

※ 食品安全委員会における評価結果(案) パブリックコメント平成18年10月6日まで募集

(案)

農薬評価書

ボスカリド

(第2版)

2006年9月7日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

<審議の経緯>.....	3
第1版関係.....	3
<食品安全委員会委員>.....	3
<食品安全委員会農業専門調査会専門委員>.....	4
要 約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 試験結果概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1)ラットにおける動物体内運命試験(単回投与).....	7
(2)ラットにおける動物体内運命試験(反復投与).....	9
2. 植物体内運命試験.....	9
(1)レタスにおける植物体内運命試験.....	9
(2)ぶどうにおける植物体内運命試験.....	10
(3)いんげんまめにおける植物体内運命試験.....	10
3. 土壌中運命試験.....	10
(1)好氣的土壌中運命試験.....	10
(2)嫌氣的土壌中運命試験.....	11
(3)土壌表層光分解試験.....	11
(4)土壌吸着試験.....	11
4. 水中運命試験.....	11
(1)加水分解試験.....	11
(2)水中光分解試験(緩衝液、自然水).....	12
(3)水中光分解試験(蒸留水、河川水).....	12
(4)水中光分解試験(自然条件下).....	12
5. 土壌残留試験.....	12
6. 作物残留試験.....	13
7. 一般薬理試験.....	14
8. 急性毒性試験.....	15
(1)急性毒性試験(経口/経皮/吸入:ラット・マウス).....	15
(2)急性神経毒性試験(ラット).....	15
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性.....	16

10. 亜急性毒性試験	16
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	16
(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)	16
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	17
(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	17
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	17
(1)12ヶ月間慢性毒性試験(イヌ)	17
(2)24ヶ月間慢性毒性試験(ラット)	17
(3)24ヶ月間発がん性試験(ラット)	18
(4)18ヶ月間発がん性試験(マウス)	19
12. 生殖発生毒性試験	19
(1)2世代繁殖試験(ラット)	19
(2)発生毒性試験(ラット)	20
(3)発生毒性試験(ウサギ)	20
13. 遺伝毒性試験	21
14. その他の毒性試験	21
(1)ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験	21
(2)ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験	22
(3)ラットを用いた免疫毒性試験	22
<別紙1:代謝物/分解物略称>	26
<別紙2:検査値等略称>	27
<別紙3:作物残留試験成績>	28
<参照>	30

<審議の経緯>

第1版関係

- 2002年8月01日 農薬登録申請
2003年11月17日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請、接受(参照1~52)
2003年11月27日 食品安全委員会第21回会合(要請事項説明)(参照53)
2003年12月24日 農薬専門調査会第4回会合(参照54)
2004年3月22日 追加資料受理(参照55)
2004年4月07日 農薬専門調査会第9回会合(参照56)
2004年4月15日 食品安全委員会第41回会合(報告)
2004年4月15日より2004年5月12日 国民からの意見聴取
2004年5月19日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2004年5月20日 食品健康影響評価の結果の通知について(参照57)
2004年12月16日 残留農薬基準告示(参照58)

第2版関係

- 2005年1月25日 農薬登録申請(適用拡大:ピーマン、ミニトマト、温州みかん、夏みかん、小粒かんきつ等)
2005年8月23日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(参照59~62)
2005年8月26日 同接受
2005年9月1日 食品安全委員会第109回会合(要請事項説明)(参照63)
2005年11月29日 残留農薬基準告示(参照64)
2005年12月14日 農薬専門調査会第39回会合(参照65)
2006年7月18日 厚生労働大臣より残留基準設定(暫定基準)に係る食品健康影響評価について追加要請(参照66)
2006年7月20日 食品安全委員会第153回会合(要請事項説明)(参照67)
2006年8月28日 農薬専門調査会幹事会第2回会合(参照68)
2006年9月7日 食品安全委員会第158回会合(報告)

<食品安全委員会委員>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭(委員長)
寺尾允男(委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年7月1日から)

寺田雅昭(委員長)
見上 彪(委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博
小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治 (2005年10月~)
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

(2006年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池明紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三
佐々木有
高木篤也

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男
根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

アニリド系化合物の殺菌剤である「ボスカリド」(IUPAC: 2-クロロ-N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)ニコチンアミド) について、各種試験成績を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (レタス、ぶどう、いんげんまめ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット、マウス)、亜急性毒性 (マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性 (ラット、イヌ)、発がん性 (マウス、ラット)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、催奇形性、遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、有意差がないもののラットの甲状腺で腫瘍が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた慢性毒性試験の 4.4mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.044mg/kg 体重/日を ADI として設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ボスカリド

英名：boscalid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ-N(4'-クロロビフェニル-2-イル)ニコチンアミド

英名：2-chloro-N(4'-chlorobiphenyl-2-yl)nicotinamide

CAS (No.188425-85-6)

