

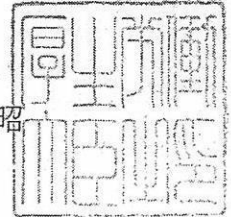
天

7

厚生労働省発食安0527第3号
平成22年5月27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

シエノピラフェン

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27日付け厚生労働省発食安0527第3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エノピラ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)

シエノピラフェン

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：シエノピラフェン[Cyenopyrafen (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

プロペンニトリル骨格を有する殺ダニ剤である。作用機構として、代謝生成物がミトコンドリア電子伝達系複合体IIに結合し、コハク酸からコエンザイムQへの電子の流れを阻害することにより作用すると考えられている。

(3) 化学名：

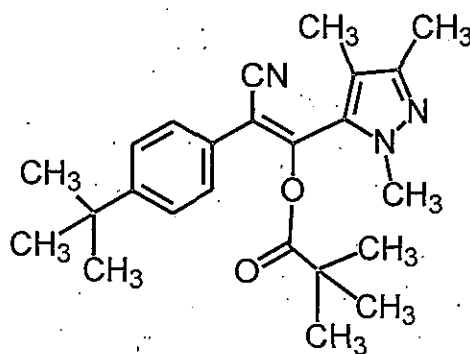
(*E*)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-2-cyano-

1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate (IUPAC)

(1*E*)-2-cyano-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-

1-(1,3,4-trimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)ethenyl 2,2-dimethylpropanoate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂
分子量	393.52
水溶解度	0.30 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 5.6 (40°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用病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】、【使用回数】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 30%シエノピラフェンフロアブル

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	シエノピラフェンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ	2000～3000倍		収穫7日前まで			2回以内
	チャノホコリダニ						
りんご なしもも ネクタリン 小粒核果類 おうとう	ハダニ類	2000倍	200～700L/10a	収穫前日まで	1回	散布	1回
ぶどう				収穫14日前まで			
いちご							
すいか メロン	チャノホコリダニ			収穫前日まで	2回以内		2回以内
なす					1回		1回
茶	カンザウハダニ チャノホコリダニ		200～400L/10a	摘採7日前まで			

② 20%シエノピラフェン・15%ピリダベンフロアブル

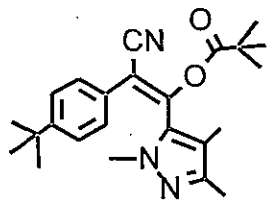
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シエノピラフェンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ サビダニ類 チャノホコリダニ	2000倍	200～700L/10a	収穫7日前まで	1回	散布	2回以内

3. 作物残留試験

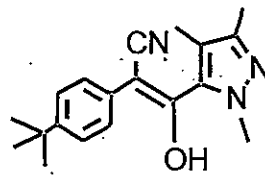
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

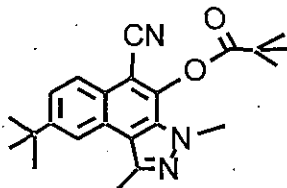
- ・ シエノピラフェン
- ・ (*Z*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-2-シアノ-1-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)ビニル=2,2-ジメチルプロピオナート (代謝物B)
- ・ (*E*)-2-(4-*tert*-ブチルフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロパ-2-エンニトリル (代謝物C)
- ・ 8-(*tert*-ブチル)-5-シアノ-1,3-ジメチル-ベンゾ[*e*]1*H*-インダゾール-4-イル=2,2-ジメチルプロピオナート (代謝物D)
- ・ (*E*)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2-ヒドロキシ-*tert*-ブチル)フェニル]-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロパ-2-エンニトリル (代謝物E)



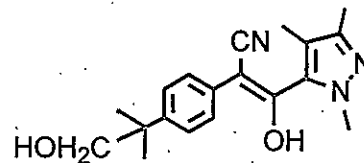
代謝物B



代謝物C



代謝物D



代謝物E

② 分析法の概要

シエノピラフェン

試料からリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出し、 C_{18} ミニカラム、アルミナ(酸性)ミニカラム、シリカゲルミニカラム等を用いて精製した後、ガスクロマトグラフ(NPD^{注)}又は液体クロマトグラフ/質量分析計で定量する。

注) NPD: Nitrogen Phosphorus Detector (高感度窒素・リン検出器)

