

農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方（案）

平成 25 年 6 月 27 日
農薬専門調査会幹事会

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、必要に応じ一日摂取許容量（ADI）を設定することが重要である。この資料は、食品安全委員会農薬専門調査会において暴露評価対象物質を決定するための考え方を整理したものである。

なお、この資料は、現時点における科学的知見に基づく基本的考えをまとめたものであり、代謝／分解物の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、代謝／分解物の取扱いについての科学的知見が蓄積された場合等においては、必要に応じ本資料を見直すとともに、既に決定された暴露評価対象物質の変更（追加・削除）を検討することとする。

2. 定義

（1）代謝物等

植物及び動物の体内、植物表面並びに土壌等において、親化合物が代謝／分解を受け生成される化合物。

（2）暴露評価対象物質

「代謝物等」のうち、食品健康影響評価において考慮すべき物質。

3. 暴露評価対象物質検討の考え方

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等が想定されるため、暴露評価対象物質は、農産物、畜産物及び魚介類を区別してそれぞれについて検討する。

4. 検討に当たり留意すべき試験

暴露評価対象物質の検討にあたっては、親化合物と同等の試験成績を用い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。このた

め、検討には原則として以下の試験結果を用いるとともに、その他利用可能な資料は可能な限り活用して評価を行う。また、可能であれば化合物の毒性に関する既存のデータベース等も利用することとする。

(1) 考慮すべき代謝物等の暴露量を検討するための試験成績（親化合物が投与・施用された試験）

- 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) 考慮すべき代謝物等の毒性を検討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
- ③ その他毒性試験（実施されている場合）

5. 検討の手順

暴露評価対象物質は、別紙 1 の手順で検討される。詳細は 6. 以降に記載する。

6. 暴露量に関する検討（別紙 1 のステップ 1）

以下のような代謝／分解物については、暴露評価対象物質の検討対象となる。

(1) 農産物

- ① 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、家畜で特異的又は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。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（別紙 1 のステップ 2）

- （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 LD_{50} 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。

- （３）代謝物等と親化合物の LD_{50} を比較した結果、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、親化合物自体が強い毒性を有する物質であって、代謝物等の毒性も強い場合にはその取扱いを慎重に検討する。

8. ADI 設定に当たっての考え方（別紙 1 のステップ 3）

- （１）代謝物等が親化合物よりも毒性が強い場合（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、又は代謝物等の NOAEL を基に、親化合物＋代謝物等の ADI を設定する。このような場合には、これらの毒性を正しく評価するために必要なデータセット（慢性毒性試験等）が必要である。

- （２）代謝物等の毒性が親化合物と同等と判断された場合は、親化合物の NOAEL を基に、親化合物総体として代謝物等を含めた ADI を設定する。

9. 留意事項

- (1) 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との関連にも注意する。
- (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、分析の難易度等を総合的に検討する。
- (3) 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、以下の場合については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 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。
 - 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強い若しくは蓄積性が高い場合、又は毒性が極めて強い親化合物から生成する代謝物等である場合など、代謝物等による健康への影響が予測される場合。
- (4) 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。
- (5) 海外評価機関（JMPR、EPA、EFSA 等）における”Residue Definition for Exposure Assessment”の設定状況を把握し、検討に当たっての参考とする。

10. 食品健康影響評価及び要約（評価書）への記載について

上記検討の結果、農産物、畜産物又は魚介類に残留し、食品を介してヒトへの悪影響が懸念されるものとして設定した暴露評価対象物質及びその設定理由、当該暴露評価対象物質を ADI の設定対象として選定した理由等について、評価書の食品健康影響評価に明記するとともに、要約にも暴露評価対象物質を記載する

また、上記検討に必要な情報を明確にするため、食品健康影響評価に必要な応じて下記の情報を含めて記載する。記載例を別紙 2 に示す。

(1) ラット動物体内運命試験

家畜体内運命試験、植物体内運命試験において 10%TRR 以上認められた代謝物のラットにおける検出状況

(2) 家畜体内運命試験結果

- ① 主要成分
- ② 10%TRR 以上認められた代謝物 (残留量を含む)

(3) 植物体内運命試験結果

- ① 主要成分
- ② 可食部において 10%TRR 以上認められた代謝物 (残留量を含む)
- ③ 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 10%TRR 以上認められた代謝物 (残留量を含む)

