

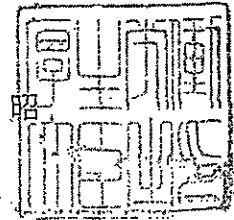
厚生労働省発食安0531第5号

平成22年5月31日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

シフルメトフェン

平成22年7月2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22年5月31日付け厚生労働省発食安0531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項の規定に基づくシフルメト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。

(別添)

シフルメトフェン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う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、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：シフルメトフェン [Cyflumetofen (ISO)]

(2) 用途：殺ダニ剤

アシルアセトニトリル系殺ダニ剤である。作用機構は不明であるが、ハダニに対して選択的に作用すると考えられている。

(3) 化学名：

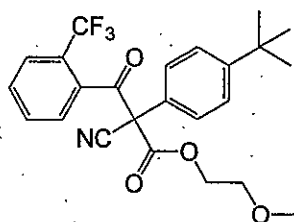
2-methoxyethyl (*RS*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-

3-oxo-3-(α, α, α -trifluoro-*o*-tolyl)propionate (IUPAC)

2-methoxyethyl α -cyano- α -[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-

β -oxo-2-(trifluoromethyl)benzenepropanoate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{24}H_{24}F_3NO_4$

分子量 447.5

水溶解度 0.0281 mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}Pow = 4.3$ (25°C)

(メーカー提供資料より)

2. 適用害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名、適用病害虫名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

20%シフルメトフェン 水和剤（フロアブル）

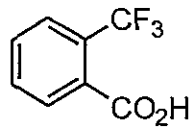
作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法
かんきつ	ミカンハダニ	1000 ～ 2000 倍	200～1000 L/10a	収穫前日 まで	2回以内	散布
りんご	<u>ハダニ類</u>	1000 倍	200～700 L/10a			
なし もも <u>ネクタリン</u> おうとう <u>小粒核果類</u> <u>いちじく</u>	ハダニ類	1000 ～ 2000 倍				
すいか メロン <u>きゅうり</u> いちご なす		1000 倍	100～350 L/10a			
茶	カンザワハダニ	1000 ～ 2000 倍	200～400 L/10a	摘採7日前 まで		

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物

- ・シフルメトフェン
- ・ α, α, α -トリフルオロ- o -トルイル酸（以下、代謝物B-1）



代謝物B-1

② 分析法の概要

試料からアセトン/水混液で抽出後、C-18ミニカラム、グラファイトカーボンミニカラム及びシリカゲルミニカラムで精製し、シフルメトフェンについては高速液体クロマトグラフ (UV) で、代謝物B-1については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。作物残留結果において代謝物B-1はシフルメトフェン換算値で示した。

以下、代謝物B-1の定量限界及び残留量については、換算係数 2.35 を用いてシフルメトフェンに換算した値を示す。

定量限界 シフルメトフェン : 0.05~0.5 ppm
代謝物B-1 : 0.12~1.2 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で行われた作物残留試験結果については、別紙1を参照。

4. 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、食品安全委員会にて意見を求めたシフルメト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 : 9.21 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 : 0.092 mg/kg 体重/day

5. 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、これらの国又は地域において、残留基準は設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

シフルメトフェン及び代謝物B-1とする。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質をシフルメトフェン（親化合物）及び代謝物B-1と設定している。

(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シフルメト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無いとの仮定の下におこなった。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	6.6
幼小児（1～6歳）	16.4
妊婦	6.0
高齢者（65歳以上）	7.1

