

令和元～4年度

2：農薬の使用により生成される代謝物の  
評価方法に関する研究

# 国際動向に立脚した農薬代謝物の 新たなリスク評価手法に関する研究 （課題番号：1906）

主任：

小野 敦（岡山大学・医歯薬学総合研究科）

分担：

本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所）令和元年

古濱 彩子（国立医薬品食品衛生研究所）令和2年以降

清家 伸康（農業・食品産業技術総合研究機構）

# 本研究の研究目的と研究体制

国際機関等における農薬代謝物の評価手法や評価事例の調査を行い、*in silico*評価技術を始めとした新しい評価手法の我が国における適用について検討し、我が国における農薬代謝物の評価手法を提案する。

海外評価機関における農薬代謝物の安全性評価手法の調査

海外評価機関における農薬代謝物の評価事例の調査と我が国における評価との比較

実際の評価資料をもとにしたケーススタディの実施とインシリコ評価手法の適用に関する検討

OECD ガイダンスWGにおける議論

総括：小野

一般毒性－小野

遺伝毒性－古濱  
(本間)

暴露評価－清家

我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案

# 研究の概要

## 海外評価機関における農薬代謝物の安全性評価手法の調査

- EFSAにおける評価手法の調査・解析（令和元年度）
- FAO/JMPRにおける手法の調査・解析（令和2年度）

## 海外評価機関における農薬代謝物の評価事例の調査と我が国における評価との比較

- EFSAにおける評価手法の評価事例の調査（令和元年度）
- FAO/JMPRにおける手法の評価事例の調査（令和2年度）

## 実際の評価資料をもとにしたケーススタディの実施とインシリコ評価手法の適用に関する検討

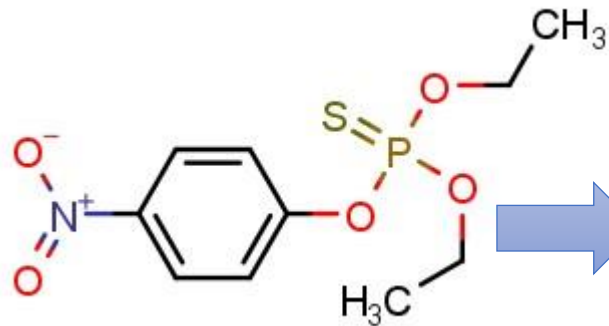
- 海外におけるin silico評価適用事例の調査（令和元年度）
- 食品安全委員会評価書をもとにした
  - ✓ 農薬代謝物のTTC評価のためのCramerクラス分類の実施（令和2年度）
  - ✓ 農薬代謝物のin silico変異原性評価の検討（令和2、3年度）
- 農薬代謝物評価のための変異原性(Ames)試験実施（令和元、2年）によるQSARモデル改良の検討（令和3年度）

## OECD residue definitionガイダンスWGへの参画（令和元年～4年度）

## 我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案（令和4年度）

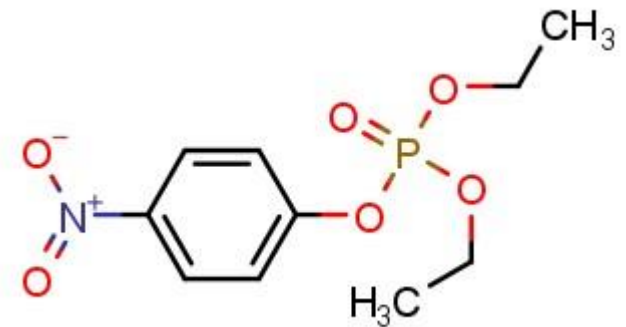
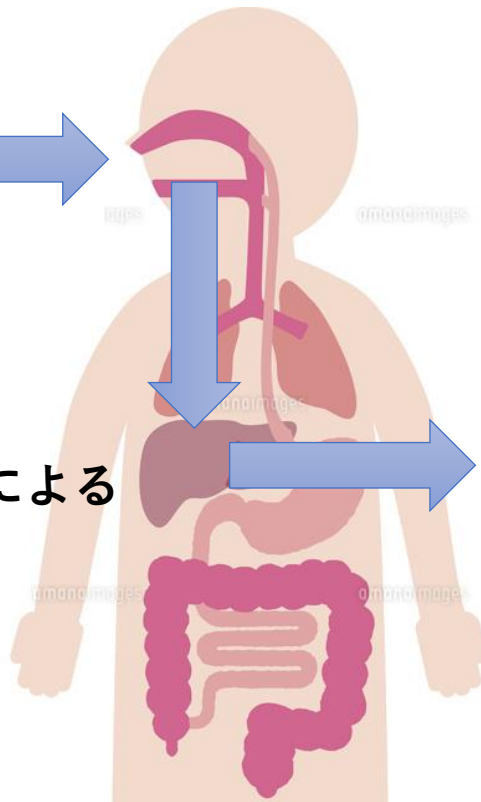
# 代謝による農薬の変化

