

農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方について

1. はじめに

施用された農薬は、植物及び動物の体内並びに土壌、水系等の環境中で、代謝又は分解を受け、時間経過に伴いその成分は減少する。この代謝/分解の過程で、農薬成分と同等、又は同等以上の毒性を有する化合物が生成されることがあり、これらの化合物が、農産物、畜産物、魚介類等を介してヒトの体内に取り込まれる場合も想定される。農薬の食品健康影響評価においては、親化合物の評価に加え、食品を介してヒトへの悪影響が危惧される親化合物に由来する化合物を暴露及び毒性の観点から検討し、必要に応じ ADI の設定等についても検討することが重要であることから、そのための考え方を整理したものである。

リスク評価に当たっては、対象となる物質を暴露と毒性の両方から評価する必要があるが、単に暴露レベルを評価するのではなく、何を食品健康影響評価の対象とすべきかについても検討することとする。

2. 「親化合物に由来する化合物」の定義

植物及び動物の体内、植物表面並びに土壌等において、代謝／分解を受け生成される化合物（以下「代謝物等」という）。

3. 検討の考え方

農薬は、農産物、畜産物又は魚介類で異なる反応により代謝／分解を受けること、また、代謝物等の種類や生成量が異なることなどが想定されるため、代謝物等について農産物、畜産物、魚介類を区別してそれぞれ検討する。

4. 検討に当たり留意すべき試験

代謝物等の検討にあたっては、親化合物と同等の試験成績により評価することが望ましいが、多くの場合、限られた試験成績により評価することになる。特に、代謝物等の毒性評価では、利用可能なデータが急性（経口）毒性試験及び遺伝毒性試験に限られ、毒性に関するデータベース等も利用できないことが多い。そのため、以下の試験結果を用いるとともに、他に利用可能な資料は可能な限り活用して評価を行う。

（１）親化合物が投与・施用された試験に基づき、考慮すべき代謝物等を検討するための試験成績

- ① 動物体内運命試験（ラット、マウス等）
- ② 家畜体内運命試験（ヤギ、ウシ、ニワトリ等）
- ③ 植物体内運命試験
- ④ 作物残留試験

⑤ 畜産物残留試験又は乳汁移行試験

(2) 検討すべき代謝物等の毒性を評価するための試験成績（親化合物及び代謝物等が投与された試験）

- ① 急性毒性試験（経口）
- ② 遺伝毒性試験等

5. 検討の手順

代謝物等は、別紙の手順で検討される。

6. 暴露量に関する検討

(1) 農産物

- ① 農林水産省又は OECD のテストガイドラインに基づき実施された植物体内運命試験において、可食部の総残留放射能（TRR）が 10%を超え、作物残留試験でも相当量検出される代謝物等。
- ② 植物体内運命試験で 10%TRR を超え、作物残留試験で家畜等の飼料として利用される部位（稲わら、麦わら、とうもろこし茎葉など）において相当量検出される代謝物等。
- ③ ラットの動物体内運命試験で検出される代謝物等については、毒性試験において親化合物総体として評価できることもあることから、植物体内での生成量や毒性等を考慮し、検討の対象から除外することもできる。

(2) 畜産物

- ① 家畜体内運命試験において、乳汁、卵、筋肉等の食品として摂取する部位で 10%TRR を超え、畜産物残留試験でも相当量検出される代謝物等。
- ② ラットの動物体内運命試験で検出される代謝物等については、毒性試験において親化合物総体として評価されることから検討の対象としないが、家畜で特異的に、多量に生成される代謝物等については検討する。
- ③ 畜産物残留試験の結果については、飼料中残留量に相当する（できる限り近似量とする）親化合物を供試した試験結果を採用する（飼料からの実摂取量を用いた結果が基本となる）。

(3) 魚介類

現時点では、ポジティブリスト制度導入に伴い検討された「魚介類の残留基準の設定方法」(平成 19 年度厚生労働科学研究)に従い、水産動植物被害予測濃度(PEC)及び生物濃縮係数(BCF：実測値又は計算値)に基づき、最大推定残留値を算出する。この場合、基本的に親化合物を対象としており、代謝物等に関する科学的情報はほとんどない。代謝物等の検討は、知見が得られる場合のみ可能であり限定的である。