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。

シフルメトフェ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 ^{注1)} (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【シフルメトフェン/代謝物B-1】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
みかん (果肉)	2	20%フロアブル	1000倍散布 500, 1000L/10a	2回	↓ 7, 14日	圃場A: <0.17 圃場B: <0.17	圃場A: <0.05/<0.12 圃場B: <0.05/<0.12
みかん (果皮)	2	20%フロアブル	1000倍散布 500, 1000L/10a	2回	↓ 7, 14日	圃場A: 4.9 (2回, 7日) 圃場B: 10.28	圃場A: 4.4/<0.5 圃場B: 10.16/<0.12
なつみかん (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 500L/10a, 1300~1400L/10a	2回	↓ 7, 14, 28, 45, 60日	圃場A: 0.49 圃場B: 2.33 (2回, 1日) (#) ^{注2)}	圃場A: 0.37/<0.12 圃場B: 2.21/<0.12
すだち (果実)	1	20%フロアブル	1000倍散布 500L/10a	2回	↓ 7, 14, 28日	圃場A: 4.26	圃場A: 4.14/<0.12
かぼす (果実)	1	20%フロアブル	1000倍散布 600L/10a	2回	↓ 7, 14, 28日	圃場A: 3.22	圃場A: 3.10/<0.12
りんご (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 350L/10a	2回	↓ 7, 14, 21日	圃場A: 1.07 圃場B: 0.62	圃場A: 0.95/0.12 圃場B: 0.50/<0.12
なし (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400, 350L/10a	2回	↓ 7, 14, 28日	圃場A: 1.06 圃場B: 0.53	圃場A: 0.94/<0.12 圃場B: 0.41/<0.12
もも (果肉)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400, 350L/10a	2回	↓ 7, 14, 28日 ↓ 7, 22, 28日	圃場A: <0.17 圃場B: <0.17	圃場A: <0.05/<0.12 圃場B: <0.05/<0.12
もも (果皮)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400, 350L/10a	2回	↓ 7, 14, 28日 ↓ 7, 22, 28日	圃場A: 13.2 (2回, 7日) 圃場B: 28.1	圃場A: 9.4/3.8 圃場B: 27.2/0.9
おうとう (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400, 500L/10a	2回	↓ 7, 14, 28日	圃場A: 3.61 (2回, 7日) 圃場B: 2.62 (2回, 7日)	圃場A: 3.28/0.33 圃場B: 2.48/0.14
すいか (果肉)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200, 195.6L/10a	2回	↓ 3, 7日	圃場A: <0.17 圃場B: 0.17 (2回, 7日)	圃場A: <0.05/<0.12 圃場B: <0.05/<0.12
メロン (果肉)	2	20%フロアブル	1000倍散布 250, 200L/10a	2回	↓ 3, 7日	圃場A: 0.31 (2回, 7日) 圃場B: 0.21 (2回, 7日)	圃場A: <0.05/0.26 圃場B: <0.05/0.16
なす (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200, 199.6L/10a	2回	↓ 3, 7, 21日	圃場A: 0.71 圃場B: 1.54 (2回, 3日)	圃場A: 0.59/<0.12 圃場B: 0.36/1.18
いちご (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 200L/10a	2回	↓ 7, 14, 28日	圃場A: 1.02 圃場B: 1.19	圃場A: 0.90/<0.12 圃場B: 1.00/0.19
茶 (荒茶)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400L/10a	2回	↓ 14, 21, 28日	圃場A: 14.7 圃場B: 5.2	圃場A: 10.0/4.7 圃場B: 1.9/3.3
茶 (浸出液)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400L/10a	2回	↓ 14, 21, 28日	圃場A: <1.7 圃場B: <1.7	圃場A: <0.5/<1.2 圃場B: <0.5/<1.2
きゅうり (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 250, 300L/10a	2回	↓ 7, 14日	圃場A: 0.7 (2回, 7日) 圃場B: 1.2 (2回, 7日)	圃場A: <0.05/0.66 圃場B: <0.05/1.15
ネクタリン (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 400, 300L/10a	2回	↓ 7, 14日	圃場A: 1.0 圃場B: 0.9	圃場A: 0.90/<0.12 圃場B: 0.77/<0.12
すもも (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300, 500L/10a	2回	↓ 7, 14日	圃場A: 0.5 圃場B: <0.2	圃場A: 0.36/<0.12 圃場B: <0.05/<0.12
うめ (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300L/10a	2回	↓ 7, 14日	圃場A: 3.9 圃場B: 2.2	圃場A: 3.80/<0.12 圃場B: 2.07/<0.12
いちじく (果実)	2	20%フロアブル	1000倍散布 300, 500L/10a	2回	↓ 7, 14日	圃場A: 1.01 圃場B: 1.09	圃場A: 0.92/0.09 圃場B: 0.95/0.14