代謝：生体内で起こる化学反応



フェニトロチオン

代謝酵素による  
化学変化



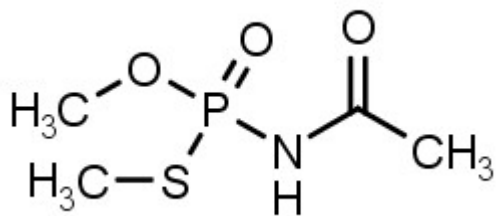
活性型（オクソン体）



元のフェニトロチオン  
より毒性強い

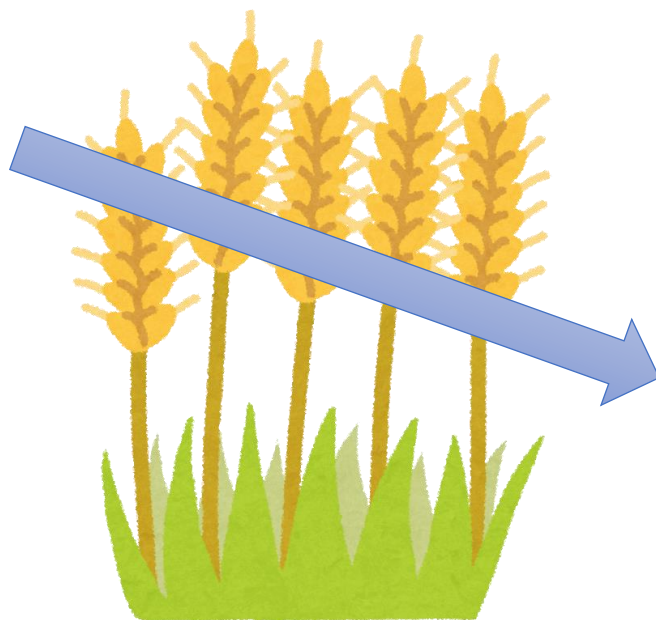
# 代謝による農薬の変化

代謝：生体内で起こる化学反応 → 植物体内でも起こる

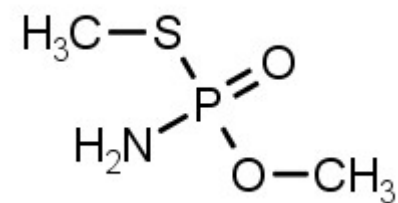


アセフェート

ADI=0.0024 mg/kg体重/日  
(2.4 $\mu$ g)

