

平成26年11月11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26年10月29日付け厚生労働省発食安1029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マザピルに係る食品規格（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。

イマザピル

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：イマザピル [Imazapyr (ISO)]

(2) 用途：除草剤

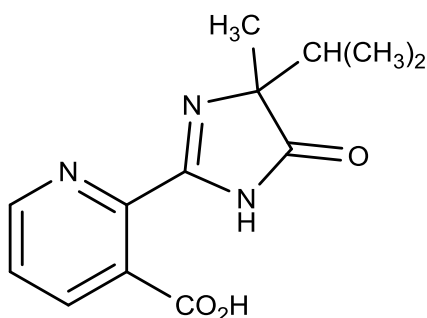
イミダゾリノン系除草剤である。分岐鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の植物体内での生合成酵素であるアセトヒドロキシ酸合成酵素を阻害すると考えられている。

(3) 化学名

(*RS*)-2-(4-isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)nicotinic acid (IUPAC)

(±)-2-[4,5-dihydro-4-methyl-4-(1-methylethyl)-5-oxo-1*H*-imidazol-2-yl]-3-pyridinecarboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃
分子量	261.28
水溶解度	11.272 g/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = -0.39 (20°C, pH 4)
	log ₁₀ Pow = -3.96 (20°C, pH 7)
	log ₁₀ Pow = -3.97 (20°C, pH 10)

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（ブラジル）

(1) 480 g/Lイマザピル液剤（申請中）

作物名	適用雑草	使用量	使用液量	本剤の使用回数	使用方法	使用時期				
大豆	Alexander grass (<i>Brachiaria plantaginea</i>)	57.6～ 72.0 g ai/ha	地上散布； 100～200 L/ha、 空中散布； 40～50 L/ha	1回	地上散布 又は 空中散布	第1～第2分げ つ期まで (イネ科雑草)				
	Jamaican crabgrass (<i>Digitaria horizontalis</i>)									
	Jamaican crabgrass (<i>D. ciliaris</i>)									
	Southern sanbur (<i>Cenchrus echinatus</i>)					72.0 g ai/ha	第1分げつ期まで (イネ科雑草)			
	Wiregrass (<i>Eleusine indica</i>)						2～4葉期まで (広葉雑草)			
	Guinea grass (<i>Panicum maximum</i>)	57.6～ 72.0 g ai/ha				地上散布； 100～200 L/ha、 空中散布； 40～50 L/ha	1回	地上散布 又は 空中散布	収穫 60日 前ま で	2～6葉期まで (広葉雑草)
	Bengal dayflower (<i>Commelina benghalensis</i>)									
	Lambsquarters (<i>Chenopodium album</i>)									
	Hispid starbur (<i>Acanthospermum hispidum</i>)									
	Slender amaranth (<i>Amaranthus viridis</i>)									
	Blue downflower (<i>Ipomoea grandifolia</i>)									
	Pillpod sandmat (<i>Chamaesyce hirta</i>)									
	Coatbuttons (<i>Tridax procumbens</i>)									
	Mexican fire plant (<i>Euphorbia heterophylla</i>)									
	Pignut (<i>Hyptis suaveolens</i>)									
	Gallant soldier (<i>Galinsoga parviflora</i>)									
	Joy weed (<i>Alternanthera tenella</i>)									
	Apple of Peru (<i>Nicandra physaloides</i>)									
	Hairy beggar sticks (<i>Bidens pilosa</i>)	2～4葉期まで (広葉雑草)								
	Hairy beggar sticks (<i>Bidens subalternans</i>)									
Tropical Mexican clover (<i>Richardia brasiliensis</i>)										
Arrowleaf sida (<i>Sida rhombifolia</i>)	2～6葉期まで (広葉雑草)									

ai : active ingredient (有効成分)

(2) 525 g/kgイマザピル・175 g/kgイマザピック顆粒水和剤

作物名	適用雑草	使用量	使用液量	本剤の使用回数	使用方法	使用時期	
大豆	Plantain signalgrass <i>papuã</i> grass (<i>Brachiaria plantaginea</i>)	42~52.5 g ai/ha	地上散布 ; 100~200 L/ha、 空中散布 ; 40~50 L/ha	1回	地上 散布 又は 空中 散布	第1~第2分け つ期まで (イネ科雑草)	
	Jamaican crabgrass (<i>Digitaria horizontalis</i>)						
	Southern sandspur (<i>Cenchrus echinatus</i>)						
	Indian goosegrass (<i>Eleusine indica</i>)					第1分けつ期まで (イネ科雑草)	
	Guinea grass (<i>Panicum maximum</i>)						
	Benghal dayflower (<i>Commelina benghalensis</i>)	52.5 g ai/ha				2~4葉期まで (広葉雑草)	
	Lamb's quarters (<i>Chenopodium album</i>)	42~52.5 g ai/ha				2~6葉期まで (広葉雑草)	
	Bristly starbur (<i>Acanthospermum hispidum</i>)						
	Slender amaranth (<i>Amaranthus viridis</i>)						
	<i>Corda-de-viola</i> (<i>Ipomoea grandifolia</i>)						
	Hairy spurge (<i>Chamaesyce hirta</i>)						
	Coat buttons (<i>Tridax procumbens</i>)						
	Painted euphorbia (<i>Euphorbia heterophylla</i>)						
	Pignut (<i>Hyptis heterophylla</i>)						
	Gallant soldier (<i>Galinsoga parviflora</i>)						
	Joy weed (<i>Alternanthera tenella</i>)						2~4葉期まで (広葉雑草)
	Apple of Peru (<i>Nicandra physaloides</i>)						
	Beggar-ticks (<i>Bidens pilosa</i>)						2~6葉期まで (広葉雑草)
	Beggar-ticks (<i>Bidens subalternans</i>)						
	Tropical Mexican clover (<i>Richardia brasiliensis</i>)						
Arrowleaf sida (<i>Sida rhombifolia</i>)							
Horseweed (<i>Conyza bonariensis</i> , <i>Conyza canadensis</i>)	2~5葉期まで (広葉雑草)						

