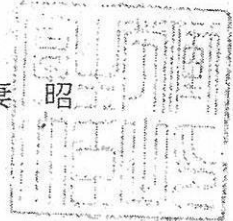


厚生労働省発食安0323第14号
平成22年3月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



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

パクロブトラゾール

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3月23日付け厚生労働省発食安0323第14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項の規定に基づくパクロブトラゾールに係る食品規格（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)

パクロブトラゾール

今般の残留基準の検討については、農林水産省より魚介類への基準値設定依頼がなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、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：パクロブトラゾール [Paclobutrazol (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

トリアゾール系植物成長調整剤である。植物体内におけるジベレリンの生合成を阻害して矮化作用を発現する。

(3) 化学名：

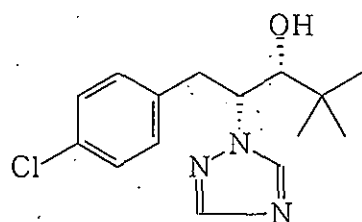
(2*RS*,3*RS*)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)pentan-3-ol

(IUPAC)

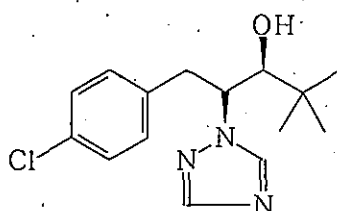
(*R**,*R**)-(±)-β-[(4-chlorophenyl)methyl]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

(CAS)

(4) 構造式及び物性



(2*R*,3*R*)-体



(2*S*,3*S*)-体

分子式 $C_{15}H_{20}ClN_3O$

分子量 293.5

水溶解度 2.29×10^{-2} g/L (20.0°C)

分配係数 $\log_{10}Pow = 3.11$ (23.0°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本薬の適用範囲および使用法は以下のとおり。

① 0.6%パクロブトラゾール粒剤

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	パクロブトラゾールを含む農薬の総使用回数
水稲	節間短縮による倒伏軽減	2~3 kg/10a	出穂 7~20 日前	1回	湛水散布	1回
	登熟歩合向上	3 kg/10a	出穂 10~20 日前			

② 21.5%パクロブトラゾールフロアブル

作物名	使用目的	使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	パクロブトラゾールを含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
もも	新梢伸長抑制	1000~2000倍	200~300 L/10a	満開後 3~12 週間 (但し収穫 14 日前まで)	4回以内	茎葉散布	4回以内
おうとう				満開後 3~6 週間 (但し収穫 14 日前まで)	2回以内		2回以内
温州みかん		1000倍		新梢発芽前 (1月下旬) ~新梢発芽 5 mm 以下 (春期)	1回		1回
やまもも		250~500倍		新梢伸長開始期 又は剪定後 新梢伸長開始期 (但し収穫 60 日前まで)			
		500倍					

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

パクロブトラゾール

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。凝固法あるいはフロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフで定量する。

定量限界 パクロブトラゾール：0.005 ～ 0.05 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を、別紙1にまとめた。

4. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が推定されていることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度^{注1)}及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田PECTier2^{注2)}及び非水田PECTier1^{注3)}を算出したところ、水田PECTier2は0.21 ppb、非水田PECTier1は0.041 ppbとなったことから、水田PECTier2の0.21ppbを採用した。

(2) 生物濃縮係数

パクロブトラゾール（0.5 mg/L）を用いた14日間の取込期間及び7日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。パクロブトラゾール濃度分析の結果から、BCF_{ss}^{注4)}=34と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度：0.21 ppb、BCF：34 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.21 \text{ ppb} \times (34 \times 5) = 35.7 \text{ ppb} \approx 0.036 \text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

注4) BCFss: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。
(参考: 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたパクロブトラゾールに係る食品健康影響評価について、以下の通り評価されている。

無毒性量: 2.0 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数: 100

ADI: 0.02 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はされておらず、国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリアおよびニュージーランドについて調査したところ、EUにおいていちご、ラズベリー、ブラックベリー等に、オーストラリアにおいてアボガド、マンゴー等に、ニュージーランドにおいて核果類等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

パクロブトラゾールとする。

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、食品中の暴露評価対象物質としてパクロブトラゾール(親化合物のみ)と設定されている。

