

ポリオキシシンD亜鉛塩 (案)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法（昭和23年法律第82号）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厚生労働大臣からの依頼に伴う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：ポリオキシシンD亜鉛塩 [Polyoxorim-zinc (ISO)]

(2) 分類：農薬

(3) 用途：殺菌剤、抗生物質

ヌクレオシド系の殺菌剤である。病原糸状菌の細胞壁構成成分であるキチンの生合成系において、キチン合成酵素を拮抗阻害し、正常発芽を阻止することで殺菌効果を示すと考えられている。

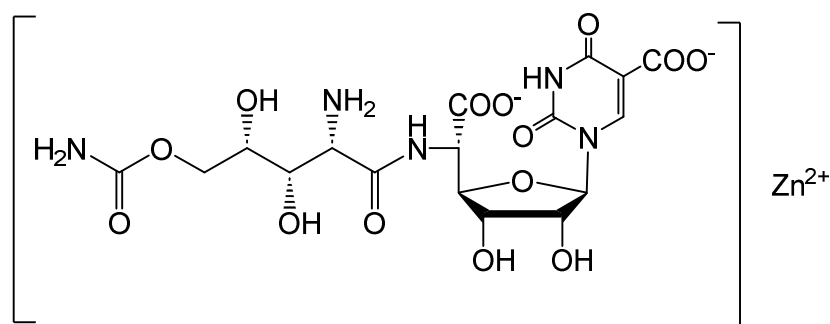
ヒト用医薬品としては使用されていない。

(4) 化学名及びCAS番号

Zinc 1-{(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-[(1*S*)-[2-amino-5-(carbamoyloxy)-3, 4-dihydroxypentanamido] (carboxylato)methyl]-3, 4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl}-2, 4-dioxo-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (IUPAC)

β -D-Allofuranuronic acid, 5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2-deoxy-L-xylonoyl]amino]-1-(5-carboxy-3, 4-dihydro-2, 4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl)-1, 5-dideoxy-, zinc salt (1:1) (CAS : No. 146659-78-1)

(5) 構造式及び物性



ポリオキシシンD亜鉛塩

分子式 $C_{17}H_{21}N_5O_{14}Zn$
 分子量 584.75

ポリオキシンド

分子式	C ₁₇ H ₂₃ N ₅ O ₁₄
分子量	521.39
水溶解度	3.54 × 10 g/L (30°C, pH 3.5 蒸留水)
分配係数	log ₁₀ Pow = -1.45 (23°C, pH 3.7)

ポリオキシンドは*Streptomyces cacaoi* var. *asoensis* の培養液から得られる物質であり、ポリオキシンド亜鉛塩には不純物として亜鉛化合物がわずかながら含まれる。力価は、ポリオキシンド単位 (PsD単位 : PsDu) で示し、*Rhizoctonia solani* Kuhn ACI-1134を試験菌として標準ポリオキシンド 1 μg (重量) に相当する力価を1 PsDuとする。

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

今般の基準値設定依頼に当たって、農薬取締法に基づく適用拡大申請がなされている項目を四角囲いしている。

① 10.0%ポリオキシンド亜鉛塩水和剤

作物名	適用	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ポリオキシンドを含む農薬の総使用回数
キャベツ	株腐病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫14日前まで	3回以内	散布	7回以内 (種子浸漬は1回以内、1000倍希釈灌注は1回以内、2500倍希釈灌注は2回以内、散布は3回以内)
レタス	すそ枯病 灰色かび病						3回以内
ねぎ	黒斑病 さび病						3回以内
きゅうり	うどんこ病 灰色かび病			収穫前日まで	2回以内	2回以内	