最大残留量欄に記載した残留値は、シフルメトフェン本体及び代謝物B-1をシフルメトフェ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。

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（いわゆる最大条件下の作物残留試験）を実施し、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関する意見具申」）

注2) (#) これらの作物残留試験は、申請の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作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

注3) 今回の適用拡大申請に伴い、新たに提出された作物残留試験データを網掛けとした。

農産物名	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 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
なす	5	5	○			0.71,1.54(\$)
きゅうり(ガーキンを含む。)	3		申			0.7,1.2(\$)
すいか	0.5	0.5	○			<0.17,0.17
メロン類果実	1	1	○			0.31(\$),0.21
みかん	0.5	0.5	○			<0.17,<0.17
なつみかんの果実全体	5	5	○			0.49,2.33(#)\$
レモン	10	10	○			その他のかんきつ参照
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	10	10	○			その他のかんきつ参照
グレープフルーツ	10	10	○			その他のかんきつ参照
ライム	10	10	○			その他のかんきつ参照
その他のかんきつ類果実	10	10	○			4.26(すだち)図22(かぼす)
りんご	3	3	○・申			1.07(\$),0.62
日本なし	3	3	○			1.06(\$),0.53
西洋なし	3	3	○			日本なし参照
もも	0.5	0.5	○			<0.17,<0.17
ネクタリン	2		申			1:0,0.9
あんず(アブリコットを含む。)	10		申			ウメ参照
すもも(ブルーインを含む。)	1		申			0.5,<0.2
うめ	10		申			3.9,2.2
おうとう(チェリーを含む。)	10	10	○			3.61,2.62
いちご	3	3	○			1.02,1.19
その他の果実	3		申			1.01,1.09(いちじく)
茶	20	20	○			14.7(\$),5.2(荒茶) <1.7,<1.7(浸出液)
その他のスパイス	20	20	○			10.28(\$),4.9 (みかん果皮)

(\$)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。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

シフルメトフェン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	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
なす	5	20.0	4.5	16.5	28.5
きゅうり (ガーキンを含む。)	3	48.9	24.6	30.3	49.8
すいか	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
メロン類果実	1	0.4	0.3	0.10	0.3
みかん	0.5	20.8	17.7	22.9	21.3
なつみかんの果実全体	5	0.5	0.5	0.5	0.5
レモン	10	3.0	2.0	3.0	3.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	10	4.0	6.0	8.0	2.0
グレープフルーツ	10	12.0	4.0	21.0	8.0
ライム	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のかんきつ類果実	10	4.0	1.0	1.0	6.0
りんご	3	105.9	108.6	90.0	106.8
日本なし	3	15.3	13.2	15.9	15.3
西洋なし	3	0.30	0.30	0.30	0.30
もも	0.5	0.3	0.4	2.0	0.1
ネクタリン	2	0.2	0.2	0.2	0.2
アンズ (アブリコットを含む。)	10	1.0	1.0	1.0	1.0
すもも (プルーンを含む。)	1	0.2	0.1	1.4	0.2
うめ	10	11.0	3.0	14.0	16.0
おうとう (チェリーを含む。)	10	1.0	1.0	1.0	1.0
いちご	3	0.9	1.2	0.3	0.3
その他の果実	3	11.7	17.7	4.2	5.1
茶	20	60.0	28.0	70.0	86.0
その他のスパイス	20	2.0	2.0	2.0	2.0
計		324.4	238.3	306.7	354.7
ADI比 (%)		6.6	16.4	6.0	7.1

