

平成 28 年 1 月 26 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 27 年 9 月 7 日付け厚生労働省発生食 0907 第 1 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 項の規定に基づくイソキサフルト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。

イソキサフルトール

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請が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：イソキサフルトール [Isoxaflutole (ISO)]

(2) 用途：除草剤

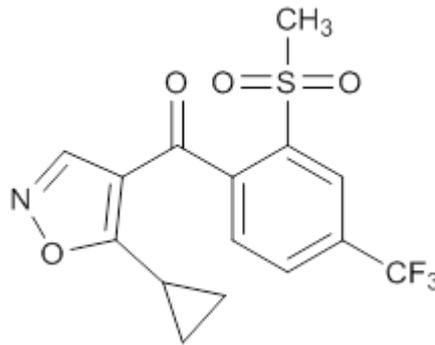
イソキサゾール構造をもつ除草剤である。プラストキノン生合成経路に関与し、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPD) を阻害することによって殺草効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

5-cyclopropyl-4-(2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylbenzoyl) isoxazole
(IUPAC)

(5-cyclopropyl-4-isoxazolyl) [2-(methylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)-phenyl]methanone (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₁ O ₄ S
分子量	359.34
水溶解度	6.2 mg/L (20°C、pH 5.5)
分配係数	log ₁₀ Pow =2.32 (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、大豆に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用

480 g/L イソキサフルトールフロアブル (米国)

作物	適用雑草名	使用量	最大使用量	使用回数	使用方法	使用時期
HPPD 耐性 だいず	一年生広葉雑草 及び イネ科雑草	0.062-0.094 lb ai/A (70-105 g ai/ha)	0.094 lb ai/A (105 g ai/ha)	1回	散布	播種 8~30日前 播種 0~7日前 出芽前~ 出芽後初期

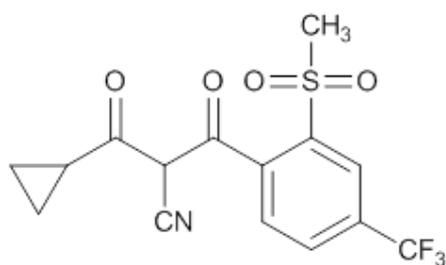
ai:active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・イソキサフルトール
- ・2-シアノ-3-シクロプロピル-4-(2-メチルスルホニル-4-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-1,3-ジオン (以下、代謝物 B という)



代謝物 B

② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、安定同位体標識標準溶液を添加した後、高速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 ppm

(2) 作物残留試験結果

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を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して4.7、14.4及び45.5 ppmのイソキサフルトールを含む飼料を42日間摂食させた後、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳中に含まれるイソキサフルトール（親化合物）及び代謝物Bを測定した（定量限界：0.02～0.05 ppm）。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量（ppm）

		4.7 ppm 投与群	14.4 ppm 投与群	45.5 ppm 投与群
筋肉	イソキサフルトール（親化合物）	-	-	<0.05
	代謝物B	-	-	<0.05
脂肪	イソキサフルトール（親化合物）	-	-	<0.05
	代謝物B	-	-	<0.05
肝臓	イソキサフルトール（親化合物）	<0.05	<0.05	<0.05
	代謝物B	0.770	1.09	1.84
腎臓	イソキサフルトール（親化合物）	-	-	<0.05
	代謝物B	0.166	0.296	0.503
乳	イソキサフルトール（親化合物）	-	-	<0.02
	代謝物B	-	-	0.023

-：分析せず

上記の結果に関連して、JMPRでは、牛における最大飼料由来負荷（MDB）^{注）}は0.688 ppmと評価している。

注）最大飼料由来負荷（Maximum Dietary Burden：MDB）：飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

（参考：Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs）

②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して0.18、0.54及び1.8 ppmのイソキサフルトールを含む飼料を42日間摂取させた後、筋肉、脂肪、肝臓及び卵中に含まれるイソキサフルトール（親化合物）及び代謝物Bを測定した（定量限界：0.05 ppm）。結果については表2を参照。

