

平成23年10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23年9月8日付け厚生労働省発食安0908第8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項の規定に基づくヘキサジノンに係る食品規格（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。

ヘキサジノン

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：ヘキサジノン [Hexazinone (ISO)]

(2) 用途：除草剤

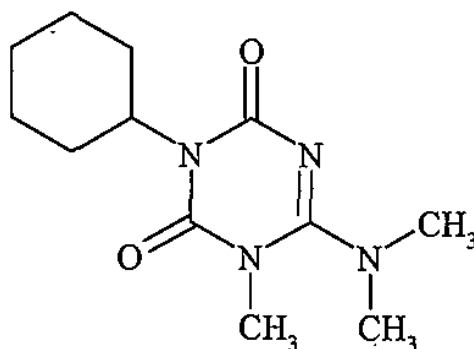
トリアジン系除草剤である。広範囲の雑草防除に用いられ、作用機構は、葉緑体膜の電子伝達阻害による光合成阻害と考えられている。

(3) 化学名

3-cyclohexyl-6-dimethylamino-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione
(IUPAC)

3-cyclohexyl-6-(dimethylamino)-1-methyl-1,3,5-triazine-2,4-(1*H*,3*H*)-dione
(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{12}H_{20}N_4O_2$
分子量	252.3
水溶解度	29.8 g/L (25°C、pH 7)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 1.18$ (25°C、pH 7)

(JMPR 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) 米国

①75%ヘキサジノンドライフロアブル剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期	使用方法
ブルーベリー (ローブッシュ)	草本雑草 木本雑草	1.2~3.6 lb/A (土壌により異なる)	収穫 450 日前まで	散布
ブルーベリー (ハイブッシュ)		1.3~2.6 lb/A (土壌により異なる)	収穫 90 日前まで	
パイナップル		0.3~4.8 lb/A (生育段階により異なる)	収穫 181 日前まで	
さとうきび		0.3~4.8 lb/A (州、土壌により異なる)	収穫 180~288 日前まで (州により異なる)	

②25%ヘキサジノン液剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期	使用方法
ブルーベリー (ローブッシュ)	草本雑草 木本雑草	4~12 pints/A (土壌により異なる)	収穫 450 日前まで	散布
ブルーベリー (ハイブッシュ)		4~8 pints/A (土壌により異なる)	収穫 90 日前まで	
パイナップル		0.9~14.5 pints/A (生育段階により異なる)	収穫 181 日前まで	
さとうきび		1.8~14.5 pints/A (州、土壌により異なる)	収穫 180~288 日前まで (州により異なる)	

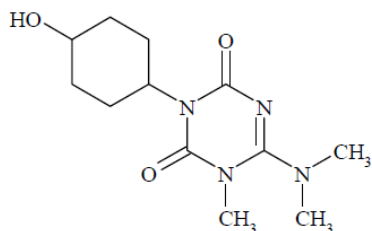
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

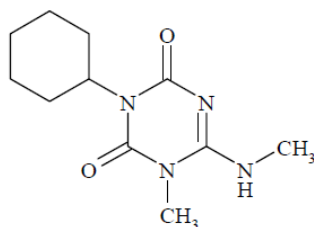
① 分析対象の化合物

- ・ヘキサジノン
- ・3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(ジメチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン (以下、代謝物 A という)
- ・3-シクロヘキシル-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン (以下、代謝物 B という)
- ・3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-6-(メチルアミノ)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン (以下、代謝物 C という)

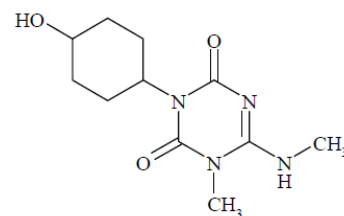
- 3-シクロヘキシル-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオン
(以下、代謝物 D という)
- 3-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-
トリオン (以下、代謝物 E という)
- 3-シクロヘキシル-6-アミノ-1-メチル-1,3,5-トリアジン-2,4-(1*H*,3*H*)-ジオン
(以下、代謝物 F という)



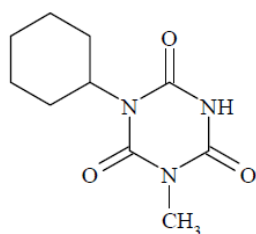
代謝物 A



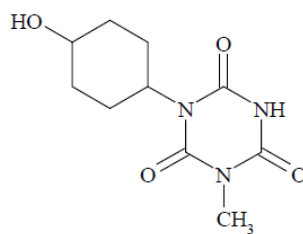
代謝物 B



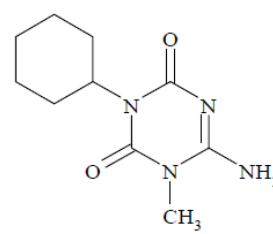
代謝物 C



代謝物 D



代謝物 E



代謝物 F

② 分析法の概要

試料からクロロホルム又はメタノールで抽出し、無水トリフルオロ酢酸を用いて誘導体とし、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。一部の試料については、誘導体化の前又は後にスチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いた GPC 又はフロリジルカラムで精製する。