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17年10月 3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:なす、すいか、茶等)
- 平成17年10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19年 4月19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19年10月26日 残留農薬基準告示
- 平成21年 4月20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(適用拡大:きゅうり、ネクタリン等)
- 平成21年 6月 8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22年 1月21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22年 5月31日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成22年 6月 4日 薬事・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]

- | | |
|---------|-----------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部食生活科学科教授 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター医薬品部長 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 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 |
| 山添 康 | 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教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授 |
| 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)

答申 (案)

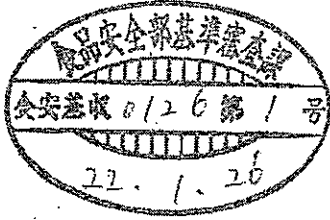
シフルメトフェン

食品名	残留基準値
	ppm
なす	5
きゅうり (ガーキンを含む。)	3
すいか	0.5
メロン類果実	1
みかん	0.5
なつみかんの果実全体	5
レモン	10
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	10
グレープフルーツ	10
ライム	10
その他のかんきつ類果実 ^{注1)}	10
りんご	3
日本なし	3
西洋なし	3
もも	0.5
ネクタリン	2
あんず (アプリコットを含む。)	10
すもも (ブルーベリーを含む。)	1
うめ	10
おうとう (チェリーを含む。)	10
いちご	3
その他の果実 ^{注2)}	3
茶	20
その他のスパイス	20

※今回基準値を設定するシフルメトフェンとは、シフルメトフェン及び α 、 α 、 α -トリフルオロトルイル酸をシフルメトフェンに換算したものの和をいう。

注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

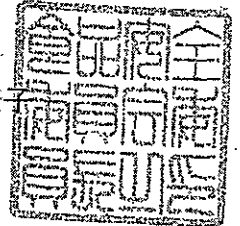
注2)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。



府 食 第 49 号
平成 22 年 1 月 21 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 21 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0608002 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシフルメトフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シフルメトフェンの一日摂取許容量を 0.092 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

シフルメトフェン

(第2版)

2010年1月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	9
(3) 代謝	10
(4) 排泄	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) みかん	12
(2) なす	13
(3) りんご	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的土壌中運命試験	15
(2) 土壌吸着試験	15
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液)	16
(2) 加水分解試験 (緩衝液)	16
(3) 水中光分解運命試験 (緩衝液及び河川水)	16
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	18
(1) 作物残留試験	18
(2) 推定摂取量	18
7. 一般薬理試験	18

8. 急性毒性試験	19
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	19
10. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	21
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	22
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	24
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	25
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)	26
12. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	27
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	30
13. 遺伝毒性試験	30
14. その他の試験	31
(1) 2週間反復経口投与毒性試験及び2週間回復試験	31
(2) ラットにおける毒性発現機序に関する研究	32
Ⅲ. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	37
・別紙2: 検査値等略称	38
・別紙3: 作物残留試験成績	39
・別紙4: 推定摂取量	42
・参照	43

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2005年 10月 3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：なす、すいか、茶等）
- 2005年 10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1021004号）（参照1～49）
- 2005年 10月 24日 関係書類の接受
- 2005年 10月 27日 第117回食品安全委員会（要請事項説明）（参照50）
- 2005年 12月 14日 第39回農薬専門調査会（参照51）
- 2006年 9月 6日 追加資料受理（参照55、56）
- 2007年 1月 15日 第7回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照57）
- 2007年 2月 7日 第10回農薬専門調査会幹事会（参照58）
- 2007年 2月 22日 第179回食品安全委員会（報告）
- 2007年 2月 22日より3月 23日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 4月 18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
- 2007年 4月 19日 第187回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照59）
- 2007年 10月 26日 残留農薬基準告示（参照60）