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・イマザピル

② 分析法の概要

試料から0.025 mol/L塩酸・メタノール (2 : 3) で抽出し、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。

または、試料から25 (v/v) %アセトン・1 (v/v) %塩酸混液で抽出し、C₁₈カラムで精製する。水酸化トリメチルフェニルアンモニウム (TMAH) 溶液でメチル化した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

あるいは、試料からメタノール及び2.5 (v/v) %塩酸で抽出する。1 mol/L塩酸でpH2としてジクロロメタンに転溶した後、リン酸緩衝液 (pH9) で抽出後、pH2としてジクロロメタンに転溶する。ベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラムで精製し、溶媒を留去後水 (pH2.5) を加え、ジクロロメタンに転溶する。高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 : 0.05 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) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・イマザピル

② 分析法の概要

筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪

試料から水・アセトン (3 : 1) 混液で抽出し、SCXカラム及びC₁₈カラムで精製した後、キャピラリー電気泳動 (UV) で定量する。

または、試料からアセトン・塩酸・水 (25 : 1 : 74) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。SCXカラム及びC₁₈カラムで精製した後、キャピラリー電気泳動 (UV) で定量する。

乳

試料に1 mol/L塩酸を加え、SCXカラム及びC₁₈カラムで精製した後、キャピラリー電気泳動 (UV) で定量する。

または、1 mol/L塩酸を加え遠心分離、ろ過した後、1 mol/Lリン酸三カリウム溶液を加え、ジクロロメタンに転溶する。SCXカラムで精製した後、キャピラリー電気泳動 (UV) で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリル及びヘキササンで抽出し、アセトニトリル層にへ

キサソ、メチルイソブチルケトン及び1%リン酸三カリウム溶液を加え、3層に分離した後、下層をとり、0.5 mol/L塩酸を加えてジクロロメタンに転溶する。SCXカラムで精製した後、キャピラリー電気泳動 (UV) で定量する。

定量限界：各種臓器及び脂肪 0.05 ppm、乳 0.01 ppm

(2) 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、イマザピルが飼料中濃度として 0、58、157、607 及び 1680 ppm に相当する量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含量を測定した (定量限界：0.05 ppm)。

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、15、17、20、22、24 及び 27 日後に搾乳したものを測定した (定量限界：0.01 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)

	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)	0.067 (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)	<0.05 (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	<0.01 (平均)	0.028 (平均)	0.092 (平均)	0.258 (平均)

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における MTDB^{注)} は 0.20 ppm と評価している。

また、米国では乳牛及び肉牛における MTDB は 24.0 ppm と評価している。

注) 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

産卵鶏における残留試験は実施されていないが、別途代謝試験が実施されている。

6 位のピリジン環を ¹⁴C で標識したイマザピルが飼料中濃度として 0、1.98 及び 9.72

ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを 7 日間にわたり強制経口投与し、投与終了後 22 時間の筋肉、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を測定した（定量限界：0.01 ppm）。その結果、検出された残留性放射性物質は 0.01 ppm 未満であった。

また、鶏卵については、毎日採卵して測定した。その結果、検出された残留性放射性物質は 0.01 ppm 未満であった。

上記の結果に関連して、JMPR では家きんにおける MTDB は 0.073 ppm と評価している。また、米国では家きんにおける MTDB は 0.04 ppm と評価している。

(3) 推定残留量

乳牛について、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。結果については表 2-1 を参照。

表 2-1. 畜産物中の推定残留量；乳牛（ppm）

	MTDB	推定残留量（最大値）				
		筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
JMPR	0.20	0.05	0.05	0.05	0.05	0.01
米国	24.0	0.05	0.05	0.05	0.15	0.01

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。結果については表 2-2 を参照。

表 2-2. 畜産物中の推定残留量；産卵鶏（ppm）

	MTDB	推定残留量（最大値）				
		筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵
JMPR	0.073	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
米国	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