代謝物B、代謝物C、代謝物D及び代謝物E

試料からリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出する。代謝物B、代謝物C及び代謝物Dについては、 C_{18} ミニカラム、アルミナ(酸性)ミニカラム、シリカゲルミニカラム等を用いて精製した後、それぞれガスクロマトグラフ(NPD)又は液体クロマトグラフ/質量分析計、高速液体クロマトグラフ(HPLC-UV)、ガスクロマトグラ

フ(NPD)で定量する。代謝物Eについては、塩酸条件下で抱合体を加水分解し、ヘキサン/ジエチルエーテル混液に転溶後、グラファイトカーボンミニカラム等を用いて精製し、液体クロマトグラフ/質量分析計で定量する。分析値については、それぞれBは換算係数1.00、Cは換算係数1.27、Dは換算係数1.04、Eは1.21を用いてシエノピラフェンに換算した値で示す。

定量限界 シエノピラフェン、代謝物B、
代謝物C、代謝物D及び代謝物E : 0.01~0.1 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項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたシエノピラ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。

① 無毒性量 : 5.1 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

② 無毒性量 : 5 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 23日間

安全係数 : 100

ADI : 0.05 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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

シエノピラフェンとする。

作物残留試験において、シエノピラフェンの他、代謝物B、代謝物C、代謝物D及び代謝物Eについて分析が行われているが、一部の作物を除きいずれの代謝物もシエノピラフェンと比較して十分に低い残留量であることから、規制対象として代謝物B、代謝物C、代謝物D及び代謝物Eを含めないこととした。

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としてシエノピラフェン（親化合物のみ）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エノピラ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ないとの仮定の下におこなった。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	11.6
幼小児（1～6歳）	25.1
妊婦	11.2
高齢者（65歳以上）	14.0

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。

シエノピラ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) 【シエノピラフェン】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
なす (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.08 圃場B: 0.22
すいか (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
メロン (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
みかん (果肉)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 744L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01(注2)
みかん (果皮)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 744L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 4.14 圃場B: 2.38(注2)
みかん (果肉)	2	30%フロアブル	2000倍散布 700L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
みかん (果皮)	2	30%フロアブル	2000倍散布 700L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 6.41 圃場B: 1.66
なつみかん (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 600L/10a	1回	7, 14, 28, 56日	圃場A: 0.70 圃場B: 0.32
なつみかん (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 495, 1083~1917L/10a	2回	7, 14, 28, 56日	圃場A: 0.52 圃場B: 0.90(注2)
すだち (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	1回	7, 14, 28, 56日	圃場A: 0.13
すだち (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 700L/10a	2回	7, 14, 28, 56日	圃場A: 0.32
かぼす (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 640L/10a	1回	6, 14, 28, 56日	圃場A: 0.22(1回, 6日)(注2)
かぼす (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 800L/10a	2回	7, 14, 28, 56日	圃場A: 0.26(注2)
りんご (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 600, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.38 圃場B: 0.76
日本なし (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 700, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.72 圃場B: 0.15
もも (果肉)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.02 圃場B: 0.02
もも (果皮)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 6.01 圃場B: 5.12
ネクタリン (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.21(1回, 3日) 圃場B: 0.36
すもも (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.04 圃場B: <0.01
うめ (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250, 480L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.76(1回, 3日) 圃場B: 1.65
おうとう (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 600L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.36(1回, 3日) 圃場B: 0.53(1回, 7日)
いちご (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.92 圃場B: 0.56
いちご (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 300, 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 1.30 圃場B: 1.02
ぶどう (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 640L/10a	1回	14, 21, 28, 42日	圃場A: 0.09 圃場B: 2.80(1回, 21日)
茶 (荒茶)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 48.8 圃場B: 5.0
茶 (浸出液)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: <0.1 圃場B: <0.1
茶 (荒茶)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 14.0 圃場B: 15.4
茶 (浸出液)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日 7, 14, 22日	圃場A: <0.1 圃場B: <0.1