7. 毒性に関する検討

- ① 代謝物等の毒性は、親化合物の毒性との相対的な強さ（ア）～（ウ）で評価する。
 - （ア）代謝物等の毒性が親化合物よりも強い
 - （イ）代謝物等の毒性が親化合物と同等
 - （ウ）代謝物等の毒性が親化合物よりも弱い
- ② 代謝物等が親化合物よりも毒性が強い場合等強毒性物質の場合（特に、代謝物等が活性本体である場合）や親化合物と代謝物等の毒性の特徴（プロファイル又はエンドポイント）が異なる場合は、親化合物とは別に、当該代謝物等についてADIを設定する。なお、これらの毒性を正しく評価することが出来る毒性のデータセット（慢性毒性試験等）が必要である。
- ③ 代謝物等の毒性が親化合物と同等と判断された場合であっても、親化合物の急性毒性試験においてLD₅₀が2,000mg/kg体重を超える低毒性物質である（健康影響がほとんどないと判断される）場合は、原則として毒性面からは代謝物等を検討する必要はない。2,000mg/kg体重という投与量は急性毒性試験における投与量の上限值（限界試験）とされている。
- ④ 代謝物等の毒性が親化合物よりも弱い場合には、原則として代謝物等の取扱いを検討する必要はない。ただし、親化合物自体が強毒性物質であって、代謝物等の毒性も強い場合には、代謝物等の取扱いについて慎重に検討する必要があることに十分留意する。

8. 慎重な対応を必要とする場合

代謝物等の取扱いは暴露及び毒性に関わる科学的知見に基づいて決定されるが、以下の扱いについてはケースバイケースによる検討など慎重な対応が必要である。

- ① 残留が特定の作物や特定の部位に限定される場合。
- ② 残留試験の残留値は、毒性の程度、親化合物と代謝物等の検出濃度の比率、分析の難易度などから、総合的に判断する必要がある。なお、親化合物、代謝物等ともに毒性が低く、毒性面からは代謝物等について検討する必要がないと判断されても、代謝物等が親化合物より多量に検出される（遺伝子組換え作物で特有に生成される代謝物等を含む）場合には、検討対象とする。
- ③ いずれの体内運命試験で10%TRR未満であっても、代謝物等の化学構造から毒性が親化合物より高い又は蓄積性が高い、あるいは代謝物等が毒性が極めて強い親化合物から生成する場合など、健康への悪影響が予測される代謝物等は検討が必要。
- ④ 海外（JMPR、EPA、EFSA等）における農産物、畜産物、魚介類の残留基準の設定状況を把握し、検討にあたっての参考とする。

9. 食品健康影響評価（評価書）への記載について

上記検討の結果として、農産物、畜産物及び魚介類に残留し、食品を介してヒトへの悪影響が懸念される代謝物等としてどのようなものがあり、なぜその代謝物等を ADI の設定対象として選定したのか等について、評価書の食品健康影響評価に明記する。

10. 今後に残された課題

- ① 残留性及び毒性試験に関する方法が新たに確立された場合や、代謝物等の取扱いについての科学的知見が蓄積された場合などにおいては、検討に関する考え方の見直しを行うとともに、既に決定された代謝物等の取扱いの変更（追加・削除）を検討する。
- ② 代謝物等が新たな毒性を発現することが懸念されるものについては、ケースバイケースで追加データを求めることがある。
- ③ 現在の農薬登録では、畜産物における体内運命試験及び残留試験が義務付けられていないため、多くの国内登録剤で「畜産物における代謝物等の検討」に係わる情報が整備されていない。ポジティブリスト制度の導入により多くの農薬において畜産物中の残留も対象になったため、近年、飼料作物及び畜産物における残留試験の評価が必要になっている。
- ④ 魚介類における代謝物等の取扱いは、テストガイドラインの未整備等もあり検討が開始されたばかりである。体内運命・残留性に係わる試験成績の蓄積が待たれる。
- ⑤ 抱合体については、可能な限り酵素的・化学的分解を実施することにより構造及び代謝経路を明らかにする。特に、植物体内で生成される抱合体については、動物体内で脱抱合され生成される代謝物等にも注意する。
- ⑥ 選定された代謝物等に関するデータベース化が必要である（化学構造、毒性知見など）。
- ⑦ 食品健康影響評価について、わかりやすく、かつ代謝物等の取扱いも明確になるようにするための記載順及び標準的な記載の仕方等について、包括的な検討が必要である。

【別紙】