② 2.25%ポリオキシシンド亜鉛塩水和剤

作物名	適用	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ポリオキシシンを含む農薬の総使用回数
きゅうり	うどんこ病 灰色かび病	1000倍	100～ 300 L/10 a	収穫前日まで	2回以内	散布	2回以内
キャベツ	株腐病			収穫14日前まで			7回以内（種子浸漬は1回以内、1000倍希釈灌注は1回以内、2500倍希釈灌注は2回以内、散布は3回以内）
レタス 非結球レタス	すそ枯病 灰色かび病	500倍	100～ 400 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
ねぎ	黒斑病 さび病 葉枯病 白絹病	1000倍					
アスパラガス	茎枯病 斑点病	500倍					

③ 0.55%ポリオキシシンド亜鉛塩エアゾル

作物名	適用	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ポリオキシシンを含む農薬の総使用回数
りんご	腐らん病 銀葉病	剪定時及び病患部削り取り直後	5回以内	剪定後の切り口、病患部の削除跡に噴射	5回以内 (散布は3回以内)

3. 代謝試験

(1) 植物代謝試験

植物代謝試験が、レタス、トマト及びぶどうで実施されており、可食部で10%TRR^{注)}以上認められた代謝物は代謝物B（レタス及びぶどう）であった。

注) %TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

【代謝物略称一覧】

略称	JMPR評価書の略称	化学名
B	—	2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸

—：JMPRで評価されていない。

4. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・ポリオキシシンD（微生物学的力価試験法（バイオアッセイ）の場合には、ポリオキシシンDの標準品を用いて力価を測定するが、その他の不純物を含めた力価が求められる。）

② 分析法の概要

i) ポリオキシシンD（微生物学的力価試験法）

試料からメタノール及びメタノール・水（4：1）混液、又はメタノール及びメタノール・水（7：3）混液、又はメタノール・水（4：1）混液で抽出し、pH 2.0として冷蔵庫内に一晚放置した後、ろ過する。ろ液を強酸性陽イオン交換樹脂カラム及び活性炭カラムを用いて精製し、必要に応じてセルロースカラムを用いて精製した後、*Rhizoctonia solani* Kuhn ACI-1134を試験菌とした円筒平板法による微生物学的力価試験法で定量する。

定量限界：0.05～0.1 mg/kg

ii) ポリオキシシンD（化学分析法）

試料からメタノール・水・トリフルオロ酢酸（800：200：1）混液で抽出し、プロピルスルホニルシリル化シリカゲル（PRS）カラム及びグラファイトカーボンカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

(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。

5. 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ポリオキシシンD亜鉛塩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：729 mg/kg 体重/day

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 混餌

(試験の種類) 2世代繁殖試験
(期間) 2世代
安全係数：100
ADI：7.2 mg/kg 体重/day

(2) ARfD 設定の必要なし

ポリオキシシンド亜鉛塩の単回経口投与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ことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

(3) その他

ポリオキシシンド亜鉛塩 (原体) を0.063~128 µg/mLの濃度で寒天平板に添加して、各種腸内細菌に対するMIC^注が測定された。結果は下記の表に示されているとおり、ポリオキシシンド亜鉛塩のMICは全ての菌種で128 µg/mL以上であり、各種腸内細菌の発育に影響を及ぼさないと考えられた。

注) MIC：最小発育阻止濃度

腸内細菌に対するポリオキシシンド亜鉛塩のMIC (µg/mL)

対象菌種		MIC
通性 嫌気性菌	<i>Escherichia coli</i>	>128
	<i>Enterococcus faecalis</i>	>128
偏性 嫌気性菌	<i>Bacteroides fragilis</i>	>128
	<i>Bifidobacterium animalis</i>	>128
	<i>Clostridium sporogenes</i>	>128
	<i>Collinsella aerofaciens</i>	>128
	<i>Eggerthella lenta</i>	>128
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	>128
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	>128
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>128

6. 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、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、カナダ、豪州及びニュージーランドにおいては基準値設定が免除されている。

7. 残留規制

(1) 残留の規制対象

ポリオキシシンドとする。

植物代謝試験において、主な残留物は親化合物であるポリオキシンドであった。また、一部の作物で代謝物Bが10%TRR以上認められたが、代謝物Bは核酸塩基誘導体で生体内物質でもあることから、残留の規制対象には代謝物Bは含めず、ポリオキシンドのみとする。

