

エタボキサム (案)

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：エタボキサム [Ethaboxam (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

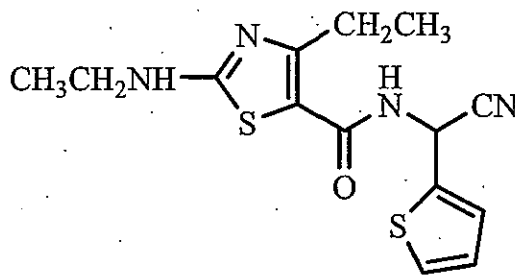
チアゾールカルボキサミド系殺菌剤であり、病原菌の孢子形成等を阻害することで殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-*N*-(α -cyano-2-thienyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-1,3-thiazole-5-carboxamide (IUPAC)

N-(cyano-2-thienylmethyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-5-thiazolecarboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂
分子量	320.43
水溶解度	4.8 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ P _{ow} = 2.89 (pH 7)

(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) 12.5%エタボキサムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エタボキサムを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	500倍	100~300 L /10a	収穫7日 前まで	4回以内	散布	4回以内
はくさい	べと病	1000倍			3回以内		4回以内 (定植時の全面 土壌混和は1 回以内、散布は 3回以内)
トマト	疫病		4回以内	4回以内	4回以内		
きゅうり	べと病						200~700 L /10a
ぶどう							

(2) 12.5%エタボキサム水和剤

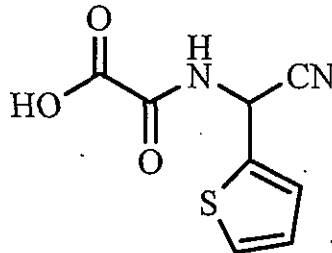
作物名	適用病害虫名	10a 当たり使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エタボキサムを含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
はくさい	根こぶ病	1.0~ 1.5 L	100~ 150 L	定植時	1回	全面処理後 土壌混和	4回以内 (定植時の全面 土壌混和は1 回以内、散布は 3回以内)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・エタボキサム (親化合物)
- ・{[シアノ (2-チエニル) メチル]アミノ} (オキシ) 酢酸 (以下、代謝物 G という)



代謝物 G

② 分析法の概要

- ・エタボキサム

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、スチレンジビニルベンゼン共重合体 (WCX) カラム及びシリカゲルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラム等を用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

- ・代謝物 G

試料からメタノールで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体 (PLS-2) カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、ヘキサンで洗浄する。塩酸酸性下酢酸エチルに転溶した後、LC-MS で定量する。

定量限界 エタボキサム : 0.01 ppm

代謝物 G : 0.01 ppm

(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. 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エタボキサム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 : 5 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) カプセル経口

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性併合試験及び繁殖試験において、雄ラットで顕著な精巣毒性が認められ、繁殖試験ではさらに交尾率、授精率及び妊孕率低下、精子の運動性低下等が、発がん性試験では精巣間細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。メカニズム試験の結果では精巣毒性の発現機序は明らかにならなかったが、テストステロン血中濃度減少は本剤投与に関連した変化と考えられた。また、精巣の間細胞腺腫は、検体投与によりテストステロンの血中濃度が減少し、それに対するネガティブフィードバック機構が働いた結果、間細胞に慢性的な刺激がもたらされて起きた可能性が高いと考えられた。したがって、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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、米国においてどのように基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エタボキサムとする。

作物残留試験において、エタボキサム及び代謝物 G の分析が行われているが、代謝物 G の残留量はエタボキサムと比較して未検出あるいは著しく低いことから、規制対象としては代謝物 G は含めないこととした。

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エタボキサム（親化合物のみ）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エタボキサム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	5.7
幼小児 (1~6歳)	11.0
妊婦	3.3
高齢者 (65歳以上)	4.8

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。

エタボキサム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) 【エタボキサム/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	2	12.5%フロアブル	500倍 散布 150L, 200L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01/<0.01 圃場B: <0.01/<0.01
はくさい (茎葉)	2	12.5%フロアブル	100倍 定植前全面処理 150L/10a + 1000倍 散布 200~300L/10a	1+3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.59/<0.01 圃場B: 0.74/0.02
トマト (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 300L/10a	4回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A: 0.37*/<0.01>(*4回, 7日) 圃場B: 0.42*/<0.01(*4回, 3日)
トマト (果実)	2	12.5%フロアブル	500倍 散布 224.2, 350L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: 0.78/0.01*(#4回, 3日)(#) ^{注2)} 圃場B: 1.13/<0.01(#)
きゅうり (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 200L, 400L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A: 0.17/<0.01(#) 圃場B: 0.16/<0.01
ぶどう (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 500L/10a	4回	7, 14, 21, 28, 40日	圃場A: 2.75/0.04*(#4回, 21日) 圃場B: 1.40*/<0.01(*4回, 28日)
ぶどう (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 200L, 500L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: 1.64*/<0.01(*4回, 21日) 圃場B: 4.16/0.02

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) (#)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	
ばれいしょ	0.05		申			<0.01,<0.01
はくさい	2		申			0.59,0.74
トマト	1		申			0.37,0.42
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5		申			0.17(#),0.16
ぶどう	10		申			1.64,4.16(\$)

(\$)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。

「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。

(別紙3)

エタボキサム推定摂取量 (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
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
はくさい	2	58.8	20.6	43.8	63.4
トマト	1	24.3	16.9	24.5	18.9
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.5	8.2	4.1	5.1	8.3
ぶどう	10	58.0	44.0	16.0	38.0
計		151.1	86.7	91.3	130.0
ADI比 (%)		5.7	11.0	3.3	4.8

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21年10月20日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼(新規：ばれいしょ、ぶどう等)
- 平成21年11月20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 9月24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25年 2月20日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成25年 2月27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 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 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 |
| 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)

答申(案)

エタボキサム

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.05
はくさい	2
トマト	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5
ぶどう	10