

ベンチアバリカルブイソプロピル (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、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ベンチアバリカルブイソプロピル [Benthiavalicarb-isopropyl (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

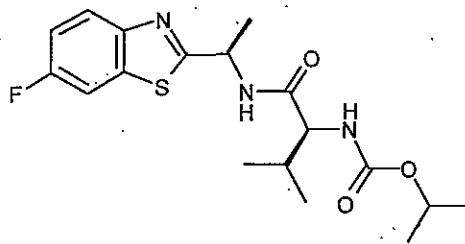
アミノ酸アミドカルバメート系殺菌剤である。ホスファチジルエタノールアミン N-メチルトランスフェラーゼの活性を特異的に低下させて細胞膜主要構成成分であるホスファチジルコリンの生合成を阻害することにより、殺菌作用を示すと考えられている。

(3) 化学名

Isopropyl [(S)-1-[[[(R)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-ethyl]carbamoyl]-2-methylpropyl]carbamate (IUPAC)

1-methylethyl [(1S)-1-[[[(1R)-1-(6-fluoro-2-benzothiazolyl)ethyl]amino]carbonyl]-2-methylpropyl]carbamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{18}H_{24}FN_3O_3S$
分子量	381.46
水溶解度	13.14 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.52$

(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。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第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。

(1) 15.0%ベンチアバリカルブイソプロピル顆粒水和剤

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	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	2000倍	100~300 L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
トマト	疫病			収穫7日前まで			
ミニトマト							
ばれいしよ							
はくさい	べと病		200~700 L/10a	収穫30日前まで			
たまねぎ							
ぶどう							

(2) 5.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・50.0%TPN顆粒水和剤

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	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	1000~1500倍	100~300L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	褐斑病 うどんこ病 黒星病	1000倍					
ミニトマト	疫病	1500倍		収穫7日前まで	2回以内		
トマト		1000~1500倍		収穫前日まで	3回以内		
	葉かび病	1000倍					
ばれいしよ	疫病	750~1000倍	25L/10a	収穫7日前まで	3回以内		
		250倍					
はくさい	夏疫病	1000倍	100~300L/10a		2回以内		
	べと病 白さび病 黒斑病 白斑病						

(2) 5.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・50.0%TPN顆粒水和剤(つづき)

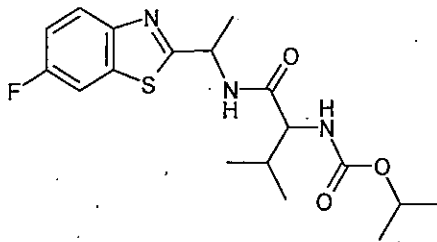
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数
たまねぎ	べと病 白色疫病 灰色かび病	1000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	3回以内	散布	3回以内
なす	褐色腐敗病 すすかび病			収穫前日 まで	4回以内		4回以内
メロン	べと病 つる枯病			収穫3日 前まで	5回以内		5回以内
すいか	褐色腐敗病			収穫7日 前まで	3回以内		3回以内
かぼちゃ	疫病 べと病			収穫14日 前まで	2回以内		2回以内
キャベツ	べと病			収穫21日 前まで	3回以内		3回以内
ねぎ	べと病 葉枯病			収穫前日 まで	3回以内		3回以内
だいず	茎疫病 べと病			収穫14日 前まで	2回以内		2回以内
アスパラガス	疫病	1500倍		収穫前日 まで	3回以内	3回以内	
らっきょう	白色疫病	1000倍		収穫14日 前まで	3回以内		

3. 作物残留試験

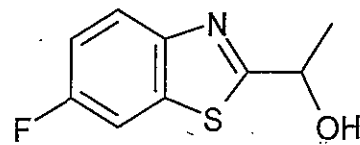
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・ベンチアバリカルブイソプロピル
- ・イソプロピル=[(S)-1-[(S)-1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]カルバモイル]-2-メチルプロピル]カルバマート (以下、混在物 S-L という)
- ・1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアルコール (以下、代謝物 M-3 という)



【混在物 S-L】



【代謝物 M-3】

②分析法の概要

- ・ベンチアバリカルブイソプロピル及び混在物 S-L

試料からアセトンで抽出し、ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (HLB) カラムで精製後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、酢酸エチルあるいはヘキサン・酢酸エチル (7:3) 混液に転溶後、NH₂、シリカゲル、グラファイトカーボン又は多孔性ケイソウ土等のカラム

で精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) 又は液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS 又は LC-MS/MS) で定量する。

・代謝物 M-3

試料からアセトン抽出後、酵素処理により脱抱合化する。ヘキサン・酢酸エチル (9:1) 混液に転溶後、グラファイトカーボン、NH₂、シリカゲル等のカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) 又はガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。換算係数 1.9 を用いてベンチアバリカルブイソプロピルに換算した値で示す。

定量限界 ベンチアバリカルブイソプロピル : 0.005~0.01 ppm

混在物 S-L : 0.005~0.01 ppm

代謝物 M-3 : 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ベンチアバリカルブイソプロピル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 : 6.9 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 : 0.069 mg/kg 体重/day