(2) 基準値案

別紙2の通りである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までパクロブトラゾー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無いとの仮定の下におこなった。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	3.5
幼小児 (1~6歳)	9.7
妊婦	3.0
高齢者 (65歳以上)	3.5

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。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

パクロボトラゾールの国内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) [パクロボトラゾール]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	0.6%粒剤	4 kg/10 a 湛水散布	1	47日	圃場A: <0.01 (#) (注2)
					55日	圃場B: <0.01 (#)
水稻 (稲わら)	2	0.6%粒剤	4 kg/10 a 湛水散布	1	47日	圃場A: 0.08 (#)
					55日	圃場B: 0.26 (#)
水稻 (玄米)	2	0.6%粒剤	3 kg/10 a 湛水散布	1	55日	圃場A: <0.005
					38日	圃場B: <0.005
水稻 (稲わら)	2	0.6%粒剤	3 kg/10 a 湛水散布	1	55日	圃場A: 0.20
					38日	圃場B: 0.21
もも (果肉)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 180、200 L/10 a 茎葉散布	4	14、21、28日	圃場A: 0.012
					18、24、31日	圃場B: 0.026 (4回、24日)
もも (果皮)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 180、200 L/10 a 茎葉散布	4	14、21、28日	圃場A: 0.16
					18、24、31日	圃場B: 1.01 (4回、24日)
もも (果肉)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 400 L/10 a 土壌灌注	1	95日	圃場A: <0.01 (#)
					103日	圃場B: <0.01 (#)
もも (果皮)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 400 L/10 a 土壌灌注	1	95日	圃場A: <0.01 (#)
					103日	圃場B: <0.01 (#)
おうとう (果実)	2	21.5%フロアブル剤	1000倍 200、450 L/10 a 茎葉散布	2	14、21、28日	圃場A: 0.05
					13、19日	圃場B: 0.16 (#)
おうとう (果実)	1	21.5%フロアブル剤	1000倍 400 L/10 a 土壌灌注	1	76日	圃場A: <0.01 (#)
おうとう (果実)	1	21.5%フロアブル剤	500倍 180 L/10 a 土壌灌注	1	56日	圃場A: <0.01 (#)
温州みかん (果肉)	2	21.5%フロアブル剤	250倍 300 L/10 a 茎葉散布	1	261日	圃場A: <0.005
					272日	圃場B: <0.005
温州みかん (果皮)	2	21.5%フロアブル剤	250倍 300 L/10 a 茎葉散布	1	261日	圃場A: <0.04
					272日	圃場B: <0.04
やまもも(果実)	2	21.5%フロアブル剤	500倍 300 L/10 a 茎葉散布	1	60、75日	圃場A: 0.02
						圃場B: 0.06

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。

(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日付け「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」）

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) (#) 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。

農産物名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.05	0.1	○			<0.005,0.005/<0.01(#),<0.01(#)
すいか メロン類果実 まくわうり		0.2				
みかん	0.02	0.5	○			<0.005,<0.005
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ	0.5 1 1 1 1	0.5 1 1 1 1				
もも ネクタリン あんず(アブリコットを含む) すもも(プルーンを含む) うめ おうとう(チェリーを含む)	0.2 0.05 0.05 0.05 0.05 0.5	0.5 0.05 0.05 0.05 0.05 0.5	○ ○			0.012,0.026(\$)/<0.01(#),<0.01(#) 0.05,0.16(#)/<0.01(#)/<0.01(#)
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハックルベリー その他のベリー類果実		0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5				
ぶどう かき		0.5 0.01			0.01	オーストラリア
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	0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01				
その他の果実	0.01	0.01				
アーモンド	0.05	0.05				
その他のスパイス	0.2	0.5	○			<0.04,<0.04(みかん果皮)
魚介類	0.04					推:0.036

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (\$)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。
 「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

パクロブトラゾール推定摂取量 (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
米(玄米をいう。)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
みかん	0.02	0.8	0.7	0.9	0.9
りんご	0.5	17.7	18.1	15.0	17.8
日本なし	1	5.1	4.4	5.3	5.1
西洋なし	1	0.10	0.10	0.10	0.10
マルメロ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
もも	0.2	0.1	0.1	0.8	0.0
ネクタリン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アンズ(アプリコットを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも(プルーンを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
うめ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
おうとう(チェリーを含む。)	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のベリー類果実	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
バナナ	0.01	0.1	0.1	0.1	0.2
キウイ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
グアバ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
パッションフルーツ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
なつめやし	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.01	0.0	0.1	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類	0.04	3.8	1.7	3.8	3.8
計		37.4	30.6	33.5	37.7
ADI比(%)		3.5	9.7	3.0	3.5

