

イマザピル (案)

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：イマザピル [Imazapyr (ISO)]

(2) 用 途：除草剤

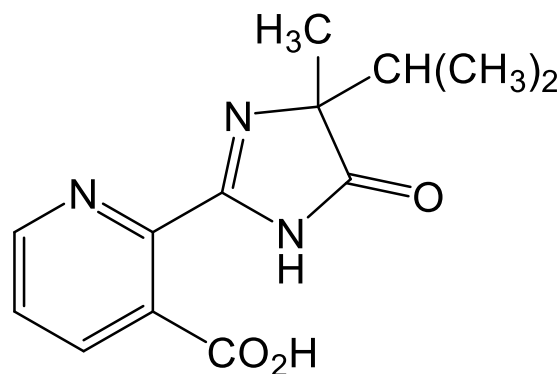
イミダゾリノン系除草剤である。分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の植物体内での生合成酵素であるアセトヒドロキシ酸合成酵素を阻害すると考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*RS*)-2-(4-Isopropyl-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)nicotinic acid (IUPAC)

3-Pyridinecarboxylic acid, 2-[4,5-dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1*H*-imidazol-2-yl]- (CAS : No. 81334-34-1)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_{15}N_3O_3$
分子量	261.28
水溶解度	11.272 g/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = -0.39$ (20°C, pH 4)
	$= -3.96$ (20°C, pH 7)
	$= -3.97$ (20°C, pH 10)

(ラセミ体、*R*体：*S*体 = 1：1)

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。

大麦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なされている。

基準値設定について、国際基準を参照とするため、適用の範囲及び使用方法は省略する。

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象物質

・イマザピル

② 分析法の概要

試料からメタノール・希塩酸混液又はアセトン・希塩酸混液で抽出する。必要に応じてジクロロメタンに転溶し、C₁₈カラム又はSCXカラムもしくはその両方を用いて精製する。高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）又は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：0.05 mg/kg

4. 畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

・イマザピル

② 分析法の概要

試料からアセトン・水混液、アセトン・希塩酸混液又はアセトニトリル及び*n*-ヘキサンで抽出する。必要に応じてジクロロメタンに転溶し、SCXカラム又はSCXカラム及びC₁₈カラムを用いて精製した後、キャピラリー電気泳動（UV）で定量する。

定量限界：0.01～0.05 mg/kg

(2) 家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験

乳牛に対して、飼料中濃度として58、157、607及び1680 ppm に相当する量のイマザピルを含むゼラチンカプセルを28日間又は29日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるイマザピルの濃度を測定した。

また、乳については、投与初日夕方の乳汁と翌2日目投与直前の乳汁を混合し投与後1日試料とし、以降2、3、6、8、10、13、17、24及び27日後に採取した乳に含まれ

るイマザピルの濃度を測定した。結果は表1を参照。

表1. 乳牛の試料中の残留濃度 (mg/kg)

	58 ppm 投与群	157 ppm 投与群	607 ppm 投与群	1680 ppm 投与群
筋肉	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	0.145 (最大)	0.269 (最大)
	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	0.097 (平均)	0.234 (平均)
脂肪	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	0.150 (最大)	0.111 (最大)
	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	0.083 (平均)	0.092 (平均)
肝臓	<0.05 (最大)	0.070 (最大)	0.386 (最大)	1.170 (最大)
	<0.05 (平均)	0.057 (平均)	0.300 (平均)	0.809 (平均)
腎臓	0.356 (最大)	0.899 (最大)	7.020 (最大)	7.970 (最大)
	0.246 (平均)	0.519 (平均)	4.360 (平均)	7.510 (平均)
乳 ^{注)}	<0.01 (平均)	0.028 (平均)	0.092 (平均)	0.258 (平均)

定量限界：筋肉0.05 mg/kg、脂肪0.05 mg/kg、肝臓0.05 mg/kg、腎臓0.05 mg/kg

乳0.01 mg/kg

注) 投与期間中、採取した乳中の濃度を1頭ずつ別々に算出し、その平均値を求めた。

上記の結果に関連して、JMPRは、乳牛及び肉牛の最大飼料由来負荷 (MDB)^{注1)} を18 ppm、平均的飼料由来負荷 (STMR dietary burden又はmean dietary burden)^{注2)} を9.6 ppmと評価している。

注1) 最大理論的飼料由来負荷 (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る最大濃度。飼料中濃度として表示される。

注2) 平均的飼料由来負荷 (STMR dietary burden又はmean dietary burden)：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に (作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる)、飼料の摂取によって畜産動物が暴露される最大濃度。飼料中濃度として表示される。

② 産卵鶏を用いた代謝試験

産卵鶏を用いた残留試験は実施されていないが、代謝試験が実施されている。

産卵鶏に対して、6位のピリジン環を¹⁴Cで標識したイマザピルを含むゼラチンカプセルを飼料中濃度として1.98及び9.72 ppmに相当する量を7日間にわたり強制経口投与し、最終投与22時間後に採取した筋肉、皮膚 (皮下脂肪を含む)、肝臓及び腎臓に含まれる総放射性残留物 (TRR: Total Radioactive Residues) の濃度を測定した。また、鶏卵については、毎日採卵して測定した。その結果、イマザピルのTRR濃度はすべて0.01 mg/kg未満であった。

