

<審議の経緯>

清涼飲料水関連

- 1983年 12月16日 初回農薬登録  
2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）（参照1）  
2003年 7月 3日 関係書類の接受  
2003年 7月18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）  
2003年 10月 8日 追加資料受理（参照3）  
（ブプロフェジンを含む要請対象93農薬を特定）  
2004年 10月27日 第1回農薬専門調査会（参照4）  
2004年 1月28日 第6回農薬専門調査会（参照5）  
2004年 1月12日 第22回農薬専門調査会（参照6）

魚介類の残留基準設定関連

- 2005年 11月29日 残留農薬基準告示（参照7）  
2007年 8月 2日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）  
2007年 8月21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（厚生労働省発食安第0821002号）、関係書類の接受（参照8~14、16、17）  
2007年 8月23日 第203回食品安全委員会（要請事項説明）（参照18）  
2007年 9月10日 第7回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照19）  
2008年 3月31日 第38回農薬専門調査会幹事会（参照20）  
2008年 4月10日 第233回食品安全委員会（報告）  
2008年 4月10日 より5月9日 国民からの御意見・情報の募集  
2008年 5月14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  
2008年 5月15日 第238回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（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12月20日まで）

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

（2006年12月21日から）

見上 彪（委員長）  
小泉直子（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*\*

本間清一

\*: 2007年2月1日から    \*\*: 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

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

\*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
白井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
白井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	
三枝順三	布柴達男	

\*: 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

## 要 約

チアジアジン環を有する殺虫剤である「ブプロフェジン」(CAS No. 69327-76-0) について、各種評価書等(農薬抄録、JMPR Monograph、米国 EPA Federal Register、豪州 NRA 評価書等)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(イネ、トマト、レタス及びワタ等)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ブプロフェジン投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.90 mg/kg/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ブプロフェジン

英名：buprofezin (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-*tert*-ブチルイミノ-3-イソプロピル-5-フェニル-1,3,5-チアジアジナン  
-4-オン

英名：2-*tert*-butylimino-3-isopropyl-5-phenyl-1,3,5-thiadiazinan  
-4-one

#### CAS (No. 69327-76-0)

和名：2-[(1,1-ジメチルエチル)イミノ]テトラヒドロ-3-(1-メチルエチル)-5  
-フェニル-4*H*-1,3,5-チアジアジン-4-オン

英名：2-[(1,1-dimethylethyl)iminol]tetrahydro-3-(1-methylethyl)-5  
-phenyl-4*H*-1,3,5-thiadiazin-4-one

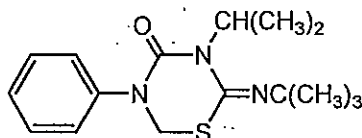
### 4. 分子式

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS

### 5. 分子量

305.44

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ブプロフェジンは、1977年に日本農薬株式会社により開発されたチアジアジン環を有する殺虫剤である。作用機構は脱皮異常による殺幼虫作用及び産下卵の不孵化である。我が国では1983年に初回農薬登録がなされて以来、イネ、野菜、果樹、茶等を対象に登録されている。海外でも使用されており、2007年6月現在、世界88カ国で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。また、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2007 年)、JMPR Monograph (1991 年)、米国 EPA Federal Register (2001~2006 年) 及び豪州 NRA 評価書 (2001 年) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 8~14)

各種運命試験[II. 1~4]は、ブプロフェジンのフェニル環炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの ( $^{14}\text{C}$ -ブプロフェジン) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ブプロフェジンに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 血中濃度推移

SD ラット (一群雄 3~4 匹) に、 $^{14}\text{C}$ -ブプロフェジンを 10 mg/kg 体重 (低用量) または 100 mg/kg 体重 (高用量) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

ブプロフェジンは投与後速やかに吸収され、低用量及び高用量投与群ともに、血中濃度は投与 9 時間後に最高値に達し、以降は投与 24 時間後までは急速に、その後は緩やかに減衰する二相性の減衰が認められた。(参照 8)