なお、微生物学的力価試験法では、別の農薬として登録されているポリオキシシン複合体も、ポリオキシンドの測定によって検出される可能性があることから、食品衛生法第13条違反の判断の際には、ポリオキシシン複合体の検査を実施する等、ポリオキシシン複合体の使用履歴等について十分に確認すること。

Rhizoctonia solani Kuhn ACI-1134を試験菌としたポリオキシンドの微生物学的力価試験法ではポリオキシシン複合体の力価は1/6であるため、ねぎ及びりんごのようにポリオキシシン複合体の基準値が2倍である場合、ポリオキシシン複合体を使用 방법에従って使用していれば、ポリオキシンドを当該試験法で分析することにより、現行のポリオキシシン複合体の基準値を超過することはない。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

8. 暴露評価

(1) 暴露評価対象

ポリオキシンドとする。

植物代謝試験において、一部の作物で代謝物Bが10%TRR以上認められたが、代謝物Bは核酸塩基誘導体で生体内物質でもあり、毒性は低いと考えられることから、暴露評価対象には代謝物Bを含めず、ポリオキシンドのみとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をポリオキシンド亜鉛塩（親化合物のみ）としている。

(2) 暴露評価結果

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬の量の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。なお、暴露評価には、ポリオキシンド亜鉛塩のADI（7.2 mg/kg 体重/day）を、分子量比0.89を用いて、ポリオキシンドとしてのADIに換算した値（6.4

mg/kg 体重/day) を用いた。

	TMDI/ADI (%) 注)
国民全体 (1歳以上)	0.0
幼小児 (1~6歳)	0.0
妊婦	0.0
高齢者 (65歳以上)	0.0

注) 各食品の平均摂取量は、平成17~19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

<参考>

	EDI/ADI (%) 注)
国民全体 (1歳以上)	0.0
幼小児 (1~6歳)	0.0
妊婦	0.0
高齢者 (65歳以上)	0.0

注) 各食品の平均摂取量は、平成17~19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。

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

ポリオキシシンド亜鉛塩の作物残留試験一覧表 (国内)

農作物	試験圃場数	試験条件				ポリオキシシンドの残留濃度 (mg/kg) 注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
キャベツ (葉球)	2	10.0%水和剤	2000倍散布 216,300 L/10 a	4	7, 14, 21	圃場A:<0.1 (#) 圃場B:<0.1 (#)
結球レタス (茎葉)	2	10.0%水和剤	2000倍散布 200~275,300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.1 圃場B:<0.1
かきちしゃ (茎葉)	2	10.0%水和剤	2000倍散布 156,200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.1 圃場B:<0.1
たちちしゃ (茎葉)	2	10.0%水和剤	2000倍散布 156,200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.1 圃場B:<0.1
美味タス	2	10.0%水和剤	2000倍散布 167,153 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.1 圃場B:<0.1
ねぎ (茎葉)	2	10.0%水和剤	2000倍散布 179,200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.1 圃場B:<0.1
アスパラガス (茎)	2	2.25%水和剤	500倍散布 399,350 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.15 圃場B:0.14
きゅうり (果実)	2	11.3%水和剤	2000倍散布 200,300 L/10 a	3	1, 3	圃場A:<0.1 (3回, 1日) (#) 圃場B:<0.1 (3回, 1日) (#)
りんご	2	0.9%スプレー	塗布 100 mL/樹	5	1, 7	圃場A:<0.05 (5回, 1日) (#) 圃場B:<0.05 (5回, 1日) (#)
	2	0.6%塗布剤	塗布 20 g/100 cm ² /樹	5	1, 21	圃場A:<0.05 (5回, 1日) (#) 圃場B:<0.05 (5回, 1日) (#)

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

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。

注) 当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

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濃度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濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