－第2版関係－

- 2009年 4月 20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（適用拡大：きゅうり、ネクタリン等）
- 2009年 6月 8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0608002号）
- 2009年 6月 9日 関係書類の接受（参照61～63）
- 2009年 6月 11日 第289回食品安全委員会（要請事項説明）（参照64）
- 2010年 1月 21日 第317回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜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

(2009年6月30日まで)

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

(2009年7月1日から)

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

*: 2009年7月9日から

＜食品安全委員会農業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)
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*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
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)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司

白井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍
根岸友恵

(2007年4月1日から4月18日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
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
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

*: 2007年4月11日から

要 約

アシルアセトニトリル骨格を有する殺虫剤である「シフルメトフェン」(CAS No. 400882-07-7) について、各種試験成績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(みかん、なす及びりんご)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス及びラット)、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、シフルメトフェン投与による影響は、主に副腎(重量増加を伴う皮質細胞肥大等)に認められた。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世代繁殖試験の9.21 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.092 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：シフルメトフェン

英名：cyflumetofen (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-メトキシエチル=(*RS*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-シアノ-3-
オキソ-3-(α,α,α -トリフルオロ-*o*-トリル)プロピオナート

英名：2-methoxyethyl (*RS*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-3-
oxo-3-(α,α,α -trifluoro-*o*-tolyl)propionate

CAS (No. 400882-07-7)

和名：2-メトキシエチル= α -シアノ- α -[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]
 β -オキソ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンプロパノアート

英名：2-methoxyethyl α -cyano- α -[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]
 β -oxo-2-(trifluoromethyl)benzenepropanoate

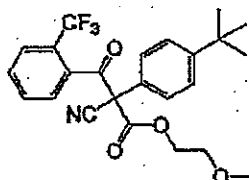
4. 分子式

$C_{24}H_{24}F_3NO_4$

5. 分子量

447.5

6. 構造式



7. 開発の経緯

シフルメトフェンは、1999年に大塚化学株式会社により開発されたアシルアセトニトリル骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である。本剤の殺ダニ作用の解明には至っていないが、ミトコンドリア NADH 酸化酵素阻害、アセチルコリンエステラーゼ阻害、脱皮阻害、成長ホルモンアナログ以外の作用機作を有する可能性が示唆されている。

我が国では、2007年10月に初めて農薬登録された。今回、適用拡大申請（きゅうり、ネクタリン等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、シフルメトフェンの *tert*ブチルフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[ter- ^{14}C]シフルメトフェン」という。）及びトリフルオロトリル環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri- ^{14}C]シフルメトフェン」という。）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はシフルメトフェンに換算した。代謝物/分解物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) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に[ter- ^{14}C]シフルメトフェン又は[tri- ^{14}C]シフルメトフェンを 3 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 250 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

血漿中放射能濃度は、投与8時間後付近を境とする二相性の一次反応に従って減衰した。最終消失相の $T_{1/2}$ は、[ter- ^{14}C]シフルメトフェン及び[tri- ^{14}C]シフルメトフェンでそれぞれ12~17及び17~22時間となり、いずれの標識体も減衰は速やかであり、用量差及び性差は認められなかった。 T_{max} は低用量で1時間、高用量で2~4時間であった。（参照2）

表1 血漿中放射能濃度推移

投与量	3 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重			
	[ter- ^{14}C]シフルメトフェン		[tri- ^{14}C]シフルメトフェン		[ter- ^{14}C]シフルメトフェン		[tri- ^{14}C]シフルメトフェン	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (時間)	1	1	1	1	2	4	2	2
C_{max} (mg/L)	1.39	0.95	1.06	1.01	10.0	15.3	10.8	15.4
$T_{1/2}$ (時間)	13.9	14.1	18.2	21.8	16.7	12.4	21.8	16.9