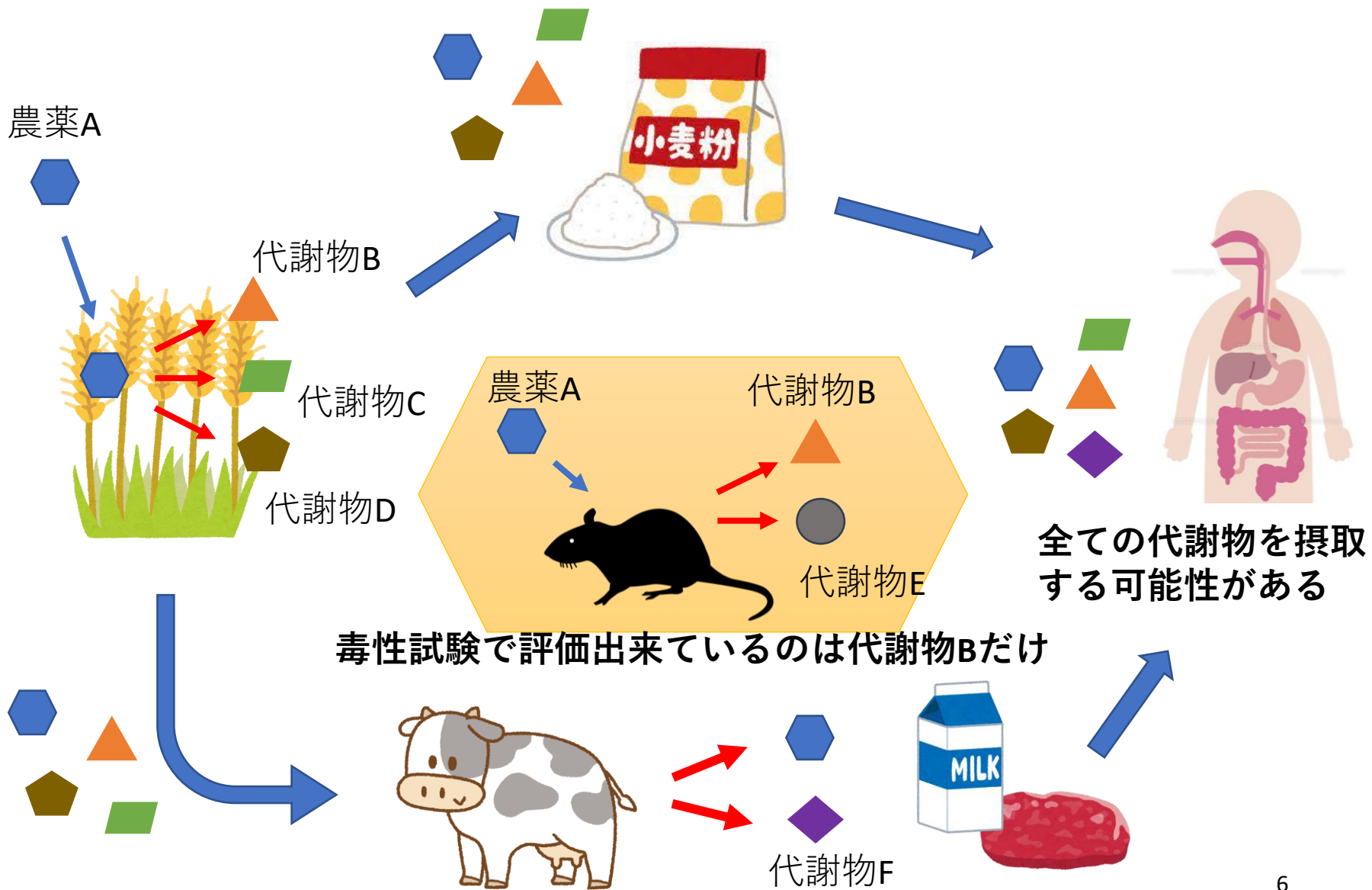


メタミドホス



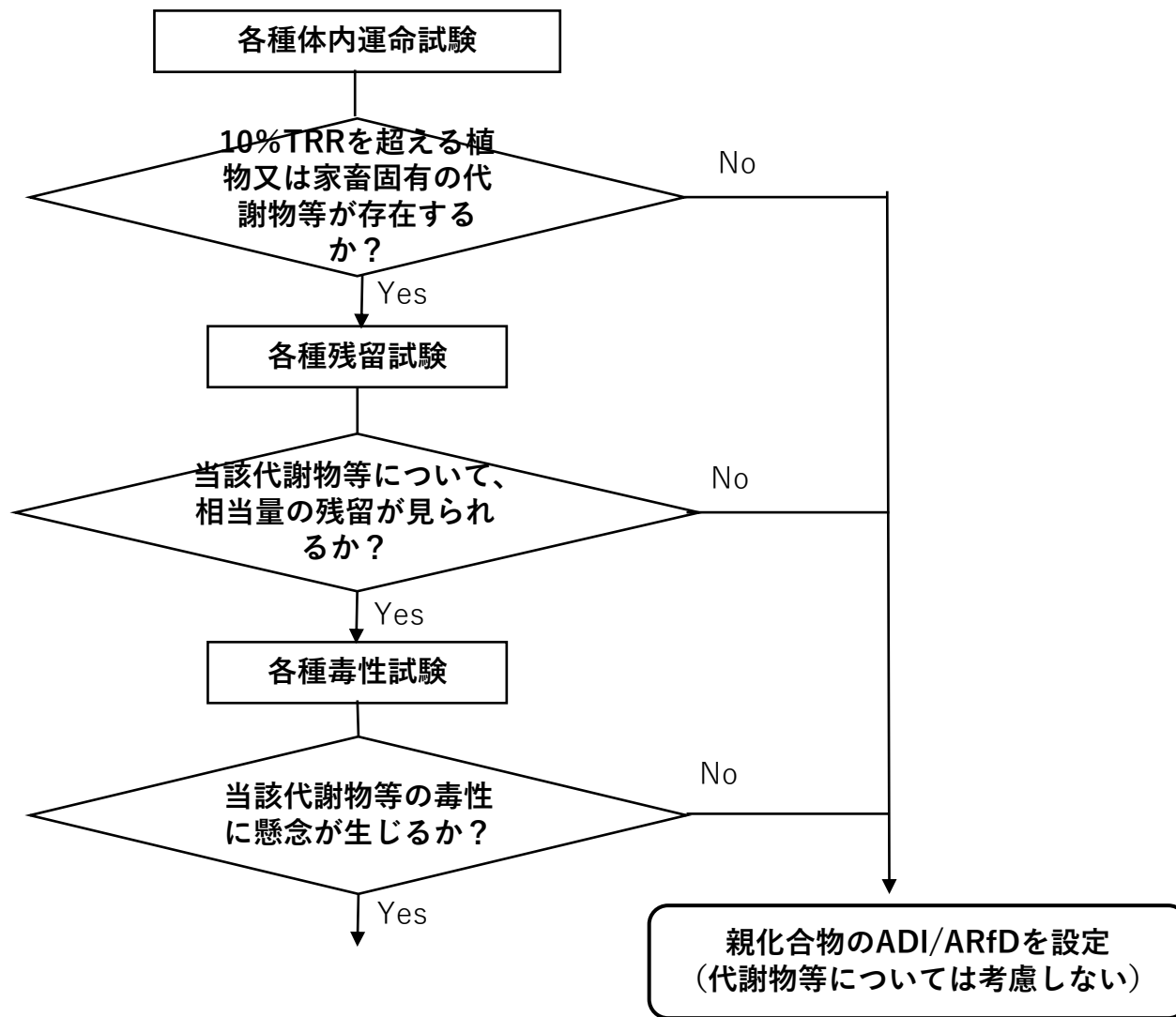
ADI=0.00056 mg/kg体重/日  
(0.56 $\mu$ g)