又は、試料からメタノール・水 (9 : 1) 混液で抽出し、強陰イオン交換 (SAX) カラム及びオクタデシルシリル化シリカゲル (C18) カラム又は SAX カラム及びグラファイトカーボンカラムで精製後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

定量限界：ヘキサジノン及び代謝物 A~F 0.01~0.05 ppm

検出限界：ヘキサジノン及び代謝物 A~F 0.003 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. 畜産物への推定摂取量

(1) 乳牛

1 日当りの試料摂取量に基づき、飼料中濃度として 0、29、87 及び 290 ppm に相当

する量のヘキサジノンを28日間経口投与した。乳については毎日採取し、さらに28日に屠殺した後、組織を採取した。結果を表1に示す。

表1. 組織及び乳中の残留量 (ppm)

		29 ppm 投与群	87 ppm 投与群	290 ppm 投与群
筋肉 (最大/平均)	ヘキサジノン	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	代謝物 B	<0.05/<0.05	0.058/0.05	0.12/0.09
	代謝物 C	<0.1/<0.1	<0.1/<0.1	<0.1/<0.1
	代謝物 F	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	合計値 [†]	<0.25/<0.25	0.26/0.25	0.32/0.29
脂肪 (最大/平均)	ヘキサジノン	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	代謝物 B	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05	<0.05/<0.05
	合計値 [†]	<0.10/<0.10	<0.10/<0.10	<0.10/<0.10
腎臓 (最大/平均)	ヘキサジノン	0.05/0.05	0.35/0.15	<0.05/<0.05
	代謝物 A	<0.15/<0.15	<0.15/<0.15	<0.15/<0.15
	代謝物 B	0.16/0.11	0.35/0.33	1.4/1.06
	代謝物 C	0.113/0.11	0.175/0.14	0.59/0.45
	合計値 [†]	0.47/0.41	0.95/0.76	2.19/1.71
肝臓 (最大/平均)	ヘキサジノン	0.096/0.08	0.28/0.18	1.8/1.14
	代謝物 B	0.1/0.1	0.52/0.31	2/1.39
	代謝物 C	<0.05/<0.05	0.17/0.09	0.1/0.07
	合計値 [†]	0.24/0.23	0.74/0.58	3.85/2.59
乳 (平均)	ヘキサジノン	0.05	0.05	0.06
	代謝物 B	0.11	0.26	6.94
	代謝物 C	0.45	1.48	0.37
	代謝物 F	0.05	0.08	1.81
	合計値 [†]	0.67	1.86	9.18

† : ヘキサジノン、代謝物 A、B、C 又は F の合計値。

上記の結果に関連して、成分規格等で定められている基準値上限まで飼料中に農薬が残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより栄養バランスを考慮した最大飼料由来負荷 (MRBD)^{注)} を算出したところ、乳牛において 266 ppm と推定された。

また米国においては、飼料作物における作物残留試験のデータから推定される平均的な量のヘキサジノンが残留していると仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより栄養バランスを考慮した飼料由来負荷 (Reasonably Balanced Dietary Burden) を算定し、乳牛で 108 ppm としている。

注) 栄養バランスを考慮した最大飼料由来負荷 (Maximum Reasonably Balanced Dietary Burden : MRBD) : 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。なお、飼料については粗飼料、濃厚炭水化物飼料、濃厚タンパク質飼料を栄養学的にバランス良く給餌するシステムを採っている。

(参考 : Revisions of Feedstuffs in Table 1 of OPPTS Test Guideline 860.1000 and Guidance on Constructing Maximum Reasonably Balanced Diets (MRBD))

(2) 推定残留量

乳牛について、飼料中の MRBD と動物飼養試験の投与量から畜産物中の最大推定残留を算出した。また、飼料中の平均的な残留農薬濃度と動物飼養試験の投与量から、畜産物中の平均的な推定残留量を算出した。結果を表 2 に示す。

表 2. 乳牛における推定残留量^{††} (ppm)

筋肉	脂肪	腎臓	肝臓	乳
0.319(最大)	<0.10(最大)	2.058(最大)	3.46(最大)	8.28(最大)
0.263(平均)	<0.10(平均)	0.826(平均)	0.88(平均)	2.99(平均)

†† : 筋肉は、ヘキサジノン、代謝物 B、C、F の合計値から算出された。

脂肪は、ヘキサジノン、代謝物 B の合計値から算出された。

腎臓は、ヘキサジノン、代謝物 A、B、C の合計値から算出された。

肝臓は、ヘキサジノン、代謝物 B、C の合計値から算出された。

乳は、ヘキサジノン、代謝物 B、C、F の合計値から算出された。

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ヘキサジノン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 : 4.97 mg/kg 体重/日

(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 : 0.049 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ヘキサジノンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

