

平成24年7月12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24年5月22日付け厚生労働省発食安0522第4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新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼及び魚介類への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

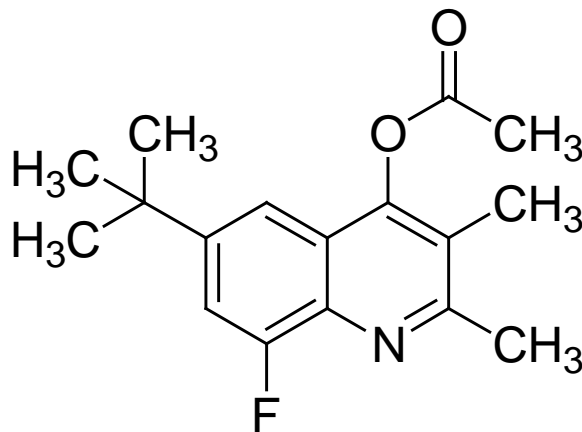
キノリノール骨格を有する殺菌剤である。ミトコンドリア電子伝達系を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

(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	$C_{17}H_{20}FN_2O_2$
分子量	289.34
水溶解度	20.2 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 4.02$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

## 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。

国内での使用方法

### (1) 2.0%テブフロキン粉剤

作物名	適用 病虫害名	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	3~4kg/10a	収穫 14 日前 まで	2 回 以内	散布	2 回以内
	変色米 (アルナリア菌)	4kg/10a				

### (2) 20.0%テブフロキン水和剤

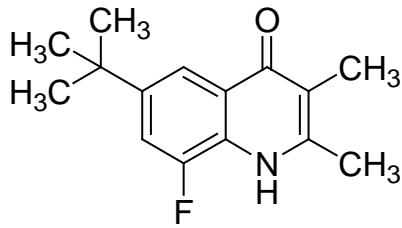
作物名	適用 病虫害名	希釈倍数	使用量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用方法	テブフロキンを 含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病	1000 倍	—	収穫 14 日前 まで	2 回 以内	散布	2 回以内

## 3. 作物残留試験

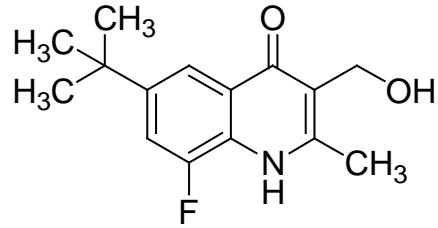
### (1) 分析の概要

#### ①分析対象の化合物

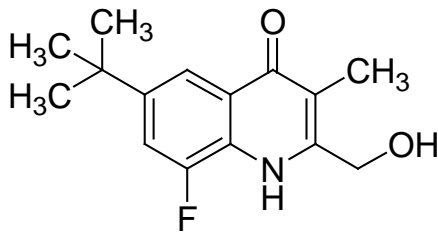
- ・テブフロキン
- ・6-*tert*-ブチル-8-フルオロ-2,3-ジメチル-4(1*H*)-キノリノン (以下、代謝物 M1 という。)
- ・6-*tert*-ブチル-8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4(1*H*)-キノリノン (以下、代謝物 M2 という。)
- ・6-*tert*-ブチル-8-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-4(1*H*)-キノリノン (以下、代謝物 M3 という。)
- ・8-フルオロ-6-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2,3-ジメチル-4(1*H*)-キノリノン (以下、代謝物 M4 という。)
- ・8-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



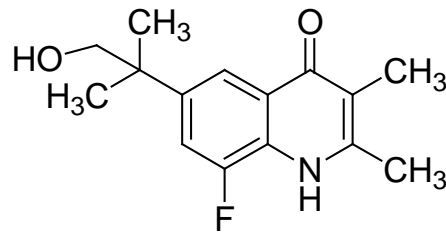
【代謝物 M1】



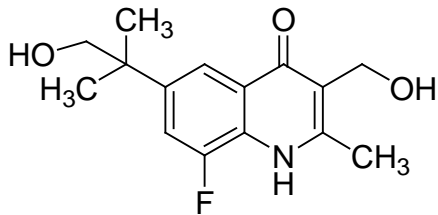
【代謝物 M2】



【代謝物 M3】



【代謝物 M4】



【代謝物 M8】

## ②分析法の概要

テブフロキン（親化合物）：

試料からアセトンで抽出後、 $C_{18}$  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。

代謝物及び抱合体：

試料からアセトンで抽出後、 $C_{18}$  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 とし、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）カラムで精製する。LC-MS/MS で定量する。

定量限界      テブフロキン：0.01ppm  
                          代謝物 M1：0.012ppm  
                          代謝物 M2：0.011ppm  
                          代謝物 M3：0.011ppm

代謝物 M4 : 0.011ppm

代謝物 M8 : 0.011ppm

## (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<sup>注1)</sup>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

本剤が水田においてのみ使用されることから、テブフロキン及び代謝物 M1 (テブフロキン換算値) の水田 PECtier2<sup>注2)</sup>を算出したところ、0.78ppb となった。

### (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。分析の結果から、テブフロキンの BCFss<sup>注3)</sup>は $\leq 3$ 、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、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壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 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：4.13 mg/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、植物体内運命試験において水稻で 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。

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、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、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量 (理論最大 1 日摂取量(TMDI)) 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)
国民平均	4.6
幼小児 (1~6 歳)	8.1
妊婦	3.4
高齢者 (65 歳以上)	4.6

注) 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 <sup>注1)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【テブフロキン本体/代謝物M1/M2/M3/M4/M8】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
水稲 (玄米)	2	2.0%粉剤	散布 4kg/10 a	2回	14, 21, 28日	圃場A: 0.057	圃場A:<0.01/0.047/0.022/<0.011/<0.011/<0.011
					14, 21, 27日	圃場B: 0.104	圃場B:<0.01/0.094/0.055/0.011/<0.011/0.016
水稲 (玄米)	2	20.0%水和剤	1000倍希釈、散布 150L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A: 0.07	圃場A:<0.01/0.06/0.02/<0.02/<0.02/<0.02
					14, 21, 27日	圃場B: 0.115	圃場B:<0.01/0.105/0.077/0.022/0.011/0.021

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。

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		申			0.07,0.115(\$)
魚介類	0.09		申			推:0.081

(\$)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。  
「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。  
「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。



(別紙3)

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	92.6	48.9	69.9	94.4
魚介類	0.09	8.5	3.9	8.5	8.5
計		101.0	52.7	78.3	102.9
ADI比 (%)		4.6	8.1	3.4	4.6

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	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	5月	22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年	5月	31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24年	6月	22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・食品担当主任研究員
○大野	泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
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
斉藤	貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤	清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
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	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野	育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田	りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
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	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鱒淵	英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)