# 農薬代謝物のリスク評価



# 海外評価機関と我が国の農薬代謝物の安全性評価手法の比較

## 我が国（食品安全委員会）の農薬代謝物評価スキーム

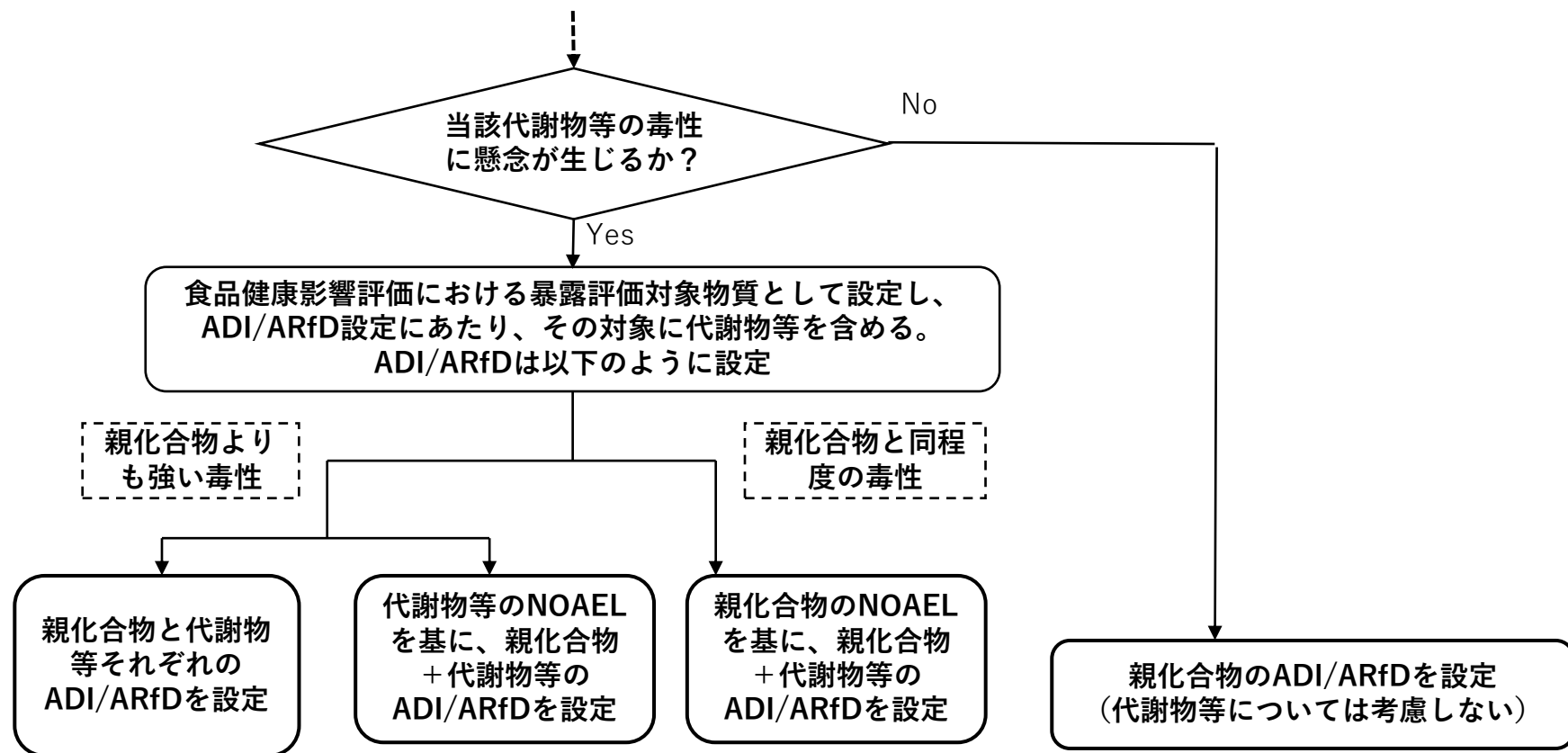


食品安全委員会: 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方

(平成25年6月27日農薬専門調査会決定) 最終改正: 平成29年3月29日