表 1 血中放射能濃度推移

パラメーター	低用量	高用量
$T_{\max}$ (時間)	9	9
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	1.16	13.8
$T_{1/2}$ (時間) (分布相: 投与後 9~24 時間)	13	13
$T_{1/2}$ (時間) (消失相: 投与後 24~96 時間)	60	60

#### (2) 排泄

SD ラット (一群雄 2~3 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ブプロフェジンを低用量または高用量で単回経口投与、SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ブプロフェジンを低用量または高用量で単回経口投与、SD ラット (雄 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -ブプロフェジンを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、経口投与されたブプロフェジンは速やかに糞中及び尿中に排泄され、投与後 96 時間で総投与放射能 (TAR) の 96% が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、排泄パターンに雌雄差はみられなかった。(参照 8)

表 2 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料	投与後 96 時間		投与後 168 時間 (呼気のみ投与後 48 時間)				投与後 72 時間
	低用量	高用量	低用量		高用量		高用量
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
尿	21.9	25.2	20.9	13.4	21.7	14.6	12.9
糞	74.0	70.5	72.8	79.2	72.8	85.1	79.0
呼気	0.21	0.21	0.40	0.08	0.18	0.10	

### (3) 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄 2 匹) に、<sup>14</sup>C-ブプロフェジンを低用量で単回経口投与、同様に胆管カニューレを挿入した SD ラット (雌雄各 3 匹) に、<sup>14</sup>C-ブプロフェジンを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

雄の SD ラットを用いた試験では、投与後 24 時間の胆汁中排泄は 31.7~38.4%TAR であった。雌雄の SD ラットを用いた試験では、投与後 24 時間の胆汁中排泄は雄で 29.8%TAR、雌で 38.2%TAR であり、尿中排泄は雄で 5.5%TAR、雌で 2.6%TAR、糞中排泄は雄で 34.0%TAR、雌で 19.0%TAR であった。(参照 8)

### (4) 体内分布

SD ラット (一群雄 4 匹) に <sup>14</sup>C-ブプロフェジンを低用量または高用量で単回経口投与、SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に <sup>14</sup>C-ブプロフェジンを低用量または高用量で単回経口投与、SD ラット (雄 5 匹) に <sup>14</sup>C-ブプロフェジンを高用量単回経口投与して、臓器・組織中放射能濃度が測定された。また、SD ラット (雄 5 匹) に <sup>14</sup>C-ブプロフェジンを低用量単回経口投与して、全身オートラジオグラフィ (ARG) による分析が行われた。

雄の SD ラットを用いた試験では、投与量にかかわらず、いずれの臓器・組織中の放射能濃度も投与 5~9 時間後に最高値に達した。低用量投与群では肝臓 (11.2 µg/g) で最も濃度が高く、次いで脂肪、副腎、腎臓で高かった。高用量投与群では、脂肪 (115 µg/g) 及び肝臓 (85.5 µg/g) で高濃度であった。投与 96 時間後にはいずれの臓器及び組織においても放射能は大きく減衰した。各臓器・組織における減衰には、血液中と同様に二相性が認められた。

ARG 分析では、投与 5 時間後に全身の放射能は最大値を示し、胃及び腸管に最も高い放射能がみられ、次いで肝臓、脂肪、肺、血液で高かった。その後体内放射能は著しく減衰し、投与 96 時間後に体内に残存した放射能は 4%TAR 以下であった。

雌雄の SD ラットを用いた試験における投与 168 時間後の臓器・組織中残留放射能濃度は、雌雄ともに肝臓、甲状腺及び血球で比較的高かった。これらの臓器・組織中に分布した放射能濃度は低用量投与群で 0.14~0.36 µg/g、高用量投与群で



1.83~2.34  $\mu\text{g/g}$  であったが、最高値を示した肝臓においても残留放射能は 0.2%TAR 以下であった。

雄の SD ラットに高用量を投与した試験における投与 72 時間後の臓器・組織中の総残留放射能は、1.0%TAR 以下であった。最大残留放射能濃度は肝臓 (7.15  $\mu\text{g/g}$ ) に認められ、次いで甲状腺 (1.64  $\mu\text{g/g}$ )、血液 (1.55  $\mu\text{g/g}$ ) で高かった。(参照 8)