表2. 産卵鶏の組織中の最大残留量 (ppm)

		0.18 ppm 投与群	0.54 ppm 投与群	1.8 ppm 投与群
筋肉	イソキサフルトール (親化合物)	-	<0.05	<0.05
	代謝物B	-	<0.05	<0.05
脂肪	イソキサフルトール (親化合物)	-	<0.05	<0.05
	代謝物B	-	<0.05	<0.05
肝臓	イソキサフルトール (親化合物)	-	<0.05	<0.05
	代謝物B	0.159	0.378	0.645
卵	イソキサフルトール (親化合物)	-	-	<0.05
	代謝物B	-	-	<0.05

- : 分析せず

上記の結果に関連して、JMPR では、家きんにおける MDB は 0.102 ppm と評価している。

(2) 推定残留量

乳牛について、MDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果については、イソキサフルトールと代謝物 B の合計値で示した。表 3-1 参照。

表 3-1. 畜産物中の推定残留量 ; 乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.0015	0.0015	0.12	0.0243	0.00065

産卵鶏について、MDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果については、イソキサフルトールと代謝物 B の合計値で示した。3-2 参照。

表 3-2. 畜産物中の推定残留量 ; 産卵鶏 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	0.019	0.019	0.090	0.0057

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、食品安全委員会にて意見を求めたイソキサフルトール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：0.5 mg/kg 体重/day

（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：0.005 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラット及びマウスの雌雄で肝細胞腫瘍、ラットの雄で甲状腺腫の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性が認められなかったこと及び腫瘍発生機序に関する試験の結果より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。

(2) ARfD 設定の必要なし

イソキサフルトール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、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

6. 諸外国における状況

2013 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準はとうもろこし、畜産物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、米国及びカナダにおいてとうもろこし、だいず等に、EU においてだいず、畜産物等に、豪州において穀類、さとうきび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

イソキサフルトール及び代謝物 B とする。

国際基準はイソキサフルトール及び代謝物 B を規制対象としていること、農産物及び畜産物において代謝物 B が比較的多く残留していることから、代謝物 B を規制対象に含めることとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてイソキサフルトール（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

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)	4.0
幼小児 (1~6歳)	11.1
妊婦	4.3
高齢者 (65歳以上)	3.4

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 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

イソキサフルトール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)	各化合物の残留量 (ppm) 【イソキサフルトール/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
HPPD耐性 だいず	5	480 g/Lフロアブル	103~106 g ai/ha 播種前処理	1	144	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
					132	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01
					138	圃場C:<0.02	圃場C:<0.01/<0.01
					130	圃場D:<0.02	圃場D:<0.01/<0.01
					144	圃場E:<0.02	圃場E:<0.01/<0.01
	9	480 g/Lフロアブル	101~107 g ai/ha 播種前処理土壌混和	1	147	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
					151	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01
					140	圃場C:<0.02	圃場C:<0.01/<0.01
					133	圃場D:<0.02	圃場D:<0.01/<0.01
					128	圃場E:<0.02	圃場E:<0.01/<0.01
					116	圃場F:<0.02	圃場F:<0.01/<0.01
					112	圃場G:<0.02	圃場G:<0.01/<0.01
					104	圃場H:<0.02	圃場H:<0.01/<0.01
	106	圃場I:<0.02	圃場I:<0.01/<0.01				
	21	480 g/Lフロアブル	98~108 g ai/ha 播種後出芽前処理	1	120	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
					111	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01
					151	圃場C:<0.02	圃場C:<0.01/<0.01
					139	圃場D:<0.02	圃場D:<0.01/<0.01
					123	圃場E:<0.02	圃場E:<0.01/<0.01
					129	圃場F:<0.02	圃場F:<0.01/<0.01
					130	圃場G:<0.02	圃場G:<0.01/<0.01
					139	圃場H:<0.02	圃場H:<0.01/<0.01
					140	圃場I:<0.02	圃場I:<0.01/<0.01
					130	圃場J:<0.02	圃場J:<0.01/<0.01
					72	圃場K:<0.02	圃場K:<0.01/<0.01
					62	圃場L:<0.02	圃場L:<0.01/<0.01
					77	圃場M:<0.02	圃場M:<0.01/<0.01
					90	圃場N:<0.02	圃場N:<0.01/<0.01
					78	圃場O:<0.02	圃場O:<0.01/<0.01
					80	圃場P:<0.02	圃場P:<0.01/<0.01
80					圃場Q:<0.02	圃場Q:<0.01/<0.01	
79	圃場R:<0.02	圃場R:<0.01/<0.01					
89	圃場S:<0.02	圃場S:<0.01/<0.01					
81	圃場T:<0.02	圃場T:<0.01/<0.01					
94	圃場U:<0.02	圃場U:<0.01/<0.01					