# 海外評価機関と我が国の農薬代謝物の安全性評価手法の比較

## 我が国（食品安全委員会）の農薬代謝物評価スキーム

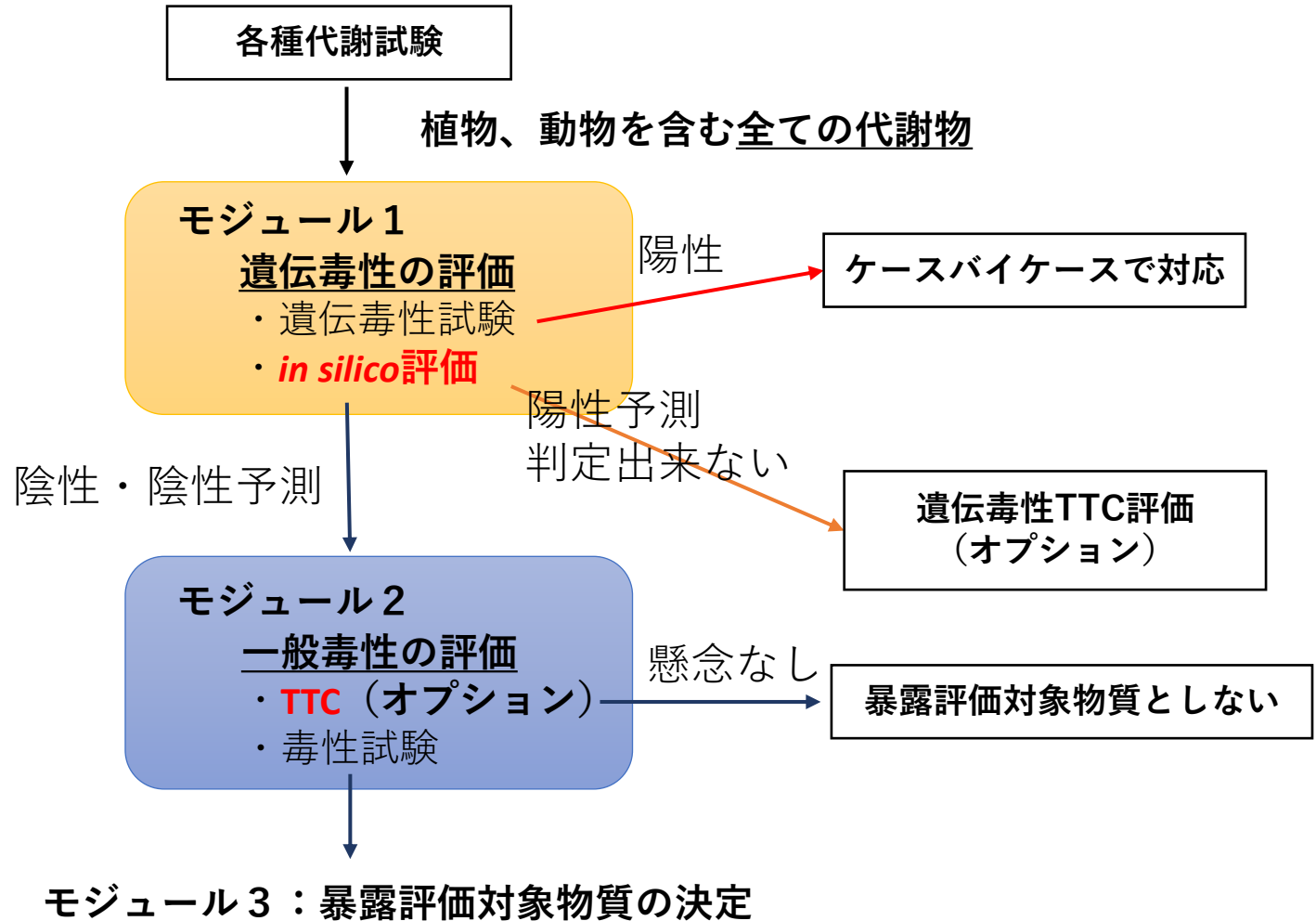


食品安全委員会: 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方  
(平成25年6月27日農薬専門調査会決定) 最終改正: 平成29年3月29日