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)②]における胆汁及び尿中排泄率並びに体内分布試験[1.(2)]における体組織（消化管とその内容物を除く。）中残留率の合計より、投与後48時間における体内吸収率は、低用量で約68~78%、高用量で約35~46%と算出された。（参照2）

(2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3~4 匹）に[ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は[tri-¹⁴C]シフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても放射能は試験期間を通じて消化管とその内容物中に最も多く分布しており、肝臓、腎臓がそれに続いた。また、標識位置、用量及び性別にかかわらず、肝臓と腎臓からは他の臓器及び組織よりも常に高い濃度の放射能が認められた。それ以外の大部分の臓器及び組織では、血漿中濃度と同レベル又若しくはそれ以下であった。血漿中放射能濃度はいずれの試験群においても T_{max} で最高値を示した後、減衰した。消失半減期は 9~15 時間となり、血中キネティックス試験の値（約 12~22 時間）と一致した。全血、骨髄、腎臓、肝臓及び脂肪組織中放射能濃度の半減期は 9~30 時間で、血漿中の半減期と大差なかった。投与 72 時間後における体内残留放射能は、消化管内容物を含め、低用量で約 0.9~2.5%TAR、高用量で約 0.4~0.8%TAR であり、残留性はないものと考えられた。（参照 2）

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	T _{max} 付近 D	投与 72 時間後
3 mg/kg 体重	[ter- ¹⁴ C] シフル メトフェン	雄	肝臓(7.59)、腎臓(6.65)、 血漿(2.71)、全血(1.52)、 副腎(0.868)	肝臓(0.259)、腎臓(0.065)、骨髄 (0.017)、副腎(0.016)、脂肪組織 (0.013)、脾臓(0.011)、赤血球 (0.010)、血漿(0.008)、全血 (0.008)、その他(0.007 未満)
		雌	肝臓(8.99)、腎臓(4.75)、 血漿(1.23)、全血(0.723)、 副腎(0.566)	肝臓(0.246)、腎臓(0.049)、脂肪 組織(0.009)、赤血球(0.008)、全 血(0.006)、心筋(0.006)、血漿 (0.005)、その他(0.005 未満)
	[tri- ¹⁴ C] シフル メトフェン	雄	肝臓(8.51)、腎臓(7.12)、 血漿(1.18)、全血(0.896)、 赤血球(0.629)、副腎 (0.529)	肝臓(0.177)、腎臓(0.120)、血漿 (0.018)、全血(0.017)、赤血球 (0.017)、副腎(0.017)、肺(0.012)、 その他(0.01 未満)
		雌	肝臓(8.43)、腎臓(7.98)、 血漿(1.00)、全血(0.908)、 赤血球(0.911)、副腎 (0.540)	肝臓(0.168)、腎臓(0.113)、赤血 球(0.022)、全血(0.017)、血漿 (0.013)、副腎(0.012)、骨髄 (0.011)、肺(0.011)、その他(0.01 未満)
250 mg/kg 体重	[ter- ¹⁴ C] シフル メトフェン	雄	肝臓(94.3)、腎臓(42.4)、 血漿(23.4)、全血(13.0)、 副腎(10.1)	肝臓(6.11)、腎臓(1.45)、脂肪組 織(0.663)、骨髄(0.633)、全血 (0.508)、赤血球(0.481)、脾臓 (0.299)、血漿(0.293)、心筋 (0.252)、その他(0.25 未満)