上記の結果に関連して、JMPRは、家きんのMDBを0.68 ppm、STMR dietary burdenを0.57 ppmと評価している。

(3) 推定残留濃度

牛及び鶏について、MDB又はSTMR dietary burdenと家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表 2-1及び2-2を参照。

表 2-1. 畜産物中の推定残留濃度：牛 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
牛	0.016 (0.008)	0.016 (0.008)	0.016 (0.008)	0.110 (0.041)	0.004 (0.002)

上段：最大残留濃度

下段括弧内：平均的な残留濃度

表 2-2. 畜産物中の推定残留濃度：鶏 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵
鶏	0.0035 (0.0029)	0.0035 (0.0029)	0.0035 (0.0029)	0.0035 (0.0029)	0.0035 (0.0029)

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イマザピ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：280 mg/kg 体重/day

(動物種) 雄イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：2.8 mg/kg 体重/day

(2) ARfD 設定の必要なし

イマザピルの単回投与等により生じ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。

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価が行われ、2013年にADI が設定され、ARfDは設定の必要なしと評価されている。国際基準は大麦、小麦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、米国においてとうもろこし、大豆等に、カナダにおいて小豆類、なたね等に、EUにおいて小豆類、大豆等に、豪州において大麦、とうもろこし等に、ニュージーランドにおいてとうもろこし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

イマザピルとする。

代謝試験等で検出された主要成分は、未変化のイマザピルで、他の代謝物はいずれも微量であることから、残留の規制対象はイマザピルのみとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価対象

イマザピルとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中及び畜産物中の暴露評価対象物質をイマザピル（親化合物のみ）としている。

(4) 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2参照。

	TMDI/ADI (%)
国民全体 (1歳以上)	0.1
幼小児 (1~6 歳)	0.2
妊婦	0.1
高齢者 (65 歳以上)	0.2

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 (%)
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：作物残留試験の平均値×各食品の平均摂取量

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	
小麦	0.05	0.05	IT	0.05		
大麦	0.7			0.7		
とうもろこし	0.05	0.05		0.05		
大豆	5	5		5		
小豆類	0.3	0.3		0.3		
ひまわりの種子	0.08	0.08		0.08		
なたね	0.05	0.05		0.05		
牛の筋肉	0.05	0.05		0.05		
豚の筋肉	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05		0.05		
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05		
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05		
牛の肝臓	0.2	0.05		0.2		
豚の肝臓	0.2	0.05		0.2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	0.05		0.2		
牛の腎臓	0.2	0.2		0.2		
豚の腎臓	0.2	0.05		0.2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.05		0.2		
牛の食用部分	0.2	0.05		0.2		
豚の食用部分	0.2	0.05		0.2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.05		0.2		
乳	0.01	0.01		0.01		
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01		
鶏の脂肪	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01		0.01		
鶏の肝臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の腎臓	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01		0.01		
鶏の食用部分	0.01	0.01		0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01	0.01		0.01		
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、イボートランス申請）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、イボ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。

イマザピルの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

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	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (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
小麦	0.05	0	3.0	0.0	2.2	0.0	3.5	0.0	2.5	0.0
大麦	0.7	0.175	3.7	0.9	3.1	0.8	6.2	1.5	3.1	0.8
とうもろこし	0.05	0.05	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2
大豆	5	0.69	195.0	26.9	102.0	14.1	156.5	21.6	230.5	31.8
小豆類	0.3	0.07	0.7	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	1.2	0.3
ひまわりの種子	0.08	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.05	0	0.3	0.0	0.2	0.0	0.3	0.0	0.2	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.05	0	2.9	0.0	2.2	0.0	3.2	0.0	2.1	0.0
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.2	0.041	0.3	0.1	0.2	0.0	1.0	0.2	0.2	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	0	2.6	0.0	3.3	0.0	3.6	0.0	2.2	0.0
家さんの肉類	0.01	0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
家さんの卵類	0.01	0	0.4	0.0	0.3	0.0	0.5	0.0	0.4	0.0
計			209.4	28.3	114.1	15.2	175.5	23.7	242.6	33.1
ADI比 (%)			0.1	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0

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

EDI: 推定1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

JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

(参考)

これまでの経緯

昭和62年	4月	8日	初回農薬登録（樹木等）
平成17年	11月	29日	残留農薬基準告示
平成25年	5月	27日	インポートトレランス設定の要請（大豆）
平成25年	8月	19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	3月	10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26年	10月	30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
平成27年	3月	26日	残留農薬基準告示
令和元年	6月	11日	インポートトレランス設定の要請（大麦）
令和元年	9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
令和2年	1月	28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2年	5月	14日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和2年	5月	15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 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
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化学部長
折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐々木 一昭 国立大学法人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
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
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長
宮井 俊一 元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成 浩一 静岡県公立大学法人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）

イマザピル

食品名	残留基準値 ppm
小麦	0.05
大麦	0.7
とうもろこし	0.05
大豆	5
小豆類 ^{注1)}	0.3
ひまわりの種子	0.08
なたね	0.05
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注2)} の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.2
豚の肝臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2
牛の腎臓	0.2
豚の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分 ^{注3)}	0.2
豚の食用部分	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2
乳	0.01
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん ^{注4)} の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01

注1) 「小豆類」には、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豆を含む。

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。