# 海外評価機関と我が国の農薬代謝物の安全性評価手法の比較

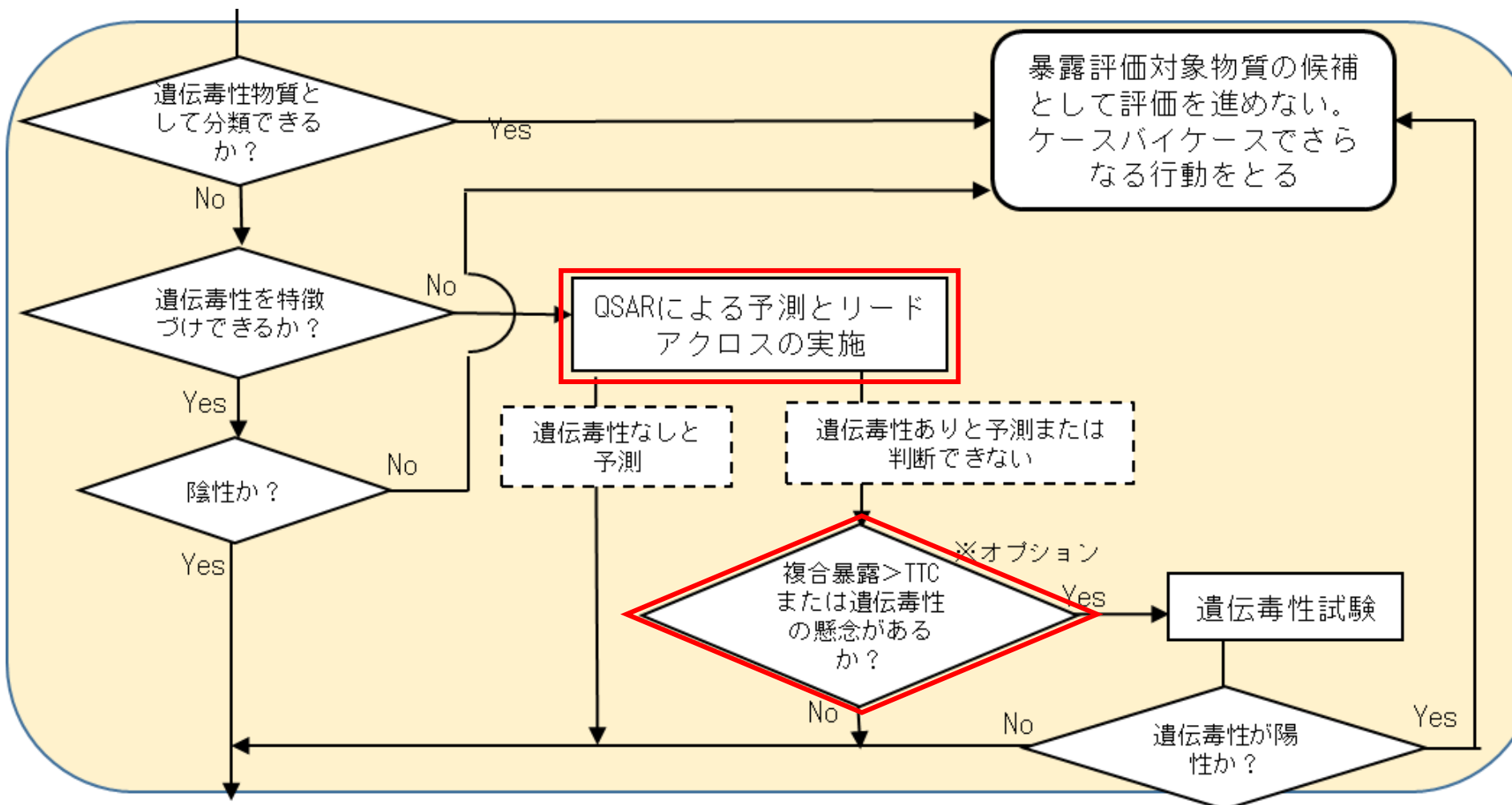
## EFSAの農薬代謝物評価スキーム



# 海外評価機関と我が国の農薬代謝物の安全性評価手法の比較

## EFSAの農薬代謝物評価スキーム：モジュール1の詳細

植物、動物を含む全ての代謝物



Panel on Plant Protection Products and their Residues (2016) EFSA Journal, 14(12),4549  
: Guidance on the establishment of the residue definition for dietary risk assessment. 10

# 海外評価機関と我が国の農薬代謝物の安全性評価手法の比較

## EFSAの農薬代謝物評価スキーム：遺伝毒性・一般毒性におけるTTCの適用

### モジュール1：遺伝毒性

the TTC approach **is not intended to supersede** the evaluation of available toxicological data,... the **TTC approach is a subordinate screening tool** to (Q)SAR and readacross, where **human exposure is estimated to be very low.**

For compounds considered to be of genotoxic concern following (Q)SAR prediction and read-across, and their cumulative exposure **exceeding 0.0025 µg/kg bw per day, testing will be necessary**

### モジュール2：一般毒性

The TTC approach in this module should be seen as a screening tool, which is **optional and restricted to cases where reliable and robust dietary exposure estimates can be made.**

In order to apply the TTC in a cumulative way, **the ratio between the exposure of each metabolite and the corresponding Cramer Class TTC will be summed up.** If the sum is  $\geq 1$ , specific hazard and/or comparative risk assessment will be conducted.