[tri- ¹⁴ C] シフル メトフェン	雌	肝臓(117)、腎臓(50.6)、血漿(24.0)、全血(13.8)、副腎(12.7)	肝臓(9.46)、骨髄(1.52)、腎臓(1.17)、脂肪組織(0.908)、副腎(0.663)、赤血球(0.602)、全血(0.520)、心筋(0.330)、脾臓(0.293)、血漿(0.283)、その他(0.25未満)
	雄	肝臓(66.3)、腎臓(40.3)、血漿(15.7)、全血(11.3)、副腎(9.07)、赤血球(7.39)	肝臓(3.35)、腎臓(2.20)、副腎(0.915)、赤血球(0.87)、全血(0.733)、血漿(0.534)、その他(0.5未満)
	雌	肝臓(91.1)、腎臓(61.3)、血漿(23.0)、全血(16.8)、副腎(14.2)、赤血球(12.1)	肝臓(6.41)、腎臓(3.46)、赤血球(1.11)、副腎(0.902)、全血(0.832)、骨髄(0.742)、血漿(0.713)、その他(0.7未満)

1) 3 mg/kg 体重投与群では 1 時間後、250 mg/kg 体重投与群では 2 時間後

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4) ①]で得られた尿及び糞、並びに胆汁中排泄試験[1. (4) ②]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、尿及び胆汁中における代謝物は表 3 に示されている。

親化合物は、糞中では低用量で 2~4% TAR、高用量で 54~66% TAR 検出されたが、尿及び胆汁中からは検出されなかった。

主要代謝物として、糞尿中からは A-18、A-20、A-21、B-1、B-1 のメルカプツール酸抱合体、B-1 のチオ乳酸抱合体及び AB-3 が、胆汁中からは AB-1 のグルクロン酸抱合体及び AB-3 のグルクロン酸抱合体が検出された。主要代謝反応は、2-メトキシエトキシカルボニル基の脱離及び 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の脱離であり、引き続きメチル基の酸化を通じて水酸化体及びカルボン酸体の生成、さらにそれらの抱合化と考えられた。(参照 3)

表 3 糞、尿及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	代謝物
3 mg/kg 体重	雄	糞	B-1(17.3)、A-20(3.23)、A-12(1.86)
		尿	A-21(21.1)、[B-1]-TLA(20.2)、A-18(14.7)、B-1(9.71)、[B-1]-MA(6.17)、A-20(3.93)
		胆汁	[AB-3]-GA(6.72/6.78)、[AB-1]-GA(5.90/6.59)、AB-2(3.16/3.23)、[B-1]-SG(2.6)
	雌	糞	B-1(17.0)、A-20(2.72)、A-12(1.41)
		尿	A-18(33.9)、[B-1]-TLA(16.8)、[B-1]-MA(13.5)、AB-3(8.75/8.01)、B-1(8.16)、A-21(6.67)、A-20(0.99)
		胆汁	[AB-3]-GA(5.45/5.04)、[AB-1]-GA(5.18/4.81)、AB-2(2.09/2.25)、[B-1]-SG(0.57)
250	雄	糞	B-1(5.98)、A-12(1.41)、A-20(1.24)

		尿	A-18(5.82)、[B-1]-TLA(4.29)、A-21(3.19)、 B-1(2.62)、[B-1]-MA(1.38)、A-20(0.81)
		胆汁	[AB-1]-GA(9.35/11.5)、[AB-3]-GA(4.91/5.45)
	雌	糞	B-1(8.25)、A-12(1.39)、A-20(0.99)
		尿	A-18(10.1)、AB-3(4.51/5.65)、[B-1]-TLA(5.31)、 B-1(4.01)、[B-1]-MA(3.99)、A-21(0.71)、A-20(0.43)
		胆汁	[AB-1]-GA(7.76/6.56)、[AB-3]-GA(3.50/3.64)

注) GA: グルクロン酸抱合体、SG: グルタチオン抱合体、MA: メルカプツール酸抱合体、
TLA: チオ乳酸抱合体

- ・代謝物 A-12、A-18、A-20 及び A-21 は [ter-¹⁴C] シフルメトフェンの代謝物、
代謝物 B-1 は [tri-¹⁴C] シフルメトフェンの代謝物。
- ・代謝物 AB-1、AB-2 及び AB-3 は、両標識体共通の代謝物であるため、生成量を
([ter-¹⁴C] シフルメトフェン / [tri-¹⁴C] シフルメトフェン) として表した。
- ・[] 内は抱合化代謝物のアグリコン部を示した。