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成元年 3月24日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年10月 4日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成19年12月 4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1204002）
平成21年 4月 2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 3月23日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成22年 6月 4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]

- 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科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
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
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)

パクロブトラゾール

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.05
みかん	0.02
りんご	0.5
日本なし	1
西洋なし	1
マルメロ	1
びわ	1
もも	0.2
ネクタリン	0.05
あんず(アプレコットを含む。)	0.05
すもも(ブルーンを含む。)	0.05
うめ	0.05
おうとう(チェリーを含む)	0.5
その他のベリー類果実 ^(注1)	0.5
バナナ	0.01
キウイ	0.01
パパイヤ	0.01
アボカド	0.01
パイナップル	0.01
グアバ	0.01
マンゴー	0.01
パッションフルーツ	0.01
なつめやし	0.01
その他の果実 ^(注2)	0.01
アーモンド	0.05
その他のスパイス ^(注3)	0.2
魚介類	0.04

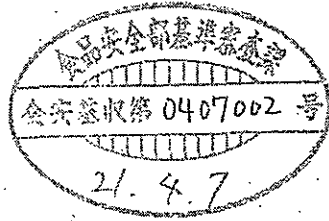
(注1)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

(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。

(注3)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

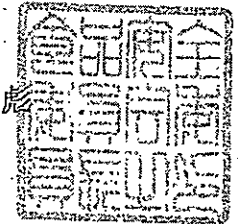


府食第 312 号
平成 21 年 4 月 2 日



厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 12 月 4 日付け厚生労働省発食安第 1204002 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パクロブトラゾール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

パクロブトラゾールの一日摂取許容量を 0.02 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

パクロブトラゾール

2009年4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	3
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	3
○ 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. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 吸収	7
(2) 分布	7
(3) 代謝物同定・定量	8
(4) 排泄	8
2. 植物体内運命試験	9
(1) 水稻	9
(2) りんご	10
(3) なたね	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①	11
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②	11
(3) 好氣的土壌中運命試験①	12
(4) 好氣的土壌中運命試験②	12
(6) 土壌吸着試験	13
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験	13
(2) 水中光分解試験(緩衝液)	13
(3) 水中光分解試験(自然水)①	14
(4) 水中光分解試験(自然水)②	14
5. 土壌残留試験	14

6. 作物等残留試験	15
(1) 作物残留試験	15
(2) 魚介類における最大推定残留値	15
7. 後作物残留試験	15
8. 一般薬理試験	15
9. 急性毒性試験	17
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
1.1. 亜急性毒性試験	18
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	18
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	19
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	19
1.2. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	21
1.3. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 発生毒性試験(ラット)①	22
(3) 発生毒性試験(ラット)②	22
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	23
1.4. 遺伝毒性試験	23
III. 食品健康影響評価	25
・別紙1:代謝物/分解物等略称	29
・別紙2:検査値等略称	30
・別紙3:作物残留試験成績	31
・別紙4:後作物残留試験成績	33
・参照	34

＜審議の経緯＞

1989年	3月	24日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	10月	4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	12月	4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1204002号）、関係書類の接受（参照2～4）
2007年	12月	6日	第218回食品安全委員会（要請事項説明）（参照5）
2008年	1月	28日	第11回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照6）
2008年	8月	19日	第42回農薬専門調査会幹事会（参照7）
2009年	2月	19日	第274回食品安全委員会（報告）
2009年	2月	19日	より3月20日 国民からの御意見・情報の募集
2009年	4月	1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
2009年	4月	2日	第280回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手文至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
西川秋佳

若栗 忍

(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

*: 2009年1月19日まで

要 約

トリアゾール系植物成長調整剤である「パクロブトラゾール」(CAS No. 76738-62-0)について、農薬抄録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(水稻、りんご及びなたね)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット、マウス、ウサギ及びモルモット)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びウサギ)、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、パクロブトラゾール投与による影響は、主に体重増加量及び肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響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2.0 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0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：パクロブトラゾール

英名：paclobutrazol (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(2*RS*,3*RS*)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ペンタン-3-オール