(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) (注)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験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	0.7	0.7	○			0.08,0.22(\$)
すいか	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
メロン類果実	0.05		申			<0.01,<0.01
みかん	0.05	0.05	○・申			<0.01,<0.01(#)/ <0.01,<0.01
なつみかんの果実全体	2	2	○・申			0.70,0.32/0.52,0.90(#)
レモン	2	2	○・申			(なつみかんを参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2	2	○・申			(なつみかんを参照)
グレープフルーツ	2	2	○・申			(なつみかんを参照)
ライム	2	2	○・申			(なつみかんを参照)
その他のかんきつ類果実	2	2	○・申			(なつみかんを参照)
りんご	2	2	○			0.38,0.76
日本なし	2	2	○			0.72(\$),0.15
西洋なし	2	2	○			(日本なしを参照)
もも	0.1	0.1	○			0.02,0.02
ネクタリン	1		○・申			0.21,0.36(\$)
あんず(アブリコットを含む。)	5		申			(うめを参照)
すもも(ブルーベリーを含む。)	0.2		申			0.04(\$),<0.01
うめ	5		申			0.76,1.65(\$)
おうとう(チェリーを含む。)	2	2	○			0.36,0.53(\$)
いちご	3	2	○・申			1.30,1.02
ぶどう	5		申			0.09,2.80(\$)
茶	60	60	○			48.8(\$),5.0/ 14.0,15.4(荒茶)
その他のスパイス	15	10	○・申			4.14,2.38(#)/ 6.41(\$),1.66 (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)

シエノピラフェン推定摂取量 (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	0.7	2.8	0.6	2.3	4.0
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
みかん	0.05	2.1	1.8	2.3	2.1
なつみかんの果実全体	2	0.2	0.2	0.2	0.2
レモン	2	0.6	0.4	0.6	0.6
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	2	0.8	1.2	1.6	0.4
グレープフルーツ	2	2.4	0.8	4.2	1.6
ライム	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のかんきつ類果実	2	0.8	0.2	0.2	1.2
りんご	2	70.6	72.4	60.0	71.2
日本なし	2	10.2	8.8	10.6	10.2
西洋なし	2	0.20	0.20	0.20	0.20
もも	0.1	0.1	0.1	0.4	0.0
ネクタリン	1	0.1	0.1	0.1	0.1
アンズ (アプリコットを含む。)	5	0.5	0.5	0.5	0.5
すもも (プルーンを含む。)	0.2	0.0	0.0	0.3	0.0
うめ	5	5.5	1.5	7.0	8.0
おうとう (チェリーを含む。)	2	0.2	0.2	0.2	0.2
いちご	3	0.9	1.2	0.3	0.3
ぶどう	5	29.0	22.0	8.0	19.0
茶	60	180.0	84.0	210.0	258.0
その他のスパイス	15	1.5	1.5	1.5	1.5
計		308.7	197.9	310.7	379.6
ADI比 (%)		11.6	25.1	11.2	14.0

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19年	2月23日	農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡(新規:かんきつ、りんご、なし等)
平成19年	3月5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	1月17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20年	11月27日	残留農薬基準告示
平成21年	7月27日	農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:ネクタリン、ぶどう等)
平成21年	8月4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14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27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生活基礎科学研究室教授
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)

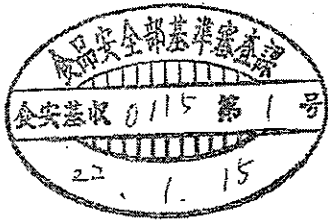
答申 (案)

シエンピラフェン

食品名	残留基準値
	ppm
なす	0.7
すいか	0.05
メロン類果実	0.05
みかん	0.05
なつみかんの果実全体	2
レモン	2
オレンジ(含ネーブルオレンジ)	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
その他のかんきつ類果実 ^(注1)	2
りんご	2
日本なし	2
西洋なし	2
もも	0.1
ネクタリン	1
あんず(アプレコットを含む。)	5
すもも(プルーンを含む。)	0.2
うめ	5
おうとう(チェリーを含む。)	2
いちご	3
ぶどう	5
茶	60
その他のスパイス ^(注2)	15

(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。

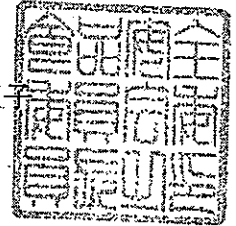
(注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 30 号
平成 22 年 1 月 14 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 8 月 4 日付け厚生労働省発食安 0804 第 5 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エノピラ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

シエノピラフェンの一日摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

シエノピラフェン

(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
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	6
I. 評価対象農業の概要	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) シエノピラフェン	8
(2) シエノピラフェン及び代謝物Bの比較代謝試験	15
2. 植物体内運命試験	17
(1) みかん	17
(2) なす	18
(3) いちご	19
3. 土壌中運命試験	20
(1) 好氣的土壌中運命試験	20
(2) 土壌表面光分解試験	20
(3) 土壌吸着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験	21
(2) 水中光分解試験(蒸留水)	22
(3) 水中光分解試験(自然水)	22
5. 土壌残留試験	23
6. 作物等残留試験	23
(1) 作物残留試験	23
(2) 推定摂取量	24
7. 一般薬理試験	24
8. 急性毒性試験	25