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [ter-¹⁴C] シフルメトフェン又は [tri-¹⁴C] シフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

主要排泄経路は、標識位置にかかわらず、低用量では尿中、高用量では糞中であつた。投与後 72 時間の尿中排泄量は、低用量で約 59~69% TAR、高用量で約 15~27% TAR、糞中排泄量は、低用量で約 25~33% TAR、高用量で約 68~80% TAR であつた。尿中排泄率は、標識位置及び投与量にかかわらず、雄より雌の方が 6~12% 高かつた。(参照 2)

表 4 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		3 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重			
		雄		雌		雄		雌	
性別		尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾	糞
試料		尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾	糞
標 識 体	[ter- ¹⁴ C] シフル メトフェン	59.4	32.9	67.1	27.4	16.9	76.9	22.4	74.5
	[tri- ¹⁴ C] シフル メトフェン	61.2	32.6	69.0	25.1	14.9	79.7	26.5	68.3

1) ケージ洗浄液を含む。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄 3~4 匹) に [ter-¹⁴C] シフルメトフェン又は [tri-¹⁴C] シフルメトフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁排泄量は、低用量で約 24~37% TAR、高用量で約 18~32% TAR であり、標識位置及び投与量にかかわらず、雄の胆汁中排泄率は

雌より 8~14%高かった。尿中排泄量は、低用量で約 30~53%TAR、高用量で約 11~24%TAR で、雌の尿中排泄率は雄よりも高かった。(参照 2)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿 ¹⁾	糞
[ter- ¹⁴ C]シフル メトフェン	3	雄	36.5	30.4	6.2
		雌	23.5	43.0	6.5
	250	雄	29.3	15.6	35.5
		雌	20.9	24.2	35.2
[tri- ¹⁴ C]シフル メトフェン	3	雄	37.2	30.9	17.2
		雌	25.3	52.5	10.1
	250	雄	31.6	11.4	34.5
		雌	18.0	16.5	41.4

1) ケージ洗浄液を含む。

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

プラスチックポット (直径約 28 cm) で育成したみかん樹 (品種: 早生みかん) に [ter-¹⁴C]シフルメトフェン又は [tri-¹⁴C]シフルメトフェンを 600 g ai/ha の用量で茎葉散布し、その後みかん樹を温室にて育成した。散布 1、7 及び 30 日後の収穫期の果実並びに散布 1、7 及び 14 日後の葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

みかんの果実及び葉試料中の残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

茎葉散布されたシフルメトフェンの果実及び葉表面上における代謝分解速度は遅く、減衰はほとんどみ見られなかった。果実内への浸透は少なく、散布 1 日後で 95.0~95.6%TRR が、30 日後で 87.9~88.8%TRR が表面洗浄液から回収された。散布 30 日後の果実では、果実内に浸透した放射能のほとんどが果皮に残留し (10.9~11.5%TRR)、果肉内部まで浸透した放射能は 0.4~0.6%TRR であった。

葉への浸透もわずかであり、散布 1 日後で 95.1~96.6%TRR、14 日後で 87.1~94.4%TRR が表面洗浄液から回収された。葉組織中の残留放射能は、散布 14 日後で 5.56~12.8%TRR であった。

果実及び葉から回収された放射能の主要成分は親化合物であり、10%TRR を超える代謝物は B-1 のみであった。他に AB-6、AB-7 及び A-12 が検出された。AB-6 及び AB-7 はニトリル基の加水分解に続く転位反応生成物及び光化学的誘導転位生成物と考えられた。A-12 及び B-1 は抽出放射能の主成分であった。散布 30 日後の果実及び 14 日後の葉試料中における親化合物の光学異性体比に変化はなかった。

シフルメトフェンのみかんにおける主要代謝反応は、2-トリフルオロメチ