英名：(2*RS*,3*RS*)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)pentan-3-ol

CAS (No. 76738-62-0)

和名：(*R**,*R**)-(±)-β-[(4-クロロフェニル)メチル]-α-(1,1-ジメチルエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：(*R**,*R**)-(±)-β-[(4-chlorophenyl)methyl]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

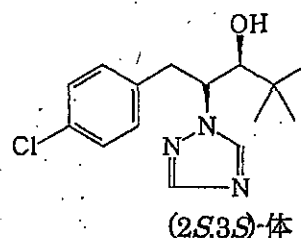
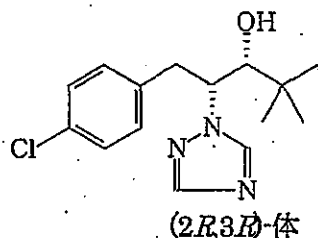
4. 分子式

C₁₅H₂₀ClN₃O

5. 分子量

293.5

6. 構造式



※存在比不明

7. 開発の経緯

パクロブトラゾールは、英国 ICI 社 (現 シンジェンタ社) によって開発 (1986 年より販売) されたトリアゾール系植物成長調整剤であり、植物体内のジベレリン合成を阻害することにより、植物に矮化作用を示す。2007 年時点で、米国、英国等 20 カ国以上で登録が取得されている。

日本においては 1989 年 3 月 24 日に初めて農薬登録された。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。また、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。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験（II.1~4）は、パクロブトラゾールのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]パクロブトラゾール）、トリアゾール環の3位及び5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri- ^{14}C]パクロブトラゾール）及び3-ペンタノールの2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[pen- ^{14}C]パクロブトラゾール）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パクロブトラゾールに換算した。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) 吸収

①血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各6~15匹）に [phe- ^{14}C]パクロブトラゾールを5または250 mg/kg 体重で単回経口投与し、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。

5 mg/kg 体重投与群では、最高血中濃度到達時間（ T_{\max} ）は雌雄とも投与2時間後であった。250 mg/kg 体重投与群では、 T_{\max} は雄では投与4時間後、雌では投与7時間後（動態モデルにより算出）であった。（参照2）

表1 血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	5		250	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	2	2	4	8
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.784	1.72	57.0	27.6
$T_{1/2}$ (時間)	8.4	6.2	8.9	12

②吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた胆汁中排泄率及び尿中排泄率から、吸収率は、81~95%と算出された。

(2) 分布

Wistar ラット（一群雌雄各15匹）に [phe- ^{14}C]パクロブトラゾールを5または250 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

5 mg/kg 体重投与群では、ほとんどの組織で投与2~8時間後に放射能濃度が最高値に達し、その後減衰した。250 mg/kg 体重投与群の雄では、すべての組織で投与6時間後の放射能濃度が最も高く、雌では、放射能濃度は大部分の組織で投与7~16

時間後に最高値に達した（肝のみ投与26時間後に最高値に達した）。

いずれの投与群も、肝臓で放射能濃度が高く、5 mg/kg体重投与群では、最高値が6.71~12.0 µg/g、250 mg/kg体重投与群では、最高値が120~137 µg/gに達した。放射能濃度はその後減衰し、肝組織における推定消失半減期は、5及び250 mg/kg体重投与群でそれぞれ13.3~13.5及び12.7~13.7時間と算出された。250 mg/kg体重投与群では脂肪組織の放射能濃度も高く、最高値が144~212 µg/gであったが、消失は速やかであった。

その他の組織では、5 mg/kg体重投与群では雌雄で腎臓、雌で性腺、副腎及び脂肪組織に、250 mg/kg体重投与群では雌雄で副腎に、残留放射能が比較的多く認められた。

また、Wistar ラット（雌雄各3匹）に[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを10 mg/kg体重で単回経口投与した試験[1. (4)①]の試験終了時（投与96時間後）の組織中放射能を測定したところ、肝臓に総投与放射能（TAR）の0.05~0.08%（0.08~0.18 µg/g）の放射能が認められたが、他の組織においてはいずれも0.01%TAR未満であった。（参照2）

(3) 代謝物同定・定量

Wistar ラット（雌雄各4匹）に[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを250 mg/kg体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後96時間の尿中に、親化合物は痕跡程度存在した。尿中に認められた代謝物はBの抱合体（グルクロン酸抱合体及び未同定抱合体）及びCであり、雄ではC（39%TAR）が最も多く、Bの抱合体が7%TAR存在した。雌ではBの抱合体（31%TAR）が最も多く、Cは14%TARであった。