## (5) 代謝物同定・定量

前述の排泄試験[1. (2)、(3)]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中の主要成分は親化合物であり、低用量投与群の雄における投与後 24 時間の糞中で 11.6%TAR、高用量投与群の雄における投与後 48 時間の糞中では 45.4%TAR 検出された。代謝物として B (*p*-ヒドロキシ体)、C (ジヒドロキシ体) の硫酸抱合体、D (メトキシヒドロキシ体)、E (スルホキシド体)、G (IPU)、H (*p*-ヒドロキシ IPU)、J (2,4-ジオン体)、R (ウレイドプロピオン酸体) が少量 (7.2%TAR 以下) 認められた。尿中では親化合物は検出されず、代謝物として C の硫酸抱合体、G、H、L (*p*-ヒドロキシ PAA)、R が 5%TAR 未満検出された。胆汁中には C、C のグルクロン酸抱合体及び G が検出された。

胆汁中にはグルクロン酸抱合体が認められ、糞中にはグルクロン酸抱合体が認められなかったことから、胆汁を介して腸管内に排泄された抱合体は腸管内で脱抱合されることが示唆された。

主要代謝経路は、フェニル環の水酸化、*tert*-ブチル基の酸化、チアジアジン環イオウの酸化及びチアジアジン環の開裂であり、多くの高極性代謝物を生成し、これらがさらに抱合を受ける経路と考えられた。(参照 8)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) イネ

6~8 葉期のイネ (品種：金南風) を用いて、水耕栽培及び土耕栽培による植物体内運命試験が実施された。水耕栽培では、 $^{14}\text{C}$ -ブプロフェジンを 1.13 mg/L の用量で水耕液に添加し、処理 16 時間~92 日後にイネ体を採取した。土耕栽培では、 $^{14}\text{C}$ -ブプロフェジンを 400 g ai/ha の用量で田面水に添加し、処理 16 時間~119 日後 (収穫期) にイネ体を採取した。また、水耕栽培では処理 16 時間~92 日後、土耕栽培では処理 16 時間~128 日後に ARG 分析が実施された。

生育初期のイネ体各部における残留放射能分布は表 3 に、土耕栽培のイネ体各部における残留放射能分布は表 4 に示されている。

水耕液及び土壌中の放射能は速やかに吸収され、処理 16 時間後には葉鞘下部に主として分布し、時間の経過と共に葉身へ移行した。イネ体の生長とともに茎葉部全体に放射能が分布し、水耕栽培の処理 92 日後の時点で穂にも放射能の分

布が観察された。土耕栽培においても同様の傾向が観察され、処理 119 日後の玄米中に総残留放射能 (TRR) の 0.13% (0.02 mg/kg) が検出された。

水耕栽培及び土耕栽培ともに酢酸エチル画分に回収される非極性代謝物が経時的に減少し、非抽出画分が増加した。極性代謝物が主体と考えられるメタノール画分は試験期間を通じてほぼ一定の割合であった。土耕栽培における収穫期の穂部では放射能の大部分が非抽出画分に存在したことから、ブプロフェジン及び非極性代謝物の存在は極めて少ないと考えられた。

土耕栽培の葉身及び葉鞘中のブプロフェジンの残存量は、処理 7 日後で 16.4%TRR であったが、処理 119 日後では 0.8%TRR に減衰した。代謝物として B、E、F (ビウレット体) 及び G が同定されたが、生成量は 5%TRR 未満と少なかった。土耕栽培の収穫期における玄米中放射エネルギーが少ないために代謝物分析は実施されなかったが、玄米中の抽出性画分は 0.13%TRR であったことから、ブプロフェジン及び非極性代謝物も僅かであると考えられた。(参照 8)

表 3. 生育初期のイネ体各部における残留放射能分布 (%TRR)