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	27
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	33
(2) 発生毒性試験(ラット)	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験—ラットの子宮における催腫瘍性に関する検討	36
Ⅲ. 食品健康影響評価	39
▪ 別紙1: 代謝物/分解物等略称	43
▪ 別紙2: 検査値等略称	44
▪ 別紙3: 作物残留試験成績	45
▪ 別紙4: 推定摂取量	47
▪ 参照	48

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2007年 2月 23日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準
設定依頼（新規：かんきつ、りんご、なし等）
- 2007年 3月 5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0305002号）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照1～56）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）（参照57）
- 2007年 5月 18日 第11回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照58）
- 2007年 8月 23日 追加資料受理（参照59）
- 2007年 11月 9日 第17回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照60）
- 2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会（参照61）
- 2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会（報告）
- 2007年 12月 13日 より 2008年 1月 11日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 1月 15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 1月 17日 第222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62）
- 2008年 11月 27日 残留農薬基準告示（参照63）

－第2版関係－

- 2009年 7月 27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：ネクタリン、ぶどう等）
- 2009年 8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0804第5号）、関係書
類の接受（参照64～66）
- 2009年 8月 6日 第297回食品安全委員会（要請事項説明）（参照67）
- 2010年 1月 14日 第316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>

(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

(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

*: 2007年4月1日から

*: 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>

(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
臼井健二
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
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手文至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日～2008年1月15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
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博

佐々木有
代田眞理子****
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

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
山手文至
與語靖洋
吉田 緑

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

若栗 忍
*: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

要 約

ピラゾール系殺虫剤(殺ダニ剤)であるシエノピラフェン(CAS No. 560121-52-0)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、なす及びいちご)、作物残留、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。

各種毒性試験結果から、シエノピラフェン投与による影響は、主に肝臓、腎臓、子宮及び網膜に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで子宮腺癌の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の低値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験における5.1及び5 mg/kg・体重/日であったことから、これらを根拠として、最小値である5 mg/kg・体重/日を安全係数100で除した0.05 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 (殺ダニ剤)

2. 有効成分の一般名

和名：シエノピラフェン

英名：cyenopyrafen (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-2-(4-tertブチルフェニル)-2-シアノ-1-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)ビニル=2,2-ジメチルプロピオナート

英名：(E)-2-(4-tertbutylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate

CAS (No. 560121-52-0)

和名：(1E)-2-シアノ-2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(1,3,4-トリメチル-1Hピラゾール-5-イル)エチニル=2,2-ジメチルプロパノアート

英名：(1E)-2-cyano-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-(1,3,4-trimethyl-1H-pyrazol-5-yl)ethenyl 2,2-dimethylpropanoate

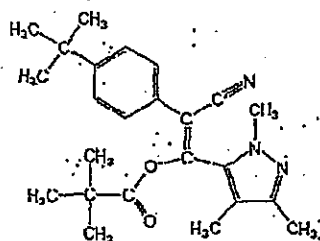
4. 分子式

$C_{24}H_{31}N_3O_2$

5. 分子量

393.52

6. 構造式



7. 開発の経緯

シエノピラフェンは、1998年に日産化学工業株式会社により開発されたピラゾール系殺虫剤 (殺ダニ剤) である。作用機構は既存の殺ダニ剤と異なり、生体内で代謝により生成するシエノピラフェンの加水分解物がミトコンドリア電子伝達系複合体IIに作用し、コハク酸からコエンザイムQへの電子の流れを非拮抗的に阻害することにより、ハダニ類の細胞内呼吸を強く攪乱すると考えられている。

今回、日産化学工業株式会社より農薬取締法に基づく登録申請 (適用拡大：ネクタリン、ぶどう等) 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、シエノピラフェンのベンゼン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[ben-¹⁴C]シエノピラフェン」という。)、ピラゾール環の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン」という。)及び代謝物B(Ζ異性体)のベンゼン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの(以下「[ben-¹⁴C]B」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エノピラフェンに換算した。代謝物/分解物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) シエノピラフェン

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット(一群雌雄各12匹)に[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン又は[ben-¹⁴C]シエノピラフェンをそれぞれ10 mg/kg体重(以下[1.]において「低用量」という。)又は1,000 mg/kg体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回強制経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中放射能濃度推移は表1に示されている。