(4) 作物残留試験結果

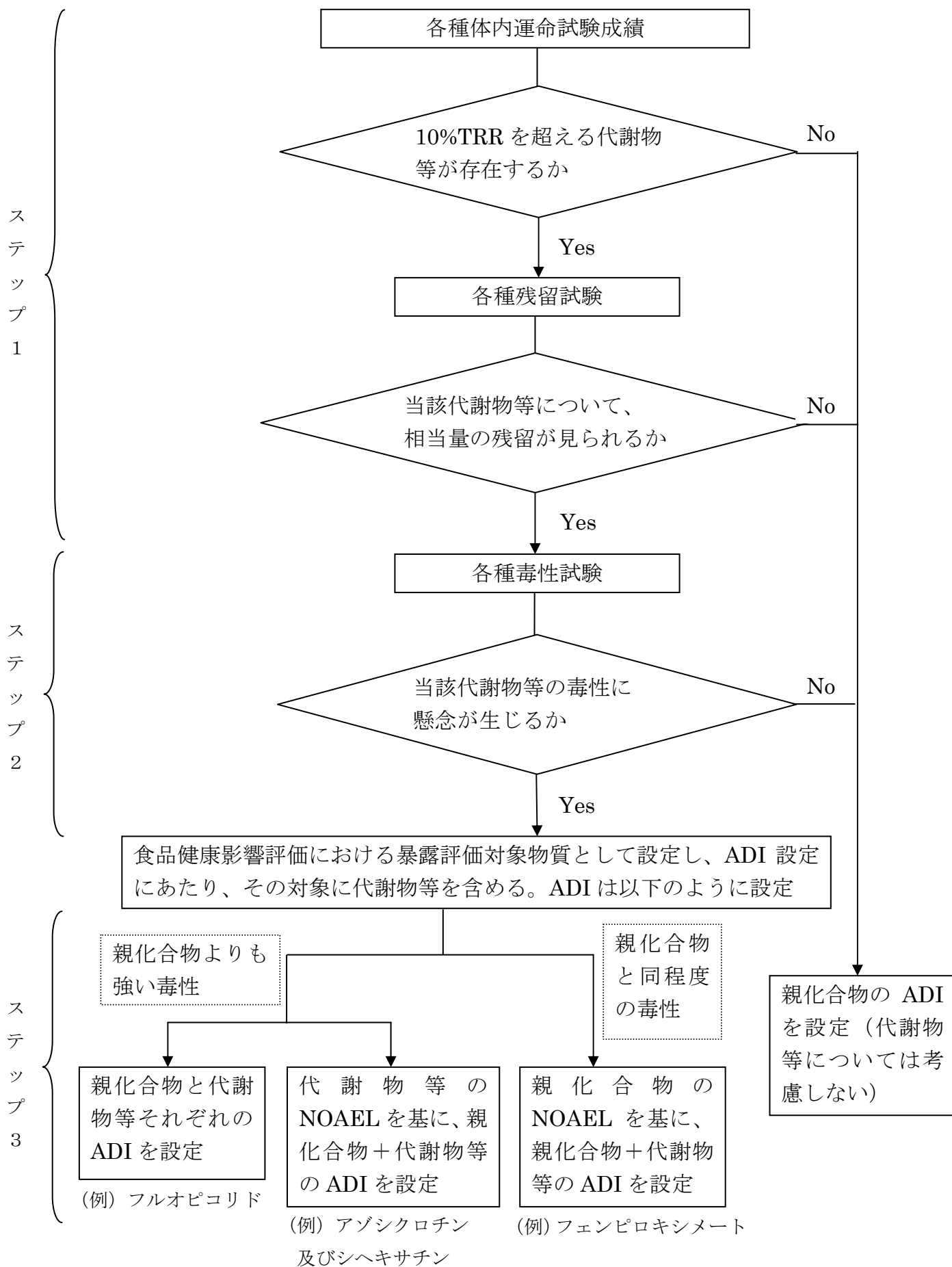
代謝物等を分析対象化合物とした試験における最大残留値

(5) 畜産物残留試験結果

代謝物等を分析対象化合物とした試験における最大残留値

(6) 魚介類における最大推定残留値

代謝物等を分析対象化合物とした最大推定残留値



農薬評価書における食品健康影響評価記載例

＜動物体内運命試験、植物体内運命試験、作物残留試験、畜産物残留試験の記載例＞
 （網掛け部分は記載必須事項）

^{14}C で標識した〔農薬名〕のラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも●●%と算出された。投与後 168 時間までにほとんどの放射能が排泄され、主要排泄経路は尿中であつた。尿糞中の主要成分は未変化の〔農薬名〕であり、主要代謝物は B 及びそのグルクロン酸抱合体並びに C であつた。