和名：2-クロロ-N(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-ピリジンカルボキシアミド

英名：2-chloro-N(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-3-pyridinecarboxamide

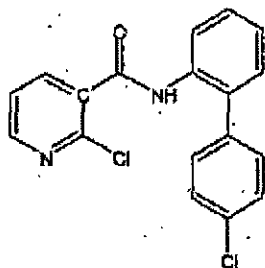
4. 分子式

$C_{18}H_{12}Cl_2N_2O$

5. 分子量

343.21

6. 構造式



7. 開発の経緯

ボスカリドはアニリド系化合物の殺菌剤であり、1992年、ドイツのBASF社により発見された。ミトコンドリア内膜のコハク酸脱水素酵素系複合体の電子伝達を阻害することで灰色かび病、菌核病に効果がある。

我が国では2005年1月になす、きゅうり、りんご及びびなし等を対象に初めて登録されている(参照1~51)。諸外国では米国、カナダ、韓国、ドイツ、英国で登録されている。

また、2005年1月25日にBASFアグロ株式会社(以下「申請者」とする。)より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請がなされ、参照59~61の資料が提出されている。

II. 試験結果概要

ボスカリドのビフェニル環を ^{14}C で均一に標識したもの (Bip- ^{14}C -ボスカリド) 及びピリジン環 3-位を ^{14}C で標識したもの (Pyr- ^{14}C -ボスカリド) を用いて各種試験を行った。放射能濃度及び代謝物濃度はとくに断りがない場合ボスカリドに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

(1) ラットにおける動物体内運命試験 (単回投与)

Bip- ^{14}C -ボスカリドを 50mg/kg 体重 (Bip- ^{14}C -ボスカリド低用量) 又は 500mg/kg 体重 (Bip- ^{14}C -ボスカリド高用量) の用量で、Pyr- ^{14}C -ボスカリドを 500mg/kg 体重 (Pyr- ^{14}C -ボスカリド高用量) の用量でそれぞれ単回経口投与し、ボスカリドの Wistar ラットを用いた動物体内運命試験を実施した。

投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率は、Bip- ^{14}C -ボスカリド低用量投与群ではそれぞれ投与量の 15.7~16.4%TAR 及び 79.3~84.9%TAR で、また、Bip- ^{14}C -ボスカリド及び Pyr- ^{14}C -ボスカリド高用量投与群ではそれぞれ 2.73~5.21%TAR 及び 89.6~97.4%TAR であった。48 時間後までの胆汁中排泄は Bip- ^{14}C -ボスカリド低用量投与群で 39.3~39.9%TAR、Bip- ^{14}C -ボスカリド高用量投与群で 10.7~11.9%TAR であった (表 1)。呼気中排泄は認められなかった。

表 1 単回経口投与後の尿、糞、及び胆汁中排泄率

	Bip- ^{14}C -ボスカリド		Pyr- ^{14}C -ボスカリド
	低用量投与群	高用量投与群	高用量投与群
尿中排泄率	15.7~16.4	2.73~2.88	3.80~5.21
糞中排泄率	79.3~84.9	90.7~97.4	89.6~92.2
胆汁中排泄率	39.3~39.9	10.7~11.9	-

*尿、糞中排泄率については、投与 168 時間後まで、胆汁中排泄率については投与 48 時間後まで

Bip- ^{14}C -ボスカリド投与での血漿中放射能濃度は投与 8 時間後に最大となり、Bip- ^{14}C -ボスカリド低用量投与群では 1.54~1.58 $\mu\text{g/g}$ 、Bip- ^{14}C -ボスカリド高用量投与群では 3.77~4.46 $\mu\text{g/g}$ であり、半減期は Bip- ^{14}C -ボスカリド低用量投与群では 30.1~41.7 時間、Bip- ^{14}C -ボスカリド高用量投与群では 20.2~27.4 時間であった (表 2)。

表 2 単回経口投与後の血漿中放射能濃度及び半減期

	Bip- ^{14}C -ボスカリド	
	低用量投与群	高用量投与群
血漿中放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)	1.54~1.58	3.77~4.46
半減期 (時間)	30.1~41.7	20.2~27.4

*血漿中放射能濃度は投与 8 時間後

投与 168 時間後の組織分布は、Bip-¹⁴C-ボスカリド低用量投与群では甲状腺及び肝において高く、0.20~0.23 μ g/g 及び 0.10~0.13 μ g/g、Bip-¹⁴C-ボスカリド及び Pyr-¹⁴C-ボスカリド高用量投与群では甲状腺、骨髄、肝、腎及び副腎において高く、それぞれ 1.21~3.03 μ g/g、0.66~2.09 μ g/g、0.30~0.90 μ g/g、0.27~0.50 μ g/g 及び 0.20~0.37 μ g/g であった (表 3)。