血漿中において、低用量群では投与1~4時間後にC_{max}(1.00~1.14 µg/g)に達し、T_{1/2}は3.1~5.2時間であった。高用量群では投与3~6時間後にC_{max}(11.9~20.5 µg/g)に達し、T_{1/2}は5.8~9.9時間であった。一方、全血中では、低用量投与2~4時間後、高用量投与1~6時間後でC_{max}(0.58~0.70 µg/g及び6.72~10.7 µg/g)に達した。血漿中の平均放射能濃度は全血中の濃度よりも高かった。標識位置及び雌雄による差は認められなかった。(参照2)

表1 血漿及び全血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン			[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン		
			T _{max} (時間)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (時間)	T _{max} (時間)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (時間)
10	雄	血漿	2	1.05	3.1	1	1.14	4.4
		全血	2	0.58	4.0	2	0.70	11.4*
	雌	血漿	4	1.07	5.2*	2	1.00	4.7
		全血	4	0.60	5.0	2	0.65	19.2*
1,000	雄	血漿	4	11.9	9.9	3	16.0	5.9*
		全血	3	6.72	8.4	3	8.62	4.9*
	雌	血漿	6	13.5	—	6	20.5	5.8
		全血	1	7.63	8.7*	6	10.7	—

*:各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合していない。

—:算出不可。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④c.]における胆汁及び尿中排泄率並びに肝臓及びカーカス中放射能から算出された吸収率は、低用量群の雄で 65.9%、雌で 56.4%、高用量群の雄で 9.2%、雌で 10.2%であった。(参照 2)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 6 匹) に [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、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。

低用量群の T_{max} 付近では、血漿より高い濃度を示す組織は消化管、肝臓、血球及び腎臓のみであった。投与 24 時間後には放射能濃度は減衰したが、消化管、肝臓、腎臓、脂肪、カーカス¹及び骨中の放射能濃度が高かった。

高用量群の T_{max} 付近では、血漿より高い濃度を示す組織は消化管、肝臓、血球のみであった。投与 24 時間後には放射能濃度は概ね減衰したが、消化管、肝臓及びカーカス中の放射能濃度が高かった。

組織中の放射能濃度は、いずれの投与量及び性別においても、内容物を含む消化管を除き、肝臓が最も高かった。標識位置及び性別による差は認められなかった。(参照 2)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近*	投与 24 時間後
10	雄	消化管(80.7)、肝臓(11.8)、血漿(1.18)	消化管(5.19)、肝臓(0.70)、腎臓(0.14)、脂肪(0.09)、甲状腺(0.06)、カーカス(0.05)、精巣上体(0.03)、血漿(0.03)
	雌	消化管(103)、肝臓(7.54)、腎臓(0.61)、血漿(0.50)	消化管(3.60)、肝臓(0.57)、カーカス(0.08)、骨(0.07)、腎臓(0.06)、脂肪(0.06)、脾臓(0.03)、血漿(0.02)
1,000	雄	消化管(8,480)、肝臓(70.4)、血漿(15.5)	消化管(236)、肝臓(15.8)、腎臓(3.39)、脂肪(3.05)、血漿(1.46)
	雌	消化管(10,300)、肝臓(94.4)、血漿(17.1)	消化管(498)、肝臓(29.5)、カーカス(5.99)、腎臓(3.08)、血漿(2.35)

*: 低用量群では、雄で投与 2 時間後、雌で投与 4 時間後、高用量群では、雄で投与 4 時間後、雌で投与 6 時間後。

注) 消化管は内容物を含む。

③ 代謝

a. 尿及び糞中代謝物

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a. 及び b.]から得られた投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞を用いた代謝試験が実施された。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

尿及び糞中代謝物は表3に示されている。

尿中から親化合物は検出されなかった。主要代謝物はEであり、0.1~2.3% TARであった。その他にF、G及びRが0.6% TAR以下で検出された。糞中からは、低用量群では親化合物が24.7~38.1% TAR検出され、主要代謝物はR(42.9~44.7% TAR)、P(17.4~20.6% TAR)、O(12.0~12.2% TAR)及びT(9.5~12.9% TAR)であった。高用量群では、ほとんどが親化合物(85.0~91.6% TAR)であり、低用量群で検出された代謝物が6.0% TAR以下で検出された。

尿及び糞中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、性差は認められなかった。(参照2)