5. ADI の評価

食品基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたイマザピ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：280 mg/kg 体重/day

（動物種） 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

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、小麦等に設定されている。

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、大豆、畜産物等に、カナダにおいてなたね、畜産物等に、オーストラリアにおいて小麦、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。

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、農産物中及び畜産物中の暴露評価対象物質としてイマザピル（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

各食品について基準値案の上限までイマザピルが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂食量に基づき試算される、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、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。

	TMDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	0.1
幼小児（1～6歳）	0.3
妊婦	0.1
高齢者（65歳以上）	0.2

注1) 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より

注2) TMDI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。

イマザピル海外作物残留試験一覧表 (ブラジル)

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	
大豆 (種実)	3	480 g/L液剤	72.0 g ai/ha 散布	1回	40, 60, 80, 100, 120日	圃場A: 2.0 (1回、80日) 圃場B: 1.5 (1回、80日) 圃場C: 0.41
大豆 (種実)	5	480 g/L液剤	72.0 g ai/ha 散布	1回	60日	圃場A: 1.9 圃場B: 0.92 圃場C: 1.4 圃場D: <0.05 圃場E: 2.0
大豆 (種実)	1	480 g/L液剤	144 g ai/ha 散布	1回	60日	圃場A: 1.56 (#) ^{注2)}
大豆 (種実)	1	480 g/L液剤	216 g ai/ha 散布	1回	60日	圃場A: 0.18 (#)
大豆 (種実)	4	525 g/kg顆粒水和剤	52.5 g ai/ha 散布	1回	40, 60, 80, 100, 120日	圃場A: 2.5 圃場B: 0.48 圃場C: 0.45 圃場D: 0.07
大豆 (種実)	9	525 g/kg顆粒水和剤	52.5 g ai/ha 散布	1回	60日	圃場A: 1.3 圃場B: 1.3 圃場C: 3.0 圃場D: 0.27 圃場E: <0.05 圃場F: 0.11 圃場G: 0.07 圃場H: 0.55 圃場I: 1.27
大豆 (種実)	2	525 g/kg顆粒水和剤	52.5 g ai/ha 散布	1回	20, 40, 60, 80日	圃場A: 1.03 (1回、80日) 圃場B: 0.35
大豆 (種実)	1	525 g/kg顆粒水和剤	52.5 g ai/ha 散布	1回	20, 40, 60, 80, 100日	圃場A: 0.83 (1回、80日)
大豆 (種実)	2	525 g/kg顆粒水和剤	105 g ai/ha 散布	1回	60日	圃場A: 1.04 (#) 圃場B: 1.22 (#)
大豆 (種実)	2	525 g/kg顆粒水和剤	157.5 g ai/ha 散布	1回	60日	圃場A: 0.14 (#) 圃場B: 2.22 (#)

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」)

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。

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	
小麦	0.05	0.05		0.05		
とうもろこし	0.05	0.05		0.05		
大豆	5		IT		3	ブラジル
小豆類	0.3			0.3		【<0.05-3.0 (n=24) (ブラジル)】
ひまわりの種子	0.08			0.08		
なたね	0.05	0.05		0.05		
牛の筋肉	0.05	0.05		0.05	0.05	米国
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	0.05	米国
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	0.05	0.05		0.05	0.05	米国
豚の肝臓	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05		0.05		
牛の腎臓	0.2	0.1		0.05	0.2	米国
豚の腎臓	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.1		0.05		
牛の食用部分	0.05	0.05		0.05	0.05	米国
豚の食用部分	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05		0.05		
乳	0.01	0.01		0.01	0.01	米国
鶏の筋肉	0.01			0.01		
その他の家きんの筋肉	0.01			0.01		
鶏の脂肪	0.01			0.01		
その他の家きんの脂肪	0.01			0.01		
鶏の肝臓	0.01			0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01			0.01		
鶏の腎臓	0.01			0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01			0.01		
鶏の食用部分	0.01			0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01			0.01		
鶏の卵	0.01			0.01		
その他の家きんの卵	0.01			0.01		
魚介類(さけ目魚類に限る。)		1				
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		1				
魚介類(すずき目魚類に限る。)		1				
魚介類(その他の魚類に限る。)		1				
魚介類(貝類に限る。)		0.1				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.1				

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。
 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。
 「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。

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

食品名	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) TMDI
小麦	0.05	3.0	2.2	3.5	2.5
とうもろこし	0.05	0.2	0.3	0.3	0.2
大豆	5	195.0	102.0	156.5	230.5
小豆類	0.3	0.7	0.2	0.2	1.2
ひまわりの種子	0.08	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.05	0.3	0.2	0.3	0.2
陸棲哺乳類の肉類	0.2	11.8	8.8	13.8	8.4
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	0.2	0.2	0.2	0.2
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.5	0.4
計		214.3	117.5	179.0	245.7
ADI比 (%)		0.1	0.3	0.1	0.2

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

(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	29日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
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

● 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
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○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
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
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	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般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
鱒淵 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)