

イソキサフルトール (案)

今般の残留基準の検討については、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）の見直しについて、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

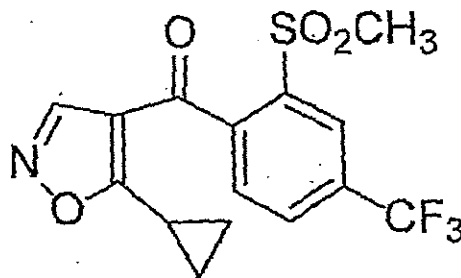
イソキサゾール構造をもつ除草剤である。プラストキノン生合成経路に関与し、4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼを阻害することによって除草活性を示すと考えられている。

(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	$C_{15}H_{12}F_3NO_4S$
分子量	359.53
水溶解度	6.2 mg/L (pH 5.5)
分配係数	$\text{Log}_{10}P_{ow} = 2.34$

(米国評価書より)

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。

(1) 海外での使用方法

①4.0 lb/gal イソキサフルトールフロアブル剤 (米国)

作物名	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
とうもろこし	一年生イネ科雑草 及び広葉雑草	0.07-0.14 lb ai/A	0.14 lb ai/A	2回以内	散布	発芽前

②1.88 lb/gal イソキサフルトールフロアブル剤 (米国)

作物名	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
とうもろこし	一年生イネ科雑草 及び広葉雑草	0.049-0.082 lb ai/A	0.141 lb ai/A	1回	散布	収穫 45 日 前まで

③2.0 lb/gal イソキサフルトールフロアブル剤 (米国)

作物名	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
とうもろこし	一年生イネ科雑草 及び広葉雑草	0.047-0.141 lb ai/A	0.141 lb ai/A	1回	散布	収穫 45 日 前まで

④75%イソキサフルトール顆粒水和剤（オーストラリア）

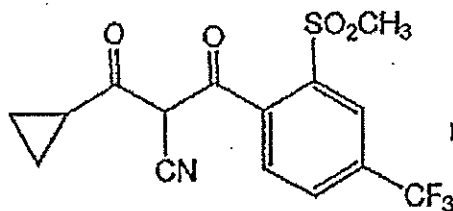
作物名	適用雑草名	使用量	使用方法	使用時期
さとうきび	イネ科雑草及び広葉雑草	200 g/ha (150 g ai/ha)	散布	発芽前及び発芽後（草丈が0.75m以下または1.2m以上では使用不可）
ひよこ豆	Capeweed Sowthistle Wild radish Prickly lettuce Indian hedge Mustard Turnip weed	100g /ha (75 g ai/ha)		播種から発芽までの間

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

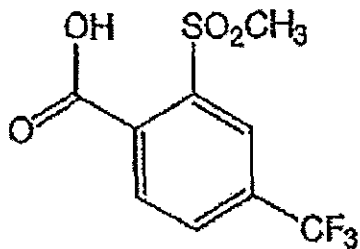
① 分析対象の化合物

- ・ 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-メチルスルホニル-4-トリフルオロメチル安息香酸（以下、代謝物Cという。）



(代謝物C)

② 分析法の概要

試料に1%ギ酸を加えてメタノールで抽出し、1mol/L塩酸を加えてジクロロメタンに転溶する。SPEカラムで精製し、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。

又は、試料からメタノールで抽出し、クロロホルムに転溶する。イソキサフルトールを水酸化ナトリウム(NaOH)で代謝物Bに加水分解し、代謝物B及び代謝物Cをジクロロメタンに転溶する。代謝物BをNaOHで代謝物Cに加水分解し、代謝物Cを酸性下ジクロロメタンに転溶する。代謝物Cをメチル化し、フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計(GC-MS)で定量する。

定量限界 イソキサフルトール：0.01 ppm

代謝物B：0.01ppm

代謝物C：0.01ppm

(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) 動物飼養試験(家畜残留試験)

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して4.6ppm、13.8ppm、46ppm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、乳、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓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:0.05ppm)。結果については表1を参照。

表1. 組織中の残留量(ppm)

		4.6ppm 投与群	13.8ppm 投与群	46ppm 投与群
乳	イソキサフルトール(親化合物)	—	—	<0.05
	代謝物B	—	—	0.02
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
	代謝物B	0.62	—	—
腎臓	イソキサフルトール(親化合物)	<0.05	—	<0.05
	代謝物B	0.14	—	—

—：分析せず

上記の結果に関連して、カナダにおいては、牛における最大理論的飼料由来負荷

(MTDB^註) を 1.4ppm としている。

註) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden : MTDB) : 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 0.18ppm、0.54ppm、1.8ppm 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、鶏卵、筋肉、脂肪及び肝臓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 : 0.05ppm)。結果については表 2 を参照。

表 2. 組織中の残留量 (ppm)

		0.18ppm 投与群	0.54ppm 投与群	1.8ppm 投与群
鶏卵	イソキサフルトール (親化合物)	—	—	<0.05
	代謝物 B	—	—	<0.05
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
	代謝物 B	0.14	—	—

— : 分析せず

上記の結果に関連して、カナダにおいては、鶏における最大理論的飼料由来負荷 (MTDB^註) を 0.2ppm としている。

(2) 推定残留量

乳牛及び産卵鶏について、MTDB 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 の合計値で表した。表 3-1 及び表 3-2 参照。