イソキサフルトール作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)	各化合物の残留量 (ppm) 【イソキサフルトール/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数			
HPPD耐性 だいず	30	480 g/Lフロアブル	100~109 g ai/ha 第一花房形成期 あるいはその直前~ 20%開花期に全面散布処理	1	98	圃場A:0.031	圃場A:<0.01/0.021
					82	圃場B:0.026	圃場B:<0.01/0.016
					126	圃場C:<0.02	圃場C:<0.01/<0.01
					72	圃場D:<0.02	圃場D:<0.01/<0.01
					99	圃場E:<0.02	圃場E:<0.01/<0.01
					93	圃場F:<0.02	圃場F:<0.01/<0.01
					88	圃場G:0.022	圃場G:<0.01/0.012
					90	圃場H:<0.02	圃場H:<0.01/<0.01
					88	圃場I:<0.02	圃場I:<0.01/<0.01
					97	圃場J:<0.02	圃場J:<0.01/<0.01
					91	圃場K:<0.02	圃場K:<0.01/<0.01
					95	圃場L:<0.02	圃場L:<0.01/<0.01
					97	圃場M:0.037	圃場M:<0.01/0.027
					82	圃場N:0.021	圃場N:<0.01/0.011
					97	圃場O:<0.02	圃場O:<0.01/<0.01
					92	圃場P:<0.02	圃場P:<0.01/<0.01
					87	圃場Q:0.023	圃場Q:<0.01/0.013
					94	圃場R:<0.02	圃場R:<0.01/<0.01
					87, 89, 91, 93, 95	圃場S:<0.02	圃場S:<0.01/<0.01
					77, 79, 81, 83, 85	圃場T:0.024	圃場T:<0.01/0.014(1回, 81日)
					72	圃場U:0.037	圃場U:<0.01/0.027
					62	圃場V:<0.02	圃場V:<0.01/<0.01
					77	圃場W:0.025	圃場W:<0.01/0.015
					90	圃場X:<0.02	圃場X:<0.01/<0.01
					78	圃場Y:0.028	圃場Y:<0.01/0.018
					80	圃場Z:0.03	圃場Z:<0.01/0.020
					80	圃場AA:<0.02	圃場AA:<0.01/<0.01
79	圃場AB:0.02	圃場AB:<0.01/0.010					
89	圃場AC:<0.02	圃場AC:<0.01/<0.01					
81	圃場AD:<0.02	圃場AD:<0.01/<0.01					
					120	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
					94	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01
					110	圃場C:<0.02	圃場C:<0.01/<0.01
					87	圃場D:<0.02	圃場D:<0.01/<0.01
					120	圃場E:0.021	圃場E:<0.01/0.011
					107	圃場F:<0.02	圃場F:<0.01/<0.01