部位	水耕栽培		土耕栽培	
	処理 16 時間後	処理 15 日後	処理 16 時間後	処理 11 日後
葉身	17.4	54.5	13.3	44.9
葉鞘上部	22.0	26.4	20.2	28.7
葉鞘下部	60.6	19.1	66.5	26.4

表 4 土耕栽培のイネ体各部における残留放射能分布 (%TRR)

部位	処理 7 日後		処理 119 日後	
	抽出性放射能	非抽出性放射能	抽出性放射能	非抽出性放射能
葉身	31.0	20.5	13.9	38.3
葉鞘	14.2	34.2	6.6	37.7
玄米	/		0.13 (0.02)	1.52 (0.18)
もみ殻			0.14 (0.25)	0.65 (0.47)
花軸			0.09 (0.07)	0.83 (0.62)
合計	45.2	54.7	20.9	79.0

( )内：放射能濃度 (mg/kg)

## (2) 5 植物種における代謝比較試験

<sup>14</sup>C-ブプロフェジンを 0.3 mg/L の用量で水耕液に添加し、イネ (3~5 葉期；品種：金南風)、タイヌビエ (3 葉期)、トマト (4 葉期；品種：ポンテローザ)、大豆 (2 葉期；品種：グリーンホーム) 及びはくさい (2~3 葉期；品種：愛知) の幼植物を水耕栽培して、代謝比較試験が実施された。試料は処理 0.5、1、2、4 及び 8 日後に茎葉部及び根部を採取し、ARG 及び放射能分析が行われた。

各植物の各部における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

ARG 分析において、はくさいでは処理 1 日後に、他の植物では処理 2 日後に植物体全体に放射能分布が認められた。処理 4 日後の放射能濃度は、はくさいで

最も高かった。いずれの植物種においても代謝は質的に同等であると考えられ、主たる代謝部位は、フェニル環4位の水酸化とチアジアジン環イオウの酸化であった。

主要代謝物として、5種類の植物に代謝物B、E及びFが認められ、イネ及びはくさいではGも微量検出された。また、高極性代謝物には、ブプロフェジンのグルコース抱合体の存在が示唆された。(参照8)

表5 水耕液処理4日後の各植物の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

部位	イネ	タイヌビエ	トマト	大豆	はくさい
茎葉部	0.623	0.633	0.253	0.319	1.20
根部	6.13	5.27	5.51	2.04	16.7

### (3) トマト

<sup>14</sup>C-ブプロフェジンを果実1個当たり42.5 µgの用量で、種々の熟成段階にあるトマト(品種: Marathon)の果実表面に塗布して植物体内運命試験が実施された。試料は処理1時間後、1日、3日及び7日後に果実を採取した。

ARG分析では処理1時間後で放射能の殆どが果実表面に存在した。7日後においても大半が表面に存在したが、一部が果実内部に浸透した。種子内部への浸透はみられなかった。

処理7日後の果実における残留放射能は主として果実表面の洗浄液に分布し、洗浄液で0.19 mg/kg、果実で0.092 mg/kgであった。果実の放射能の大半は果皮にとどまり、果肉内部への移行は極わずかであった。検出された放射能の大部分が親化合物であり、洗浄液で75.3%TRR、果実で14.8%TRR検出された。(参照8)

### (4) レタス

<sup>14</sup>C-ブプロフェジンを1,740 g ai/ha(最大慣行量に相当)の用量で、レタス(品種: Black-seeded Simpson)に12日間隔で2回散布して植物体内運命試験が実施された。試料は最終散布14日後(移植65日後)に採取した。

葉レタス全体の残留放射能濃度は42.6 mg/kgであった。残留放射能の大部分が葉表面に存在(88.6%TRR)し、葉表面から内部への浸透はわずかであった。植物体及び土壌表面からの揮発性成分の放射能量は、処理14日後においても極微量(0.4%TRR)であった。表面洗浄液及び有機溶媒可溶性残留液の大部分が親化合物であり(89.3%TRR)、葉表面に存在したと考えられた。代謝物としてG、J及びQ(アロファネート体)が同定され、高極性未同定代謝物も検出されたが、いずれも1%TRR未満であった。(参照8)