投与後96時間の糞中には、親化合物が雌雄とも5%TAR存在した。検出された代謝物はB、Bの抱合体及びCであった。代謝物の存在量に性差はなく、Bの抱合体が7~26%TAR、Cが2~13%TAR、Bが1~6%TAR存在した。

胆汁中排泄試験[1. (4)②]における胆汁中には、親化合物の存在量は痕跡程度であり、代謝物は、雌雄でBの抱合体（50~51%TAR）及びC（2~6%TAR）が、雄でCの抱合体（10%TAR）が検出された。

ラットにおけるパクロブトラゾールの代謝経路は、*tert*-ブチル基の酸化による代謝物B及びCならびにそれらの抱合体の生成と考えられた。（参照2）

(4) 排泄

①尿及び糞中排泄

Wistar ラット（雌雄各3匹）に[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを10 mg/kg体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与放射能は速やかに尿及び糞中に排泄され、投与後48時間で80.0~87.1% TARが、投与後96時間で90.4~93.5%TARが排泄された。投与後96時間の排泄

は、雄で尿中に 39.2%TAR、糞中に 53.5%TAR、雌で尿中に 52.6%TAR、糞中に 37.0%TAR であり、雌雄で尿及び糞中への排泄比率が異なっていた。(参照 2)

また、Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを 5 または 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の累積排泄率に、投与量及び性別による差は認められず、尿中に 47.9~75.2%TAR、糞中に 20.2~47.6%TAR が排泄された。(参照 2)

②胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雌雄各 2 匹) に [tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを 250 mg/kg 体重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 96 時間の胆汁中には、雄で 73.0~76.3%TAR、雌で 46.4~63.7%TAR が排泄された。尿中には、雄で 18.2~21.9%TAR、雌で 30.3~34.9%TAR が排泄され、糞中排泄は、雄で 2.5~3.0%TAR、雌で 3.6~9.4%TAR と低値であったことから、投与放射能の大部分が吸収された後、胆汁を経て糞中に排泄されると考えられた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

粒剤化した [tri-¹⁴C]パクロブトラゾール、[pen-¹⁴C]パクロブトラゾールまたは [phe-¹⁴C]パクロブトラゾールを、ポット移植後 (出穂 26 日前) の水稲 (品種: イシカリ) に 190 g ai/ha の処理量 (約 1.63 mg) で散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理 83 日後 (収穫期) の水稲試料中放射能分布は表 2 に示されている。

表 2 水稲試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	稲わら	玄米
[tri- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	2.40	0.21
[pen- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	1.69	0.05
[phe- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	1.36	0.04

稲わら中では、いずれの標識体処理区でも親化合物、代謝物 B 及び D が認められ、このうち代謝物 B (遊離体及び抱合体の合計) が最も多く、総残留放射能 (TRR) の 46.4~50.9% (0.68~1.22 mg/kg) 存在した。親化合物は 18.3~27.8%TRR、代謝物 D は 0.2~0.6%TRR であった。[tri-¹⁴C]パクロブトラゾール処理区では、代謝物 E 及び F がそれぞれ 1.6 及び 1.9%TRR 存在した。

玄米中では、いずれの標識体処理群でも親化合物、代謝物 B (遊離体及び抱合体の合計) 及び D が存在した。[pen-¹⁴C]パクロブトラゾール及び [phe-¹⁴C]パクロブ

トラゾール処理区では代謝物 B が 20.0~22.2%TRR (0.009~0.010 mg/kg)、親化合物が 16.4~17.3%TRR (0.008~0.009 mg/kg)、代謝物 D が 0.6~1.0%TRR (0.001 mg/kg 未満) 存在した。[tri-¹⁴C]パクロブトラゾール処理区では親化合物及び代謝物 B はそれぞれ 3.7 及び 2.3%TRR であり、また代謝物 E、F 及び G が認められ、それぞれ 34.5%TRR (0.072 mg/kg)、31.9%TRR (0.067 mg/kg) 及び 1.0%TRR (0.002 mg/kg) 存在した。