ラットにおいては雄で肝細胞腺腫、雌で子宮腺腫が、マウスにおいては雌雄で肝細胞腺腫、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、肝芽細胞腫及び肝細胞癌がそれぞれ認められた。

肝腫瘍については種々のメカニズム試験が実施されており、ベンチアバリカルブイソプロピルはラット及びマウスの肝臓に対して CYP 分子種の薬物代謝酵素誘導を示した。また、肝 2 段階がん試験で、本剤にはイニシエーション作用は認められず、プロモーション作用が認められた。またラット及びマウスにおける肝脂質過酸化量測定においてマウス雄で最も増加が認められた。これらのことから、本剤の肝発癌メカニズムとして、本剤の薬物代謝酵素誘導及び肝細胞傷害作用によるプロモーション作用により腫瘍の発生頻度を増加させたものと考えられた。

甲状腺腫瘍のメカニズム試験が実施されており、ベンチアバリカルブイソプロピルはラット及びマウスの肝臓の UDP-GT を誘導することで血清中 T4 を減少させ、そのフィードバック機構により甲状腺機能が亢進し、マウスで甲状腺腫瘍が、ラットで甲状腺ろ胞過形成が誘発

されたが、これらの発生機序は遺伝毒性によるものではないと考えられた。

子宮腫瘍のメカニズム試験が実施されており、本剤は子宮肥大試験で陰性であり、また、血清のエストロゲン等のホルモンレベルに影響を及ぼさなかった。一方、肝臓のエストロゲン関連代謝酵素の測定結果から、エストロゲンより発がん性の高い4-ヒドロキシエストラジオール生成も高いレベルにあった可能性が示唆されたので、これが子宮腺癌が増加した要因になった可能性も考えられたが、食品安全委員会は子宮腺癌の発癌機構については現時点では不明であると結論した。

肝臓、甲状腺及び子宮腫瘍のカニズムは上記のように考えられ、遺伝毒性試験においても生体にとって問題となる遺伝毒性はないので、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ベンチアバリカルブイソプロピルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

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、米国においてトマト及びぶどうに、EUにおいてばれいしょ、トマト等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

ベンチアバリカルブイソプロピルとする。

作物残留試験において混在物 S-L 及び代謝物 M-3 の分析が行われているが、混在物 S-L は検出例が散見されるものの、代謝物 M-3 及び混在物 S-L はいずれもベンチアバリカルブイソプロピルと比較して低レベルであることから、規制対象として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ベンチアバリカルブイソプロピル (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ベンチアバリカルブイソプロピル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	4.1
幼小児 (1~6 歳)	7.1
妊婦	3.1
高齢者 (65 歳以上)	3.9

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。

ベンチアバリカルブイソプロピル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) 【ベンチアバリカルブイソプロピル/ 混在物S-L/代謝物M-3】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	圃場A	圃場B
大豆 (乾燥子実)	2	15%顆粒水和剤	塗沫処理 種子重量の0.5% +2000倍散布300L/10a	1+2回	3, 7, 14日	圃場A:<0.01/<0.01/- (3回, 14日) (#) ^{注2)}	圃場B:<0.01/<0.01/- (3回, 14日) (#)
ばれいしょ (塊茎)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.005/<0.005/-	圃場B:0.006*/<0.005/- (*3回, 21日)
ばれいしょ (塊茎)	2	5%顆粒水和剤	250倍散布 25L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.005/<0.005/-	圃場B:<0.005/<0.005/-
はくさい (茎葉)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:0.595/0.012/<0.01	圃場B:0.026/<0.005/<0.01
はくさい (茎葉)	2	12%フロアブル	5000倍散布 200~300, 80~150L/10a	3回	1, 7, 14, 21日	圃場A:0.17/<0.01/- (3回, 7日) (#)	圃場B:0.01/<0.01/- (3回, 7日) (#)
キャベツ (茎葉)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A:<0.01/<0.01/- (3回, 14日) (#)	圃場B:<0.01/<0.01/- (3回, 14日) (#)
たまねぎ (茎葉)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 150, 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.005/<0.005/<0.01	圃場B:<0.005/<0.005/<0.01
たまねぎ (茎葉)	2	12%フロアブル	3000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.005/<0.005/- (3回, 7日) (#)	圃場B:<0.005/<0.005/- (3回, 7日) (#)
根菜ねぎ(茎葉)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A:0.16/<0.02/- (3回, 14日) (#)	圃場B:0.21/<0.02/- (3回, 14日) (#)
葉ねぎ(茎葉)							
アスパラガス (茎)	2	5%顆粒水和剤	1500倍散布 300, 278L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.08/-/-	圃場B:0.05/-/-
ほうきゅう (塊茎)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A:<0.01/<0.01/-	圃場B:<0.01/<0.01/-
トマト (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.154*/0.011/<0.01 (*3回, 3日)	圃場B:0.364/0.020/<0.01
ミニトマト (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A:0.71/<0.01/-	圃場B:0.50*/<0.01/- (*3回, 7日)
ミニトマト (果実)	2	12%フロアブル	5000倍散布 300, 250L/10a	3回	1, 7, 14, 21日	圃場A:0.20*/<0.01/- (*3回, 7日) (#)	圃場B:0.06*/<0.01/- (*3回, 7日) (#)
なす (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A:0.24/<0.01/- (4回, 1日) (#)	圃場B:0.72/<0.01/- (4回, 1日) (#)
きゅうり (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300, 250L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.075/<0.005/<0.01	圃場B:0.149/0.008/<0.01
きゅうり (果実)	2	12%フロアブル	5000倍散布 200, 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.06/<0.005/- (3回, 1日) (#)	圃場B:0.10/<0.005/- (3回, 1日) (#)
かぼちゃ (果実)	2	5%水和剤	1000倍散布 300, 150L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.02/-/-	圃場B:0.06/-/-
すいか (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	5回	1, 3, 7日	圃場A:0.06/<0.01/- (5回, 3日) (#)	圃場B:0.01/<0.01/- (5回, 3日) (#)
すいか (果実)	2	5%顆粒水和剤	1000倍散布 150~300, 300L/10a	5回	1, 3, 7日	圃場A:<0.01/-/-	圃場B:<0.01/-/-
メロン (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 300L/10a	5回	1, 3, 7日	圃場A:<0.01/<0.01/- (5回, 3日) (#)	圃場B:<0.01/<0.01/- (5回, 3日) (#)
大粒種ぶどう(果実)	2	15%顆粒水和剤	2000倍散布 700L/10a	3回	30, 45, 60日	圃場A:0.840/0.052/-	圃場B:0.774/0.033/-
小粒種ぶどう(果実)							