表 3 単回経口投与 168 時間後の組織分布 (μ g/g)

	Bip- ¹⁴ C-ボスカリド		Pyr- ¹⁴ C-ボスカリド
	低用量投与群	高用量投与群	高用量投与群
甲状腺	0.20~0.23	1.21~3.03	1.48~1.65
肝	0.10~0.13	0.30~0.45	0.47~0.90
骨髄	0.06	0.92~2.09	0.66~0.83
腎	0.06~0.07	0.27~0.36	0.41~0.50
副腎	0.03	0.20~0.37	0.28

単回投与 48 時間後までの尿中ではボスカリドが 0.16%TAR 以下検出され、主要代謝物は F01 (フェニル環 4 位の水酸化体)、F02 (グルクロン酸抱合体)、F20 (S-メチル化合物) 及び F48 (S-グルクロン酸抱合体) でありそれぞれ、Bip-¹⁴C-ボスカリド低用量投与群で 9.58~15.8%TAR、2.95~4.33%TAR、0.46~0.57%TAR 及び 1.10~2.28%TAR が、また、Bip-¹⁴C-ボスカリド及び Pyr-¹⁴C-ボスカリド高用量投与群では、それぞれ 0.94~2.93%TAR、0.08~2.41%TAR、0.05~0.26%TAR 及び 0.03~0.26%TAR が検出された。糞中ではボスカリドが Bip-¹⁴C-ボスカリド低用量投与群で投与量の 30.5~41.0%TAR、Bip-¹⁴C-ボスカリド及び Pyr-¹⁴C-ボスカリド高用量投与群で 68.3~80.4%TAR 検出され、主要代謝物は F01、F06 (SH 化合物)、F20 (S-メチル化合物) 及び F48 であり、Bip-¹⁴C-ボスカリド低用量投与群で 19.0~21.8%TAR、4.88~7.57%TAR、3.79~6.21%TAR 及び 2.84%TAR 以下が、また、Bip-¹⁴C-ボスカリド及び Pyr-¹⁴C-ボスカリド高用量投与群では、F01 が 4.10~5.5%TAR、F06 が 3.00~7.59%TAR、F048 が 0.42~0.63%TAR 以下で検出され、F20 は検出されなかった。胆汁中ではボスカリドは検出されず、主要代謝物は F02 及び F05 (システイン抱合体) であり、Bip-¹⁴C-ボスカリド低用量投与群で投与量のそれぞれ 19.3%TAR 及び 14.2%TAR が、また、Bip-¹⁴C-ボスカリド高用量投与群では、それぞれ 4.78%TAR 及び 3.59%TAR が検出された (表 4)。

表 4 単回経口投与 48 時間後の尿、糞及び胆汁中における主要代謝物 (投与量%)

		Bip- ¹⁴ C-ボスカリド		Pyr- ¹⁴ C-ボスカリド
		低用量投与群	高用量投与群	高用量投与群
尿中	ボスカリド	N.D.~0.06	0.04~0.16	0.02~0.07
	F01	9.58~15.8	1.04~1.52	0.94~2.93
	F02	2.95~4.33	0.69~2.41	0.08~1.64

	F20	0.46~0.57	0.05~0.10	0.06~0.26
	F48	1.10~2.28	0.03~0.18	0.04~0.26
糞中	ボスカリド	30.5~41.0	68.3~80.4	70.2~72.9
	F01	19.0~21.8	4.10~5.50	4.35~4.84
	F06	4.88~7.57	3.00~7.00	3.81~7.59
	F20	3.79~6.21	N.D.	N.D.
	F48	N.D.~2.84	0.42~0.63	N.D.
胆汁中	ボスカリド	N.D.	N.D.	N.D.
	F02	19.3	4.78	N.D.
	F05	14.2	3.59	N.D.

投与8時間後までの肝及び腎中ではボスカリドは投与量の0.01~0.03%TARで検出された。主要代謝物は肝でF02、F43（グルタチオン抱合体）及びF46（グルタチオン抱合体）であり、それぞれ0.20~0.38%TAR、0.14~0.26%TAR及び0.03~0.24%TARが検出された。腎ではいずれの代謝物も投与量の0.06%TAR以下であった。

ボスカリドのラットにおける主要代謝経路は、ビフェニル環の水酸化（F1）及びグルタチオン抱合（F46）、あるいはピリジン環クロル基とグルタチオンのチオール基との置換（F43）であると考えられた。（参照2~3）

（2）ラットにおける動物体内運命試験（反復投与）

非標識体のボスカリドを500mg/kg体重/日の用量で1日1回、14日又は28日強制経口投与後、Bip-¹⁴C-ボスカリドを同用量で単回経口投与し、ボスカリドのWistarラットを用いた動物体内運命試験を実施した。