アスパラガス以外は、微生物学的力価試験法を用い、アスパラガスは化学分析法を用いて測定している。

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	国/地域 基準値 ppm	
キャベツ	0.1	0.1	○			<0.1,<0.1(#)※1
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.1	0.1	○			<0.1,<0.1(かきちしや)、 <0.1(たちちしや)、 <0.1(美味タス)※1
ねぎ(リーキを含む。)	0.1	0.1	○			<0.1,<0.1※1
アスパラガス	0.5		申			0.14,0.15(¥)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.1	0.1	○			<0.1,<0.1(#)※1
りんご	0.05	0.05	○			<0.05,<0.05(#)※2
はちみつ	0.05					※3

太枠:本基準(暫定基準以外の基準)を見直した基準値

○:既に、国内において登録等がされているもの

申:農薬の登録申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

(#):適用の範囲内で試験が行われていない作物残留試験成績

(¥):基準値設定の根拠とした作物残留試験成績(最大値)

※1)微生物学的力価試験法による結果であることを考慮し、定量下限値を基準値案とした。

※2)農薬の使用方法から極めて残留が低いと考えられるものの、微生物学的力価試験法による結果であることを考慮し、定量下限値を基準値案とした。

※3)「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」(令和元年7月30日農薬・動物用医薬品部会(令和5年3月31日一部改訂))の別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

ポリオキシンの推定摂取量 (単位: µg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
キャベツ	0.1	0.1	2.4	2.4	1.2	1.2	1.9	1.9	2.4	2.4
レタス (サラダ菜及びびつしを含まず)	0.1	0.1	1.0	1.0	0.4	0.4	1.1	1.1	0.9	0.9
ねぎ (リーキを含まず)	0.1	0.1	0.9	0.9	0.4	0.4	0.7	0.7	1.1	1.1
アスパラガス	0.5	0.15	0.9	0.3	0.4	0.1	0.5	0.2	1.3	0.4
きゅうり (ガーキングを含まず)	0.1	0.1	2.1	2.1	1.0	1.0	1.4	1.4	2.6	2.6
りんご	0.05	0.05	1.2	1.2	1.5	1.5	0.9	0.9	1.6	1.6
はちみつ	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
計			8.5	7.9	4.9	4.6	6.6	6.3	9.9	9.0
ADI比 (%)			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

TMDI: 理論最大一日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定一日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

昭和45年	3月10日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
令和2年	7月28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
令和3年	6月8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
令和3年	10月22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
令和3年	12月7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
令和4年	8月10日	残留農薬基準告示
令和4年	11月16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（適用拡大：アスパラガス）
令和5年	5月24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
令和5年	7月20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
令和5年	10月27日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和5年	11月13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 学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○ 折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
加藤 くみ子 学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
神田 真軌 東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
魏 民 公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐藤 洋 国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
須恵 雅之 学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科
生物有機化学研究室教授
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事
（兼）国立健康・栄養研究所所長
田口 貴章 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
中島 美紀 国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所
薬物代謝安全性学研究室教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
野田 隆志 一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
二村 睦子 日本生活協同組合連合会常務理事

(◎：部会長、○：部会長代理)

答申（案）

ポリオキシシンド亜鉛塩については、以下のとおり食品中の農薬の残留基準値を設定することが妥当である。

ポリオキシシンド亜鉛塩

今回残留基準値を設定する「ポリオキシシンド亜鉛塩」の規制対象は、ポリオキシシンドとする。なお、微生物学的力価試験法では、ポリオキシシン複合体も、ポリオキシシンドの測定によって検出される可能性があることから、食品衛生法第13条違反の判断の際には、ポリオキシシン複合体の検査を実施する等、ポリオキシシン複合体の使用履歴等について十分に確認すること。

食品名	残留基準値 ppm
キャベツ	0.1
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	0.1
ねぎ（リーキを含む。）	0.1
アスパラガス	0.5
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.1
りんご	0.05
はちみつ	0.05