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、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、米国においてブルーベリー、さとうきび等に、オーストラリアにおいてパイナップル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：ヘキサジノンとする。

畜産物（乳を除く）：ヘキサジノン、代謝物 B 及び F とする。

畜産物（乳に限る）：ヘキサジノン、代謝物 B、C 及び F とする。

作物残留試験においてヘキサジノン、代謝物 A、B、C、D、E 及び F の分析が行われているが、いずれも定量限界未満であることから、農作物についてはこれらの代謝物を残留の規制対象物質に含めないこととし、畜産物については米国と同様の規制対象とした（代謝物 F は泌乳山羊を用いた代謝試験における主代謝物である）。

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ヘキサジノン（親化合物）、代謝物 A、B、C、D 及び E 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又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のヘキサジノンが残留していると仮定した場合に、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 1 日摂取量 (EDI)）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。

	EDI/ADI (%) <small>注)</small>
国民平均	16.9
幼小児 (1~6 歳)	77.3
妊婦	20.7
高齢者 (65 歳以上)	16.7

注) 個別の作物残留試験成績等がある食品については EDI 試算、それ以外の食品については TMDI 試算を行った。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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

- (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。

ヘキサジノン 海外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 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	経過日数	【ヘキサジノン / 代謝物A / B / C / D / E / F】
ブルーベリー (ハイブッシュ)	3	25% 液剤	32 oz ai/A 散布 (2 lb ai/A)	68~97日	圃場A : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場B : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場C : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
			64 oz ai/A 散布 (4 lb ai/A)		圃場A : <0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/ -
					圃場B : <0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/ -
					圃場C : <0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/ -
ブルーベリー (ローブッシュ)	4	25% 液剤	48 oz ai/A 散布 (3 lb ai/A)	433~446日	圃場A : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場B : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場C : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
			96 oz ai/A 散布 (6 lb ai/A)		圃場D : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / -
					圃場A : <0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/ -
					圃場B : <0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/<0.05 (#)/ -
さとうきび	3	75% ドライ フロア ブル剤	0.98~1.0 lb ai/A 散布	234日	圃場A : ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ -
				205日	圃場B : ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ -
				173日	圃場C : ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ND(<0.003)/ -
パイナップル	3	90% 水溶剤	0.45~0.9 lb ai/A (計3.6 lb ai/A) 散布	246日	圃場A : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05
				181日	圃場B : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05
				188日	圃場C : <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05 / <0.05

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」）

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	
さとうきび	0.02	0.1			0.6 アメカ	【<0.003 (n=3)(米国)】
ブルーベリー	0.2	0.2			0.6 アメカ	【<0.05 (n=7)(米国)】
パイナップル	0.2	0.8			0.6 アメカ	【<0.05 (n=3)(米国)】
牛の筋肉	0.5	0.1			0.5 アメカ	推:0.319
豚の筋肉	0.5	0.1			0.5 アメカ	【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5	0.1			0.5 アメカ	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.1	0.1			0.1 アメカ	推:<0.10
豚の脂肪	0.1	0.1			0.1 アメカ	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1			0.1 アメカ	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	4	0.1			4.0 アメカ	推:3.46
豚の肝臓	4	0.1			4.0 アメカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	4	0.1			4.0 アメカ	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	4	0.1			4.0 アメカ	推:2.058
豚の腎臓	4	0.1			4.0 アメカ	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	4	0.1			4.0 アメカ	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	4	0.1			4.0 アメカ	【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	4	0.1			4.0 アメカ	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	4	0.1			4.0 アメカ	【牛の肝臓参照】
乳	11	0.08			11 アメカ	推:8.28
鶏の筋肉		0.05				
その他の家きんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪		0.05				
その他の家きんの脂肪		0.05				
鶏の肝臓		0.05				
その他の家きんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓		0.05				
その他の家きんの腎臓		0.05				
鶏の食用部分		0.05				
その他の家きんの食用部分		0.05				
鶏の卵		0.05				
その他の家きんの卵		0.05				

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)

ヘキサジノン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 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
さとうきび	0.02	0.003	0.3	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
ブルーベリー	0.2	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.2	0.05	0.2	0.0	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.5	0.263	28.1	14.8	16.2	8.5	29.9	15.7	28.1	14.8
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	4	0.88	5.2	1.1	2.0	0.4	3.2	0.7	5.2	1.1
陸棲哺乳類の乳類	11	2.99	1569.7	426.7	2167.0	589.0	2014.1	547.5	1569.7	426.7
計			1603.4	442.7	2185.6	598.1	2047.4	563.9	1603.4	442.7
ADI比 (%)			61.4	16.9	282.3	77.3	75.2	20.7	60.4	16.7

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

「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、EDI試算では、その範囲の推定残留量で最も高い値を用いた。

●: 個別の作物試験データがないことから、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

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 3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
平成20年12月11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 9月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 9月14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食品化学部長 |
| 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公衆栄養学教授 |
| 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 |
| 鱒淵 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)