水稲におけるパクロブトラゾールの主要代謝経路は、稲わらでは *tert*-ブチル基の酸化による代謝物 B (パクロブトラゾールジオール) の生成及びその抱合体の生成、玄米では代謝物 B を経て、その抱合体及び E (トリアゾールアラニン) 及び F (トリアゾール酢酸) の生成と考えられた。(参照 2)

(2) りんご

フロアブルに調製した [tri-¹⁴C]パクロブトラゾールまたは [phe-¹⁴C]パクロブトラゾールを、りんご樹 (品種: Cox's Orange Pippin) に 600~650 mg ai/ha の処理量で、緑化期から収穫 21 日前まで 4 回散布し、植物体内運命試験が実施された。

収穫時 (最終散布 21 日後) のりんご果実試料中放射能分布は表 3 に示されている。

表 3 りんご果実試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	果実全体	果皮	果肉	種子
[tri- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	0.32	0.99	0.12	0.42
[phe- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	0.23	0.83	0.079	0.11

果実全体では、54~66%TRR が親化合物であった。また、両標識体処理区で代謝物として B、C 及び D が検出され、このうち最も多かったのは代謝物 B (6~9%TRR) であり、代謝物 C 及び D は 0.4~1%TRR であった。[tri-¹⁴C]パクロブトラゾール処理区では代謝物 E 及び F が検出され、それぞれ 6 及び 10%TRR 存在した。

りんごにおける主要代謝経路は、ほとんどが親化合物のまま、一部が B、E 及び F へと代謝されると考えられた。(参照 2)

(3) なたね

フロアブルに調製した [tri-¹⁴C]パクロブトラゾールまたは [phe-¹⁴C]パクロブトラゾールを、茎の伸長期から花蕾出現期のなたね (品種: Global) に、約 60 g ai/ha の処理量で噴霧し、植物体内運命試験が実施された。噴霧 90 日後の未成熟なたね植物体及び噴霧 117~125 日後の成熟なたね種子を採取し、試料とした。

処理後のなたね試料中放射能分布は表 4 に示されている。

表4 なたね試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	未成熟植物体	成熟種子
[tri- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	0.199	0.167
[phe- ¹⁴ C]パクロブトラゾール	0.030	0.004

未成熟植物体中には、親化合物が 0.003~0.005 mg/kg (2.7~10.9%TRR) 存在した。

成熟種子中の代謝物は、[tri-¹⁴C]パクロブトラゾール処理した種子のみ分析した。種子中に親化合物はごく少量 (0.0001 mg/kg、0.03%TRR) 検出された。代謝物は多数存在したが、最も多かったのは代謝物 E (0.058 mg/kg、31.1%TRR) であり、その他 5%TRR を超える代謝物は存在しなかった。

なたねにおける主要代謝物 E は、トリアゾールとセリンの抱合により生成したものと考えられた。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①

[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを砂壤土 (茨城) に乾土あたり 0.145 mg/kg (最大慣行処理量の 0.18 kg ai/ha に相当) の濃度で表層水に添加して水及び土壌中に均一に分布させ、25°Cの暗条件で、120 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

添加 0 日後には土壌中に 96.1%TRR の放射能が存在し、水相から土壌中への移行が急速であったことが示された。試験終了時の土壌中放射能は 96.2%TRR であった。添加 0 日後の水中の放射能は 4.5%TRR、試験終了時 (120 日後) には 0.9%TRR であった。揮発性物質は生成されなかった。

抽出物中の主要成分は親化合物であり、試験終了時の水中に 0.6%TRR、土壌中に 83.6%TRR 存在した。代謝物 D が添加 63 日後以降検出されたが、0.7~0.9%TRR であった。また、分解物 G が痕跡程度検出された。

パクロブトラゾールの土壌中及び湛水土壌系全体での推定半減期は、それぞれ 734 及び 639 日と算出された。(参照 2)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②

[pen-¹⁴C]パクロブトラゾールまたは[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールを砂壤土 (英国) に、[tri-¹⁴C]パクロブトラゾールをシルト質埴土 (茨城) に、それぞれ 1 kg ai/ha 相当量となるよう添加した後、2 cm の深さまで湛水し、20±1°C、12 カ月間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

試験終了時、放射能は水中に 1.6~6.1%TRR、土壌抽出物中に 73.2~83.5%TRR 存在した。¹⁴CO₂ の生成量は 4.6%TRR 以下であった。水中及び土壌抽出物中で最