**The thresholds of 0.3 µg/kg bw per day (for organophosphate and carbamate with anticholinesterase activity) or 1.5 µg/kg bw per day (Cramer Class III and Cramer Class II) and 30 µg/kg bw per day (Cramer Class I) should be used.**

# 海外評価機関における農薬代謝物の評価事例の調査と我が国における評価との比較

## FAO・JMPRにおける評価スキームの調査

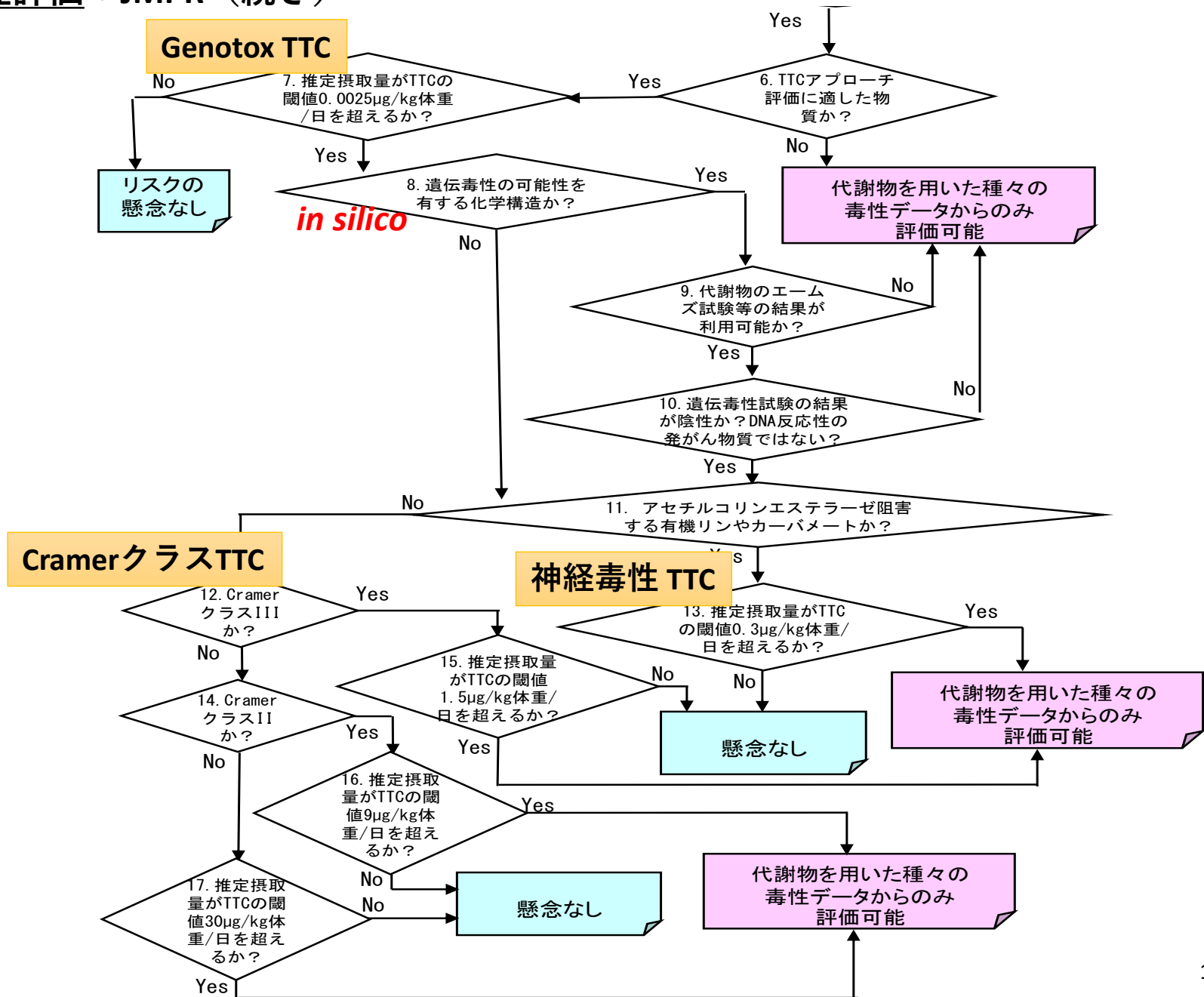
### 曝露評価：FAO → リスク評価（毒性評価）対象物質の選定

中間報告 表2-1 作物の代謝から抽出可能な残留物の同定と特性化のための戦略

| Relative amount (%) | Concentration (mg/kg)               | Required Action                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| < 10                | < 0.01                              | 毒物学的懸念がなければ、何の行動も起こさない                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| < 10                | 0.01 – 0.05                         | 特性化。簡単な場合にのみ、同一性の確認を試みてください。たとえば、参照化合物が利用できる場合、または以前の研究から同定がわかっている場合のみです                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| < 10                | > 0.05                              | 特性評価/識別は、識別された量を考慮して、 <b>ケースバイケース</b> で決定する必要があります。                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| > 10                | < 0.01                              | 特性化。簡単な場合にのみ、同一性の確認を試みてください。たとえば、参照化合物が利用できる場合、または以前の研究から同定がわかっている場合のみです。                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| > 10                | 0.01 – 0.05                         | 特に経路を確立する必要がある場合は、特定するための重要な試みを行う必要があります、最終的には特性評価が受け入れられる可能性があります。                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| > 10                | > 0.05                              | <b>すべての可能な手段を使用して同定します。</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| > 10                | > 0.05<br>unextracted<br>radiolabel | 抽出された固形物を分析し、未抽出の放射性標識画分に放射能がトリガー値0.05 mg / kgまたはTRRの10%のいずれか大きい方まで存在する場合は、放射能の放出を試みてさらに特定する必要があります。<br>抽出された固形物の処理は、順次または並行して実施することができる。提案されている処理の種類には、37°Cでの希酸とアルカリの添加、界面活性剤、酵素、および逆流を伴う6N酸および/または10Nアルカリの使用が含まれます。より穏やかな手順は、放出された代謝物構造のより正確な割り当てを提供することに留意する必要があります。酸/アルカリ逆流などの徹底的な抽出は、おそらく最終的な加水分解生成物として部分を放出し、元の抽出されていない放射性標識とはほとんど構造的な関係がない可能性があります |



