <0.005/0.0129
小麦 (穀粒)	20	3.41%乳剤 (3.75% w/v 乳剤)	0.045 lb ai/acre 雑草茎葉散布	1	58	圃場A : 0.0075	圃場A : <0.0025/<0.005
					60	圃場B : 0.0114	圃場B : <0.005/0.0064
					57	圃場C : 0.0135	圃場C : <0.005/0.0085
					58	圃場D : 0.0124	圃場D : <0.005/0.0074
					61	圃場E : 0.0159	圃場E : <0.005/0.0109
					60	圃場F : 0.0100	圃場F : <0.005/<0.005
					59	圃場G : 0.0088	圃場G : 0.0038/<0.005
					60	圃場H : 0.0100	圃場H : <0.005/<0.005
					57	圃場I : 0.0063	圃場I : <0.0025/0.0038
					59	圃場J : 0.0102	圃場J : 0.0038/0.0064
					60	圃場K : 0.0050	圃場K : <0.0025/<0.0025
					59	圃場L : 0.0063	圃場L : <0.0025/0.0038
					62	圃場M : 0.0114	圃場M : <0.005/0.0064
					60	圃場N : 0.0100	圃場N : <0.005/<0.005
					57	圃場O : 0.0161	圃場O : <0.005/0.0111
					60	圃場P : 0.0159	圃場P : 0.0052/0.0107
					60	圃場Q : 0.0100	圃場Q : <0.005/<0.005
					58	圃場R : 0.0159	圃場R : 0.0076/0.0083
					61	圃場S : 0.0309	圃場S : 0.0140/0.0169
					63	圃場T : 0.0129	圃場T : <0.005/0.0079
大麦 (穀粒)	12	3.41%乳剤 (3.75% w/v 乳剤)	0.045 lb ai/acre 雑草茎葉散布	1	62	圃場A : 0.0209	圃場A : <0.005/0.0159
					61	圃場B : 0.0506	圃場B : 0.0384/0.0122
					66	圃場C : 0.0165	圃場C : <0.005/0.0115
					63	圃場D : 0.0075	圃場D : <0.0025/<0.005
					59	圃場E : 0.0100	圃場E : <0.005/<0.005
					57	圃場F : 0.0088	圃場F : 0.0038/<0.005
					59	圃場G : 0.0075	圃場G : <0.0025/<0.005
					60	圃場H : 0.0075	圃場H : <0.0025/<0.005
					59	圃場I : 0.0254	圃場I : 0.0130/0.0125
					58	圃場J : 0.0263	圃場J : 0.0185/0.0078
					58	圃場K : 0.0218	圃場K : 0.0100/0.0118
					61	圃場L : 0.0332	圃場L : 0.0125/0.0207

注1) 総量分析法を用いて代謝物B及び代謝物Kの合計濃度 (ビスクロピロンに換算した値) を示した。

最大残留量算出のため、定量限界未満の場合は定量限界値を残留濃度とし、検出限界未満の場合は定量限界値の1/2を残留濃度として合算した。

注2) 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。

未成熟とうもろこしについては、代謝物Bとして分析した残留濃度はビスクロピロンに換算した濃度、代謝物Kとして分析した残留濃度は代謝物Aに換算した濃度を示し、検出限界未満の場合は定量限界である0.01 mg/kgの半分の<0.005 mg/kgとし、定量限界未満の場合は<0.01 mg/kgとした。

小麦及び大麦については、代謝物Bとして分析した残留濃度及び代謝物Kとして分析した残留濃度はいずれもビスクロピロンに換算した濃度を示し、検出限界未満の場合は定量限界である0.005 mg/kgの半分の<0.0025 mg/kgとし、定量限界未満の場合は<0.005 mg/kgとした。

注3) (#)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試験が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。

注4) 圃場Gの代謝物K (代謝物A換算) 及び圃場Mの代謝物B (ビスクロピロン換算) の値は、測定した2検体が定量限界未満及び検出限界未満であったため、0.01 ppmと0.005 ppmの平均をとり0.0075 ppmとした。

注5) 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	
小麦	0.04		IT		0.04 米国	【0.0050～0.0309(n=20)(米国)】
大麦	0.07		IT		0.07 米国	【0.0075～0.0506(n=12)(米国)】
とうもろこし	0.03	0.03			0.03 米国	【0.0102～0.0184 (n=12)(米国)】

「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。

ビシクロピロン推定摂取量 (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
小麦	0.04	2.4	1.8	2.8	2.0
大麦	0.07	0.4	0.3	0.6	0.3
とうもろこし	0.03	0.1	0.2	0.2	0.1
計		2.9	2.2	3.6	2.4
ADI比 (%)		18.8	48.5	21.7	15.5

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

ビシクロピロンの推定摂取量（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 (%)
小麦	小麦	0.04	○ 0.0108	0.0	0
大麦	大麦	0.07	○ 0.0187	0.0	0
	麦茶	0.07	○ 0.0187	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.03	○ 0.0184	0.2	0

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）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

ビスクロピロンの推定摂取量（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 (%)
小麦	小麦	0.04	○ 0.0108	0.0	0
大麦	大麦	0.07	○ 0.0187	0.0	0
	麦茶	0.07	○ 0.0187	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.03	○ 0.0184	0.4	0

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）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

(参考)

これまでの経緯

平成26年12月19日	インポートトレランス申請（とうもろこし）
平成27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
平成27年11月10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28年5月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年5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29年2月23日	残留農薬基準告示
平成28年12月26日	インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
平成29年7月21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9月26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2月6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成30年2月7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)

ビスクロピロン

食品名	残留基準値 ppm	今回基準値を設定するビスクロピロンとは、ビスクロピロン、代謝物B【2-(2-メトキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ニコチン酸】(加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を含む)をビスクロピロンに換算したもの及び代謝物K【2-(2-ヒドロキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ニコチン酸】(加水分解により代謝物Kに変換される代謝物を含む)をビスクロピロンに換算したものの和をいう。
小麦	0.04	
大麦	0.07	
とうもろこし	0.03	