

平成24年6月25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項の規定に基づくピキサフェンに係る食品規格（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。

ビキサフェン

(別添)

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：ビキサフェン [Bixafen (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

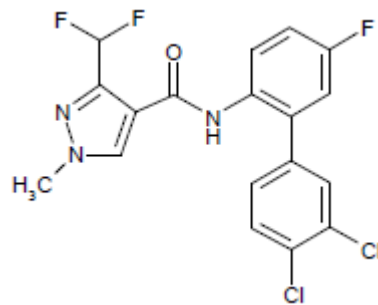
カルボキシアミド系殺菌剤である。ミトコンドリア内電子伝達複合体Ⅱのコハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名：

N-(3',4'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

N-(3',4'-dichloro-5-fluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-3-(difluoromethyl)-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{18}H_{12}Cl_2F_3N_3O$
分子量	414.2
水溶解度	0.49 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow=3.3$ (20°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、小麦等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。

海外での使用方法(EU)

12.5%ビキサフェン乳剤

作物名	適用病害名	使用量		使用時期	使用回数	使用方法
		製品	水量			
小麦 ライ麦 ライ小麦	茎葉病害*	1 L/ha	100~400 L/ha	分けつ期~ 開花期	2回	茎葉散布
大麦 えん麦						

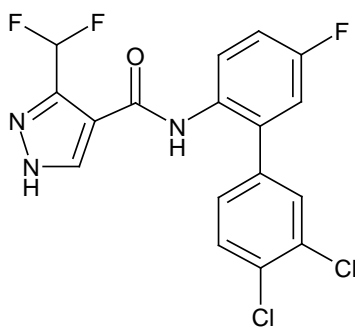
* 眼紋病、葉枯病、赤さび病等

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ビキサフェン
- ・*N*-(3',4'-ジクロロ-5-フルオロビフェニル-2-イル)-3-(ジフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド (以下、代謝物 M21 という。)



【代謝物 M21】

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、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：ビキサフェン 0.01 ppm

代謝物 M21 0.01 ppm

(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. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ビキサフェン
- ・代謝物 M21

② 分析法の概要

【筋肉、肝臓、腎臓及び乳】

試料からアセトニトリル・水(4:1)混液で抽出し、C18 カラムで精製した後、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。

【脂肪】

試料からアセトニトリル飽和・n-ヘキサンで抽出し、アセトニトリル/ヘキサン分配により脂肪を分離精製した後、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。

定量限界：ビキサフェン 0.01 ppm

代謝物 M21 0.01 ppm

(1) 動物飼養試験（家畜残留試験）

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、ビキサフェンが 4、12 及び 40 ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるビキサフェン及び代謝物 M21 含量を測定した。脂肪については、採取した 3 種類の脂肪を個別に分析した。

また、乳については、投与開始前日、投与日(0 日)及び投与開始後 1、2、4、8、10±1、13±1、17±1、20±1、24±1 及び 28 日目の各日夕及び翌日朝に搾乳したものを測定した。結果については表 1 を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

	4 ppm 投与群	12 ppm 投与群	40 ppm 投与群
筋肉	0.05	0.16	0.82
脂肪(腎周囲)	0.18	0.43	1.4
脂肪(腸間膜)	0.16	0.40	1.4
脂肪(皮下)	0.10	0.15	0.80
肝臓	0.57	1.4	5.0
腎臓	0.14	0.35	1.2
乳(平均)	0.027	0.058	0.19

② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、ビキサフェンが 1.5、4.5 及び 15 ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪付き皮膚及び肝臓に含まれるビキサフェン及び代謝物 M21 含量を測定した。

また、鶏卵については、投与開始前、投与開始日(0日)及び投与開始後 1、2、5、7、9、12、14、16、21、23、26 及び 28 日目に採卵を行った。結果については表 2 を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の最大残留量 (ppm)

	1.5 ppm 投与群	4.5 ppm 投与群	15 ppm 投与群
筋肉	<0.02	<0.02	<0.02
脂肪付き皮膚	<0.02	0.06	0.08
肝臓	<0.02	0.03	0.04
卵	<0.02	0.06	0.17

上記の結果に関連して、EUでは乳牛及び家禽におけるMTDBはそれぞれ 4.10 ppm 及び 1.33 ppm と評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden : MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に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量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考 : Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(2) 推定残留量

乳牛及び鶏について、MTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果については、ビキサフェンと代謝物 M21 の合計値で表した。表 3-1 及び 3-2 を参照。

表 3-1 畜産物中の推定残留量 ; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.05	0.18	0.58	0.14	0.027

表 3-2 畜産物中の推定残留量 ; 産卵鶏 (ppm)

	筋肉	脂肪付き皮膚	肝臓	卵
産卵鶏	0.018	0.018	0.018	0.018

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ビキサフェ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 : 1.98 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種)	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：100

ADI : 0.019 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、EUにおいて小麦、畜産物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

農産物にあつてはビキサフェンとし、畜産物にあつてはビキサフェン及び代謝物 M21 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、農産物中の暴露評価対象物質としてビキサフェン（親化合物のみ）を設定し、畜産物中の暴露評価対象物質としてビキサフェン（親化合物）及び代謝物 M21 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ビキサフェ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	12.9
幼小児（1～6歳）	26.3
妊婦	12.9
高齢者（65歳以上）	12.4