イソキサフルトール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)	各化合物の残留量 (ppm) 【イソキサフルトール/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
HPPD耐性 だいず	15	480 g/Lフロアブル	98~130 g ai/ha 第3葉展開期に全面散布処理	1	98	圃場G:<0.02	圃場G:<0.01/<0.01
					99	圃場H:<0.02	圃場H:<0.01/<0.01
					95	圃場I:<0.02	圃場I:<0.01/<0.01
					107	圃場J:<0.02	圃場J:<0.01/<0.01
					114	圃場K:<0.02	圃場K:<0.01/<0.01
					115	圃場L:<0.02	圃場L:<0.01/<0.01
					104	圃場M:0.023	圃場M:<0.01/0.013
					110	圃場N:<0.02	圃場N:<0.01/<0.01
					110	圃場O:<0.02	圃場O:<0.01/<0.01

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、イソキサフルトール本体及び代謝物Bをイソキサフルトールに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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) 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	
とうもろこし	0.02	0.02		0.02		
大豆	0.05		IT		0.05	米国
その他の豆類	0.03	0.03		0.01		【<0.02-0.037(n=80)米国】
さとうきび	0.01	0.01		0.01		
牛の筋肉	0.01	0.2		0.01		
豚の筋肉	0.01	0.2		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.2		0.01		
牛の脂肪	0.01	0.2		0.01		
豚の脂肪	0.01	0.2		0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.2		0.01		
牛の肝臓	0.1	0.5		0.1		
豚の肝臓	0.1	0.1		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1		0.1		
牛の腎臓	0.1	0.1		0.1		
豚の腎臓	0.1	0.1		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1		0.1		
牛の食用部分	0.1	0.1		0.1		
豚の食用部分	0.1	0.1		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.1		0.1		
乳	0.01	0.02		0.01		
鶏の筋肉	0.01	0.2		0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01	0.2		0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.2		0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01	0.2		0.01		
鶏の肝臓	0.2	0.3		0.2		
その他の家きんの肝臓	0.2	0.3		0.2		
鶏の腎臓	0.2	0.1		0.2		
その他の家きんの腎臓	0.2	0.1		0.2		
鶏の食用部分	0.2	0.1		0.2		
その他の家きんの食用部分	0.2	0.1		0.2		
鶏の卵	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの卵	0.01	0.01		0.01		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートランス申請)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「IT」の記載があるものは、インポートランス申請に基づく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。

イソキサフルトール推定摂取量 (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
とうもろこし	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
大豆	0.05	2.0	1.0	1.6	2.3
その他の豆類	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
さとうきび	0.01	1.0	0.8	1.2	1.0
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.6	0.4	0.6	0.4
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.1	0.1	0.1	0.5	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
家禽の肉類	0.01	4.3	3.1	4.5	3.2
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.5	0.4
計		11.1	9.2	12.7	9.7
ADI比 (%)		4.0	11.1	4.3	3.4

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17年11月29日	残留農薬基準告示
平成19年4月9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6月24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6月14日	残留農薬基準告示
平成26年9月17日	インポートトレランス申請(だいず)
平成26年10月20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26年10月28日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成27年5月12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27年9月7日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年11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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
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	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
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
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

イソキサフルトール

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.02
大豆 その他の豆類 ^{注1)}	0.05 0.03
さとうきび	0.01
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注2)} の筋肉	0.01 0.01 0.01
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01 0.01 0.01
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1 0.1 0.1
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1 0.1 0.1
牛の食用部分 ^{注3)} 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1 0.1 0.1
乳	0.01
鶏の筋肉 その他の家きん ^{注4)} の筋肉	0.01 0.01
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.01 0.01
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.2 0.2
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.2 0.2
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.2 0.2
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.01 0.01

※今回基準値を設定するイソキサフルトールとは、イソキサフルトール及び代謝物B【2-シアノ-3-シクロプロピル-4-(2-メチルスルホニル-4-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-1,3-ジオン】をイソキサフルトールに換算したものの和をいう。

注1)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注2)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注3)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。