- ・ 主要代謝物の記載は、暴露評価対象物質選定の観点から、ラット体内での特徴が分かるよう記載する。

家畜体内運命試験の結果、主要成分は未変化の〔農薬名〕であつた。10%TRR を超える代謝物として、代謝物 B がヤギの乳汁、筋肉及び肝臓で●●%TRR (■μg/g)、ニワトリの筋肉、脂肪、肝臓、卵黄及び卵白で●●%TRR (■μg/g) 認められた。

- ・ 主要成分が代謝物の場合は、残留放射能量（%TRR、μg/g）と残留部位を記載する。
- ・ 可食部において 10%TRR を超える代謝物を記載する。
- ・ 下線部について、10%TRR を超える代謝物が認められなかった場合は、「10%TRR を超える代謝物は認められなかった」と記載する。

^{14}C で標識した〔農薬名〕の植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分は未変化の〔農薬名〕であつた。10%TRR を超える代謝物として、代謝物 B が玄米で●●%TRR (■mg/kg)、C が麦わらで●●%TRR (■mg/kg) 認められた。

- ・ 原則として作物名は記載しない。作物により結果が大きく異なる場合は、作物ごとに記載する。
- ・ 主要成分が代謝物の場合は、残留放射能量（%TRR、mg/kg）と残留部位を記載する。
- ・ 可食部、飼料として利用される部位において 10%TRR を超える代謝物を記載する。
- ・ 下線部について、10%TRR を超える代謝物が認められなかった場合は、「10%TRR を超える代謝物は認められなかった」と記載する。

野菜等を用いた作物残留試験の結果、〔農薬名〕の最大残留値は茶（荒茶）における●●mg/kg、代謝物 B の最大残留値はみかん（皮）における●●mg/kg であつた。

- ・ 代謝物等について分析されている場合は、代謝物等の最大残留値も記載する。
- ・ 海外における作物残留試験が実施されている場合は、当該試験結果も記載する。
- ・ 後作物残留試験が実施されている場合は、当該試験結果も記載する。

畜産物残留試験の結果、〔農薬名〕の最大残留値は肝臓（ウシ）における●●μg/g、代謝物 B の最大残留値は乳汁（ヤギ）における●●μg/g であつた。

- ・代謝物等について分析されている場合は、代謝物等の最大残留値も記載する。

魚介類における〔農薬名〕の最大推定残留値は●●mg/kgであった。

- ・代謝物等について分析されている場合は、代謝物等の最大推定残留値も記載する。

<暴露評価対象物質設定についての記載例>

（１）代謝物等を暴露評価対象物質として設定しない場合

<代謝物等が認められない場合>

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を〔農薬名〕（親化合物のみ）と設定した。

<動物との共通代謝物の場合>

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として B 及び C が認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を〔農薬名〕（親化合物のみ）と設定した。

<植物のみで認められるものの微量であったため除外する場合>

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として B 及び C が認められたが、残留量が低かったことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を〔農薬名〕（親化合物のみ）と設定した。

- ・暴露評価対象物質は、農産物、畜産物、魚介類ごとに設定する。
- ・代謝物等は認められるものの、これらを除外する場合にはその理由を記載する。
- ・残留量については、判断材料となった場合には実数値も併記する。

（２）代謝物等を暴露評価対象物質として設定する場合

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として B 及び C が認められ、これらはラットにおいては検出されなかった。代謝物 B の急性経口毒性は〔農薬名〕と同等であり、C は〔農薬名〕より弱いものであった。また、これら代謝物の遺伝毒性試験の結果は陰性であった。以上より、農産物中の暴露評価対象物質を〔農薬名〕及び代謝物 B、畜産物中の暴露評価対象物質を〔農薬名〕（親化合物のみ）と設定した。

- ・暴露評価対象物質選定の根拠を、残留・毒性の観点から記載する。

<ADI 設定に当たっての記載例>

（１）親化合物と代謝物等それぞれの ADI を設定する場合

代謝物 B については、〔農薬名〕より最小の無毒性量が低く、代謝物 B に関する ADI を設定することが適当と考えられたが、作物残留試験から推定される暴露量は〔農薬名〕

に比較して低いことから、代謝物 B の ADI をもって親化合物も含めた ADI とすることは適当でないと考えられた。以上より、〔農薬名〕及び代謝物 B それぞれに対し ADI を設定することとした。

（２）代謝物等の NOAEL を基に、親化合物＋代謝物等の ADI を設定する場合

〔農薬名〕と代謝物Bの総合的な評価として、毒性のより強く現れる代謝物Bに基づく評価を適用するのが適当であると判断し、代謝物BのADIをもって親化合物も含めたADIとすることとした。