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。

ビキサフェン海外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 ^{注1)} (ppm) 【ビキサフェン/代謝物M21】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (玄麦)	20	125 g/L乳剤	0.125 kg ai/ha 2回散布 (計 0.25 kg ai/ha)	2回	34日	圃場A : 0.01/<0.01
					37日	圃場B : <0.01/<0.01
					35, 47日	圃場C : <0.01/<0.01 (2回、35日)
					34, 38日	圃場D : 0.03/<0.01 (2回、34日)
					35日	圃場E : 0.01/<0.01
					44日	圃場F : <0.01/<0.01
					73日	圃場G : <0.01/<0.01
					56日	圃場H : <0.01/<0.01
					69日	圃場I : <0.01/<0.01
					35, 56日	圃場J : 0.03/0.01 (2回、35日)
					35, 43日	圃場K : <0.01/<0.01 (2回、35日)
					35, 52日	圃場L : 0.01/<0.01 (2回、35日)
					35日	圃場M : <0.01/<0.01
					35, 47日	圃場N : 0.03/<0.01 (2回、35日)
					35日	圃場O : <0.01/<0.01
					45日	圃場P : <0.01/<0.01
					44日	圃場Q : 0.02/<0.01
					44日	圃場R : <0.01/<0.01
					54日	圃場S : 0.02/<0.01
					53日	圃場T : <0.01/<0.01
大麦 (玄麦)	20	125 g/L乳剤	0.125 kg ai/ha 2回散布 (計 0.25 kg ai/ha)	2回	34日	圃場A : 0.04/<0.01
					49日	圃場B : 0.08/0.02
					36, 45日	圃場C : 0.09/0.02 (2回、36日)
					62日	圃場D : 0.04/<0.01
					35日	圃場E : 0.07/0.01
					58日	圃場F : 0.04/0.01
					60日	圃場G : 0.02/<0.01
					35日	圃場H : 0.10/0.01
					35, 66日	圃場I : 0.05/0.01 (2回、66日)
					34, 51日	圃場J : 0.09/0.01 (2回、51日)
					35日	圃場K : 0.10/0.01
					35, 46日	圃場L : 0.04/<0.01
					35日	圃場M : 0.14/0.02
					35, 48日	圃場N : 0.08/0.02 (2回、35日)
					35, 57日	圃場O : 0.03/<0.01 (2回、57日)
					60日	圃場P : 0.06/0.02
	39, 56日	圃場Q : 0.06/0.02 (2回、39日)				
	35, 40日	圃場R : 0.25/0.04 (2回、40日)				
	50日	圃場S : 0.04/<0.01				
	35日	圃場T : 0.34/0.04				
4	125 g/L乳剤	0.25 kg ai/ha 2回散布 (計 0.25 kg ai/ha)	2回	40日	圃場U : 0.23/0.03 (#) ^{注2)}	
				35日	圃場V : 0.13/0.02 (#)	
				46日	圃場W : 0.20/0.02 (#)	
				43日	圃場X : 0.03/<0.01 (#)	

注1) 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。

注2) (#)これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

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	
小麦	0.05		IT		0.05 EU	【<0.01-0.03(n=20)(EU)】
大麦	0.5		IT		0.5 EU	【0.02-0.34(n=20)(EU)】
ライ麦	0.05		IT		0.05 EU	【EUの小麦参照】
その他の穀類	0.5		IT		0.5 EU	【EUの大麦参照】
牛の筋肉	0.2		IT		0.15 EU	推:0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2		IT		0.15 EU	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.4		IT		0.4 EU	推:0.18
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.4		IT		0.4 EU	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	2		IT		1.5 EU	推:0.58
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2		IT		1.5 EU	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.3		IT		0.3 EU	推:0.14
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3		IT		0.3 EU	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分			IT		0.02 EU	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分			IT		0.02 EU	
乳	0.04		IT		0.04 EU	推:0.027
鶏の筋肉	0.02		IT		0.02 EU	推:0.018
その他の家きんの筋肉	0.02		IT		0.02 EU	【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.02		IT		0.02 EU	推:0.018
その他の家きんの脂肪	0.02		IT		0.02 EU	【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.02		IT		0.02 EU	推:0.018
その他の家きんの肝臓	0.02		IT		0.02 EU	【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.02		IT		0.02 EU	【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの腎臓	0.02		IT		0.02 EU	【鶏の肝臓参照】
鶏の食用部分	0.02		IT		0.02 EU	【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.02		IT		0.02 EU	【鶏の肝臓参照】
鶏の卵	0.02		IT		0.02 EU	推:0.018
その他の家きんの卵	0.02		IT		0.02 EU	【鶏の卵参照】

「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。

ビキサフェン推定摂取量 (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
小麦	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
大麦	0.5	3.0	0.1	0.2	1.8
ライ麦	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の穀類	0.5	0.2	0.1	0.3	0.2
陸棲哺乳類の肉類	2	115.0	65.8	121.0	115.0
陸棲哺乳類の乳類	0.04	5.7	7.9	7.3	5.7
家禽の肉類	0.02	0.4	0.4	0.3	0.4
家禽の卵類	0.02	0.8	0.6	0.8	0.8
計		130.9	78.9	136.0	128.0
ADI比 (%)		12.9	26.3	12.9	12.4

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

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、妊婦については家きんの卵類の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

平成22年	9月	3日	インポートトレランス申請（小麦、大麦、ライ麦、畜産物等）
平成22年	9月	9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

● 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
鰐淵	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)