

ホルペット (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：ホルペット [Folpet (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

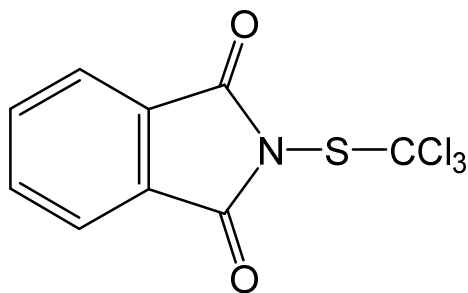
フタルイミド環を有する殺菌剤である。解糖系やクエン酸回路におけるチオール基とアミノ基を有する酵素を不活化することにより、殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

2-[(Trichloromethyl)thio]isindoline-1,3-dione (IUPAC)

1*H*-Isindole-1,3(2*H*)-dione, 2-[(trichloromethyl)thio]- (CAS : No. 133-07-3)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_9H_4Cl_3NO_2S$
分子量	296.55
水溶解度	1.18 mg/L (20°C、pH 5.71)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 2.9$

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。

(1) 国内での使用方法

80.0%ホルペット顆粒水和剤

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	ホルペットを含む農薬の総使用回数
あずき	茎疫病	600倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり	べと病 褐斑病 炭疽病	600～ 800倍	150～300 L/10 a	収穫前日まで			
トマト	疫病	600～ 1000倍		収穫3日前まで			
メロン	べと病	600倍	100～300 L/10 a	収穫3日前まで	5回以内		5回以内
たまねぎ							

(2) 海外での使用方法（米国）

80.0%ホルペット顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	1回当たりの使用量	使用時期	使用方法	本剤の使用回数
ホップ	べと病	280 g/10 a (224 g ai/10 a)	収穫 14日前まで	散布	4回以内

ai:active ingredient (有効成分)

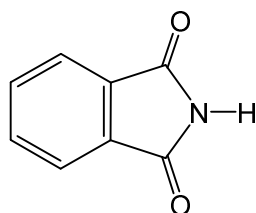
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象の化合物

- ・ホルペット
- ・1*H*-イソインドール-1,3-(2*H*)-ジオン（以下、代謝物Bという）



代謝物B

② 分析法の概要

i) ホルペット

酸性下で磨砕均質化した試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製する。次いで、グラファイトカーボンカラム及びフロリジルカラム、シリカゲルカラム及びグラファイトカーボンカラム又はシリカゲルカラム、グラファイトカーボンカラム及び C₁₈カラムを用いて精製した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) 又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ (GC-NPD) で定量する。

定量限界： 0.01 ppm

ii) 代謝物B

酸性下で磨砕均質化した試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製する。次いで、シリカゲルカラム及びグラファイトカーボンカラム又はシリカゲルカラム、グラファイトカーボンカラム及び C₁₈カラムを用いて精製した後、GC-ECD 又は GC-NPD で定量する。

または、酸性下で磨砕均質化した試料から酢酸エチルで抽出し、0.2 mol/L リン酸緩衝液を加えてヘキサンで洗浄する。リン酸酸性としてジクロロメタンに転溶し、フロリジルカラムを用いて精製した後、GC-ECD で定量する。

定量限界： 0.01 ppm

【海外】

① 分析対象の化合物

・ホルペット

② 分析法の概要

試料からリン酸酸性下アセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びGPCを用いて精製した後、GC-ECDで定量する。

定量限界： 0.02 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 1-1、海外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 1-2 を参照。

4. ADI 及び ARfD 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 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたホルペットに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：10 mg/kg 体重/day

ADI 設定根拠資料①	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（投与方法）	カプセル経口
（期間）	1 年間
ADI 設定根拠資料②	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	強制経口
（期間）	14 日間
ADI 設定根拠資料③	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（投与方法）	強制経口
（期間）	13 日間
ADI 設定根拠資料④	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（投与方法）	強制経口
（期間）	23 日間

安全係数：100

ADI：0.1 mg/kg 体重/day

マウスを用いた発がん性試験において、十二指腸腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍発生メカニズム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は可能であると考えられた。

（参考）ホルペットの遺伝毒性試験においては、*in vitro* 試験で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では全て陰性の結果が得られたので、ホルペット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。

(2) ARfD

① 一般の集団

設定の必要なし

一般の集団に対しては、ホルペットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfD は設定する必要がないと判断した。

② 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：10 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

安全係数：100

ARfD：0.1 mg/kg 体重

5. 諸外国における状況

JMPR が毒性評価を行い、1995 年に ADI が設定され、2004 年に ARfD が設定されている。国際基準はきゅうり、りんご等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてホップ、ぶどう等に、カナダにおいておうとう、にんにく等に、EU において大麦、ぶどう等に、ニュージーランドにおいてりんご、かんきつ類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

ホルペットとする。

一部の作物残留試験において、代謝物 B の分析が行われているが、残留濃度はホルペットと比較して明らかに低いことから、残留の規制対象には含めないこととする。

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ホルペット（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

① 長期暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の 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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	10.3
幼小児 (1~6 歳)	28.3
妊婦	10.7
高齢者 (65 歳以上)	11.7

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (14~50 歳) における摂取量は急性参照用量 (ARfD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙 4 参照。