表 3-1 乳牛における推定残留量 (ppm)

筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
0.003	0.003	0.204	0.058	0.002

表 3-2 鶏における推定残留量 (ppm)

筋肉	脂肪	肝臓	卵
0.01	0.01	0.211	0.01

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イソキサフルトール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。

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。

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価は行われておらず、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、米国においてとうもろこしに、カナダにおいてとうもろこし及び畜産物に、オーストラリアにおいてさとうきび、畜産物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

農産物にあつては、イソキサフルトールのみとし、畜産物にあつては、イソキサフルトール及び代謝物B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、食品中の暴露評価対象物質としてイソキサフルトール及び代謝物B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

各食品について基準値案の上限までイソキサフルト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ないとの仮定の下に行った。

	TMD I / AD I (%) ^{注)}
国民平均	14.4
幼小児 (1~6歳)	33.5
妊婦	14.1
高齢者 (65歳以上)	14.1

注) TMD I 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。

イソキサフルトール海外作物残留試験一覧表

(別紙1)

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	
とうもろこし 米国	20	2.0 lb/galイソキサフルトールフロアブル剤	0.113-0.122 g ai/ha 散布	—	91-157日	<0.02 (n=20)
ひよこ豆 オーストラリア	5	75%イソキサフルトール顆粒水和剤	56.25, 75, 75.0, 93.75, 150 g ai/ha 散布	1回	147-188日	圃場A~E : <0.03 (#)
さとうきび オーストラリア	6	75%イソキサフルトール顆粒水和剤	.150, 225-300 g ai/ha 散布	—	133-209日	圃場A~F : <0.03 (#)

(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結果）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「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」）

「最大残留量」欄に記載した残留値は、米国においてはイソキサフルトール及び代謝物Bの和。オーストラリアにおいてはイソキサフルトール、代謝物B及び代謝物Cの和。

(注2) (#)：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。

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	
米(玄米をいう。)		0.05				
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類	0.02	0.05			0.02; アフリカ	【0.020(n=40)(米国)】
その他の豆類	0.03	0.05			0.03; オーストラリア	【<0.03(n=5)(オーストラリア ひよこ豆)】
さとうきび	0.01	0.05			0.01; オーストラリア	【<0.01(n=6)(オーストラリア さとうきび)】
その他のスパイス		0.05				
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2 0.2 0.2	0.2 0.2 0.2			0.2; カナダ 0.2; カナダ 0.2; カナダ	推:<0.03 【牛の筋肉参照】 【牛の筋肉参照】
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	0.2 0.2 0.2	0.2 0.2 0.2				推:<0.03 【牛の脂肪参照】 【牛の脂肪参照】
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	0.5 0.1 0.1	0.2 0.2 0.2			0.5; カナダ 0.1; カナダ 0.1; カナダ	推:0.204
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	0.08 0.08 0.08			0.1; カナダ 0.1; カナダ 0.1; カナダ	推:0.058 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
牛の食用部分 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	0.08 0.08 0.08			0.1; カナダ 0.1; カナダ 0.1; カナダ	【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
乳	0.02	0.03			0.02; カナダ	推:0.021
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.2 0.2	0.2 0.2				推:<0.1 【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.2 0.2	0.2 0.2			0.2; カナダ 0.2; カナダ	推:<0.1 【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.3 0.3	0.2 0.2			0.3; カナダ 0.3; カナダ	推:0.211 【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.1 0.1	0.08 0.08			0.1; カナダ 0.1; カナダ	
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.1 0.1	0.08 0.08			0.1; カナダ 0.1; カナダ	
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.01 0.01	0.02 0.02			0.01; カナダ 0.01; カナダ	推:<0.1 【鶏の卵参照】

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、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)

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)
とうもろこし	0.02	0.1	0.1	0.1	0.0
その他の豆類	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
さとうきび	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
陸棲哺乳類の肉類	0.50	28.8	16.5	30.3	28.8
陸棲哺乳類の乳類	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
家禽の肉類	0.3	6.1	5.6	4.9	6.1
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4
計		38.3	26.4	39.3	38.2
ADI比 (%)		14.4	33.5	14.1	14.1

高齢者については畜水産物の摂取量データが、妊婦については家きんの卵類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23年 7月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 7月26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 | 埼玉県衛生研究所食品部門専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター医薬品部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 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)

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
その他の豆類 ^{注1)}	0.03
さとうきび	0.01
牛の筋肉	0.2
豚の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注2)} の筋肉	0.2
牛の脂肪	0.2
豚の脂肪	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2
牛の肝臓	0.5
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注3)}	0.1
乳	0.02
鶏の筋肉	0.2
その他の家きん ^{注4)} の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.2
その他の家きんの脂肪	0.2
鶏の肝臓	0.3
その他の家きんの肝臓	0.3
鶏の腎臓	0.1
その他の家きんの腎臓	0.1
鶏の食用部分	0.1
その他の家きんの食用部分 ^{注5)}	0.1
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01

※今回基準値を設定するイソキサフルトールとは、農産物にあつてはイソキサフルトールとし、畜産物にあつては、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こと。

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、らつ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。

注5)「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。