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。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

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	
大豆	0.05	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)
ばれいしょ	0.02	0.02	○			<0.005, 0.006
はくさい	2	2	○			0.595(\$), 0.026
キャベツ	0.05	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)
たまねぎ	0.02	0.02	○			<0.005, <0.005
ねぎ(リーキを含む。)	0.7	0.7	○			0.16(#), 0.21(#)(\$)
アスパラガス	0.3	0.3	○			0.08, 0.05
その他のゆり科野菜	0.05		申			<0.01, <0.01(らっきょう)
トマト	2	2	○			0.71, 0.50(ミニトマト)
なす	2	2	○			0.24(#), 0.72(#)(\$)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	0.5	○			0.075, 0.149
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3	0.3	○			0.02, 0.06(\$)
すいか	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
メロン類果実	0.05	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)
ぶどう	2	2	○			0.840, 0.774

「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。
 (#)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。
 (\$)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。

(別紙3)

ベンチアバリカルブイソプロピル推定摂取量 (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
大豆	0.05	2.8	1.7	2.3	2.9
ばれいしょ	0.02	0.7	0.4	0.8	0.5
はくさい	2	58.8	20.6	43.8	63.4
キャベツ	0.05	1.1	0.5	1.1	1.0
たまねぎ	0.02	0.6	0.4	0.7	0.5
ねぎ (リーキを含む。)	0.7	7.9	3.2	5.7	9.5
アスパラガス	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2
その他のゆり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
なす	2	8.0	1.8	6.6	11.4
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.5	8.2	4.1	5.1	8.3
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.3	2.8	1.7	2.1	3.5
すいか	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.05	0.0	0.0	0.01	0.0
ぶどう	2	11.6	8.8	3.2	7.6
計		151.5	77.1	120.5	146.6
ADI比 (%)		4.1	7.1	3.1	3.9

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15年12月19日 | 農林水産省から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：きゅうり、トマト及びばれいしょ） |
| 平成15年12月25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18年11月16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 4月26日 | 残留農薬基準告示 |
| 平成19年 4月26日 | 初回農薬登録 |
| 平成19年11月29日 | 農林水産省から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：なす、キャベツ等） |
| 平成19年12月18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20年 3月13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21年 6月 4日 | 残留農薬基準告示 |
| 平成21年11月 2日 | 農林水産省から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：すいか） |
| 平成22年 2月22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11月24日 | 農林水産省から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：かぼちゃ及びアスパラガス） |
| 平成23年 2月10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 4月26日 | 残留農薬基準告示 |
| 平成24年 3月13日 | 農林水産省から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：らっきょう） |
| 平成24年 5月16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10月29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 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○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 |
| 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)

ベンチアバリカルブイソプロピル

食品名	残留基準値
	ppm
大豆	0.05
ばれいしょ	0.02
はくさい	2
キャベツ	0.05
たまねぎ	0.02
ねぎ(リーキを含む。)	0.7
アスパラガス	0.3
その他のゆり科野菜 ^{注)}	0.05
トマト	2
なす	2
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3
すいか	0.05
メロン類果実	0.05
ぶどう	2

注)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。