注) 基準値案、作物残留試験における最高残留濃度 (HR) 又は中央値 (STMR) を用い、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を算出した。

(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。

ホルペット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 (ppm) 注) 【ホルペット/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
きゅうり (果実)	6	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.80/0.02
			800倍散布 200 L/10 a			圃場B : 2.32/0.06
			600倍散布			圃場C : 0.46/0.02
			200~250 L/10 a			圃場D : 1.76/0.04
						圃場E : 1.20/-
						圃場F : 1.71/-
メロン (可食部)	2	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布, 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A : 0.01/- (3回, 7日)
			600倍散布, 250 L/10 a			圃場B : 0.07/-
トマト (果実)	4	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布, 250 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.16/-
			600倍散布, 223 L/10 a			圃場B : 2.96/- (3回, 3日)
			600倍散布, 300 L/10 a			圃場C : 1.07/-
			600倍散布, 200 L/10 a			圃場D : 0.64/-
たまねぎ (鱗茎)	2	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布 200 L/10 a	5	1, 3, 7, 14	圃場A : 0.06/<0.01
						圃場B : 0.04/<0.01
あずき (乾燥子実)	2	80.0% 顆粒水和剤	600倍散布	3	7, 14, 21	圃場A : 0.01
			120 L/10a			圃場B : 0.09 (3回, 14日)

注) 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。

ホルペット作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
ホップ (乾毬花)	6	50% 水和剤	189.4~224.2 g ai/10 a	8	14	圃場A : 86.5 (#) ^{注2)}
					15	圃場B : 43.3 (#)
					13	圃場C : 2.97 (#)
		80.0% 顆粒水和剤	194.0~224.2 g ai/10 a		13	圃場D : 74.0 (#)
						圃場E : 4.10 (#)
					15	圃場F : 29.9 (#)

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」）

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内では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	
小豆類	0.3		申			0.01,0.09(\$)
ばれいしょ	0.1	0.02		0.1		
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2	2		50		
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。)	1	2 30	申	1		
にんにく		20				
セロリ		30				
トマト	5	3	申	3		0.16-2.96(\$)(n=4)
きゅうり(ガーキンを含む。)	5	2	申	1		0.46-2.32(\$)(n=6)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		20				
メロン類果実	0.3	2	申			0.01,0.07(\$)
まくわうり		3				
未成熟いんげん		0.05				
みかん		10				
なつみかんの果実全体		10				
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		10				
りんご	5	5		10		
おうとう(チェリーを含む。)		30				
いちご	5	20		5		
ラズベリー		20				
ブラックベリー		20				
ブルーベリー		20				
クランベリー		20				
ハuckleベリー		20				
その他のベリー類果実		20				
ぶどう	10	2		10		
アボカド		30				
その他の果実		30				
ホップ	120	120		120.0	米国	【2.97-86.5(#)(n=6)(米国)】
その他のスパイス		30				
干しぶどう	40			40		

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。
 申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で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。
 レタス及びりんごについては国際基準が設定されているが、国際基準の設定根拠となった作物残留試験の最高残留濃度(HR)を用いて推計した暴露量が、食品安全委員会が設定したARfDを超えることから、現行の本基準を維持する。

ホルペット推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小豆類	0.3	0.7	0.2	0.2	1.2
ばれいしょ	0.1	3.8	3.4	4.2	3.5
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	2	19.2	8.8	22.8	18.4
たまねぎ	1	31.2	22.6	35.3	27.8
トマト	5	160.5	95.0	160.0	183.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	5	103.5	48.0	71.0	128.0
メロン類果実	0.3	1.1	0.8	1.3	1.3
りんご	5	121.0	154.5	94.0	162.0
いちご	5	27.0	39.0	26.0	29.5
ぶどう	10	87.0	82.0	202.0	90.0
ホップ	120	12.0	12.0	12.0	12.0
計		567.0	466.4	628.9	656.6
ADI比 (%)		10.3	28.3	10.7	11.7

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

ホルペット推定摂取量（短期）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性（14～50歳）

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
小豆類	いんげん	0.3	○ 0.05	0.1	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.1	○ 0.1	0.9	1
レタス	レタス類	2	2	11.3	10
	非結球レタス類	2	2	8.4	8
	レタス	2	2	11.4	10
たまねぎ	たまねぎ	1	1	7.8	8
トマト	トマト	5	○ 2.96	29.1	30
きゅうり	きゅうり	5	○ 2.32	14.0	10
メロン類果実	メロン	0.3	○ 0.3	5.4	5
りんご	りんご	5	5	68.1	70
	りんご果汁	5	5	53.0	50
いちご	いちご	5	5	16.8	20
ぶどう	ぶどう	10	○ 5.9	77.3	80
ホップ	ホップ	120	○ 36.6	0.7	1

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成17年12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値設定依頼（新規：トマト、たまねぎ等）
平成17年12月13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7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追加要請
平成29年3月7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29年7月25日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成29年8月2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]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介	麻布大学獣医生理学教授
魏 民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

ホルペット

食品名	残留基準値 ppm
小豆類 ^{注)}	0.3
ばれいしょ	0.1
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	2
たまねぎ	1
トマト	5
きゅうり(ガーキンを含む。)	5
メロン類果実	0.3
りんご	5
いちご	5
ぶどう	10
ホップ	120
干しぶどう	40

注)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。