投与後48時間では、尿中に8.61~14.8%TAR、糞中に67.7~75.7%TAR排泄された。尿中からは主要代謝物としてF01が0.77~2.89%TAR、F02が4.29~10.8%TAR、糞中からはボスカリドが29.4~38.0%TAR、主要代謝物としてF01が12.9~24.5%TAR検出された。

反復投与による代謝は単回投与と比較して顕著な差は認められなかった。（参照4）

2. 植物体内運命試験

（1）レタスにおける植物体内運命試験

Bip-¹⁴C-ボスカリド及びPyr-¹⁴C-ボスカリドを用いて散布液を調製し、ポット栽培のレタス（品種：Nadine）に1回あたり700g ai/haで、1回目の散布は移植8日後に、その後14日間隔で2回の計3回散布後、最終散布18日後に検体として茎葉部を採取し、ボスカリドのレタスにおける植物体内運命試験を行った。

総残留放射能は17.5~17.6 mg/kgであり、抽出された放射性物質はほぼ全てボスカリドであった。

ボスカリドはレタスにおいてほとんど代謝を受けないと考えられた。（参照5）

(2) ぶどうにおける植物体内運命試験

Bip-¹⁴C-ボスカリド及びPyr-¹⁴C-ボスカリドを用いて散布液を調製し、ぶどう（品種：Mueller-Thurgau）に1回あたり800g ai/haで3回散布後、最終処理45日後に検体として果房及び茎葉部を採取し、ボスカリドのぶどうにおける植物体内運命試験を行った。

果実、果柄及び葉部のTRRは1.18~2.07 mg/kg、12.4~19.6 mg/kg 及び43.7~63.4 mg/kg であり、このうち、ボスカリドは果実、果柄及び葉部で92.2~92.7%TRR、96.4~97.6%TRR 及び95.6~96.1%TRR 検出された。

ボスカリドはぶどうにおいてほとんど代謝を受けないと考えられた。（参照6）

(3) いんげんまめにおける植物体内運命試験

Bip-¹⁴C-ボスカリド及びPyr-¹⁴C-ボスカリドを用いて散布液を調製し、1回あたり500 g ai/haでいんげんまめ（品種：Hild's Maxi）の開花始期に1回散布し、その後8~10日間隔で2回散布後、最終散布14~15日後（未成熟期）、51~53日後（成熟期）に検体として子実、莢及び茎葉部を採取し、ボスカリドのいんげんまめにおける植物体内運命試験を行った。

未成熟期の子実、莢及び茎葉部のTRRは0.067~0.198 mg/kg、0.108~0.903 mg/kg 及び17.0~66.2 mg/kg、成熟期では0.126~0.205 mg/kg、1.37~6.12 mg/kg 及び93.8~127 mg/kg であった。このうち、ボスカリドは未成熟期の子実、莢及び茎葉部で64.9~87.5%TRR、87.0~96.7%TRR 及び98.4~98.6%TRR、成熟期で36.9~72.0%TRR、79.7~94.5%TRR 及び93.6~95.1%TRR 検出された。同定された代謝物は、Pyr-¹⁴C-ボスカリド処理群で代謝物F47（クロロニコチン酸）が未成熟期の子実及び莢で9.97%TRR 及び2.15%TRR、成熟期の子実及び莢で1.72%TRR 及び1.11%TRR、Bip-¹⁴C-ボスカリド処理群で代謝物F62（クロロフェニルアミノベンゼン）が成熟期の茎葉部で0.50%TRR 検出された。

ボスカリドはいんげんまめにおいてあまり代謝を受けず、代謝を受ける場合の主要代謝経路は、ビフェニル環部分とピリジン環部分のアミド結合の開裂であると考えられた。また、想定代謝物からビフェニル環またはピリジン環の水酸化とそれに続く抱合化が起こると考えられた。（参照7）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

Bip-¹⁴C-ボスカリド及びPyr-¹⁴C-ボスカリドをそれぞれ0.993 mg/kg、1.022 mg/kgの用量で砂質壤土に添加後、20°Cの暗所で364日間インキュベーションし、ボスカリドの好氣的土壌中運命試験を行った。

Bip-¹⁴C-ボスカリド処理土壌では、非抽出性放射能は試験開始266日目まで62.7%TARに達し、364日目には60.0%となった。二酸化炭素の発生量は、累積で15.5%TARであった。Pyr-¹⁴C-ボスカリド処理土壌では、非抽出性放射能は364日目に50.1%TARに達し、二酸化炭素は累積で25.4%であった。

抽出性残留放射能（ERR）は経時的に減少し、364日後では17.8~18.4%TARであった。このうち、ボスカリドは16.7~17.3%TAR、分解物のうちF49及びF50が0.1~