表3 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	試料	シエノ ピラフェン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	尿	—	E(0.6)、R(0.6)、G(0.4)、未知代謝物(1.1)
			糞	24.7	R(42.9)、T(12.9)、E(2.4)、F(0.8)、 G(0.8)、未知代謝物(3.4)
		雌	尿	—	E(2.3)、R(0.4)、G(0.3)、F(0.2)、未知 代謝物(1.2)
			糞	28.6	R(44.7)、T(9.5)、E(1.0)、F(0.8)、G(0.8)、 未知代謝物(0.1)
	1,000	雄	尿	—	E(0.1)、R(0.2)、未知代謝物(0.3)
			糞	88.6	R(5.0)、E(1.4)、未知代謝物(0.5)
		雌	尿	—	E(0.6)、R(0.3)、未知代謝物(0.2)
			糞	91.6	R(6.0)、未知代謝物(0.4)
[ben- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	尿	—	E(0.9)、G(0.5)、F(0.4)、未知代謝物(2.1)
			糞	32.5	P(20.6)、O(12.2)、E(4.8)、G(4.1)、未 知代謝物(16.3)
		雌	尿	—	E(1.9)、G(0.3)、F(0.2)、未知代謝物(1.2)
			糞	38.1	P(17.4)、O(12.0)、G(4.0)、E(2.0)、未 知代謝物(19.0)
	1,000	雄	尿	—	E(0.2)、G(0.1)、未知代謝物(0.4)
			糞	90.2	P(2.0)、O(1.6)、未知代謝物(2.0)
		雌	尿	—	E(0.7)、G(0.1)、未知代謝物(0.5)
			糞	85.0	P(2.9)、O(2.5)、未知代謝物(0.6)

b. 胆汁中代謝物

胆汁中排泄試験[1, (1)④c.]で得られた投与後48時間の胆汁を用いた代謝試験が実施された。また、それらについて、酵素処理(β-グルクロニターゼ/スルファターゼ)による影響についても検討された。

胆汁中代謝物は表 4 に示されている。

胆汁中の代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、親化合物は検出されず、性差は認められなかった。

低用量群における主要代謝物は成分 5 (11.0~20.0%TAR) 及び成分 11 (14.9~18.6%TAR) であり、これらは酵素又は酵素+阻害剤処理によって、成分 5 は E 抱合体 (V)、成分 11 は C 抱合体 (U) として同定された。その他に E、F、G 及び R が 4.3%TAR 以下で検出された。高用量群における主要代謝物は成分 11 (4.2~5.0%TAR) 及び成分 5 (1.5~2.2%TAR) であり、その他に E 及び G が 0.8%TAR 以下で検出された。(参照 2)

表 4 胆汁中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	酵素 処理	シエノ ピラフェン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	無	—	V(20.0)、U(18.6)、G(4.3)、E(1.2)、F(0.4)
			有	—	E(26.5)、C(18.4)、G(4.9)、F(4.7)、R(2.0)
		雌	無	—	U(14.9)、V(11.0)、G(4.3)、E(2.9)、R(0.9)、 F(0.4)
			有	—	E(17.2)、C(11.8)、F(3.8)、G(3.5)、R(3.2)
	1,000	雄	無	—	U(4.2)、V(2.2)、G(0.6)、E(0.2)
			有	—	C(2.4)、U(1.7)、E(1.6)、V(0.9)、G(0.2)、 F(0.2)、R(0.1)
		雌	無	—	U(5.0)、V(1.5)、G(0.8)、E(0.2)
			有	—	U(4.2)、V(1.7)、C(0.7)、E(0.8)、G(0.5)、 F(0.2)、R(0.1)

c. 肝臓及び血漿中代謝物

体内分布試験[1. (1)②]における T_{max} 付近の肝臓及び血漿を用いた代謝試験が実施された。

肝臓及び血漿中代謝物は表 5 に示されている。

肝臓中、血漿中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、親化合物は検出されず、性差は認められなかった。

肝臓中では、低用量群における主要代謝物は R であり、55.6~72.1%TRR であった。その他に C (8.4~17.5%TRR)、E (8.7~14.7%TRR)、F、T 及び G (いずれも 4.3%TRR 以下) が検出された。高用量群における主要代謝物は R(16.6~49.4%TRR)、C(17.5~54.9%TRR) 及び E(9.8~23.1%TRR) であった。

血漿中では、低用量群における主要代謝物は C (61.3~74.4%TRR) であり、その他に E (6.5~11.9%TRR)、F、G 及び R (いずれも 3.7%TRR 以下) が検出された。高用量群における主要代謝物は C (79.8~82.6%TRR)