# 毒性評価：JMPR（続き）



# 海外評価機関と我が国の農薬代謝物の安全性評価手法の比較

## 食品安全委員会とEFSA、FAO/JMPRにおける評価スキームの相違点

- ① 代謝物のADIおよびARfDの設定方法  
→RPF (Relative Potency Factors) を算出
- ② 代謝物に関するトリガー  
→TRR > 10%だけでなく残留濃度基準を設定
- ③ 後作物代謝試験  
→我が国では要求されていない
- ④ ラット等で代謝物が検出されている場合の扱い  
→親化合物の毒性に対する代謝物による役割や寄与を定性・定量的に評価
- ⑤ インシリコ評価手法の適用  
→全ての代謝物について**変異原性(in silico)**を評価  
→リードアクロスや**TTC**アプローチの適用
- ⑥ 代謝物の毒性試験のデータ要求の判断基準  
→TTC閾値以上であれば事実上要求

## 食品安全委員会の評価に追加で必要となるデータ

- ① 後作物代謝試験
- ② 加工品の代謝試験及び残留試験
- ③ QSAR、リードアクロス、TTCを適用するため化学構造データ
- ④ 毒性学的負荷量の算出

# 規制における変異原性(Q)SARの利用

医薬品不純物の遺伝毒性評価における構造活性相関の適用 (ICH M7)

A computational toxicology assessment should be performed using Quantitative Structure-Activity Relationship ((Q)SAR) methodologies that predict the outcome of a bacterial mutagenicity assay (Ref. 6). **Two (Q)SAR prediction methodologies that complement each other should be applied.** One methodology should be expert rule-based, and the second methodology should be statistical-based. (Q)SAR models utilizing these prediction methodologies should follow the general validation principles set forth by the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).

M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk (March 2018, ICH)

「食品健康影響評価において  
(Q)SARを活用して変異原性を評価  
する場合の手引き」  
(2021年2月 食品安全委員会)

食品健康影響評価において  
(Q)SARを活用して変異原性を  
評価する場合の手引き

2021年2月

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ



## 農薬代謝物の評価に適用される各種TTC値

| Tox class                                          | TTC 値<br>( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}^{(a)}$ ) | TTC 値<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}\text{体重}/\text{日}^{(b)}$ ) |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Potential DNA-reactive mutagens and/or carcinogens | 0.15                                               | 0.0025                                                       |
| Organophosphates and carbamates                    | 18                                                 | 0.3                                                          |
| Cramer Class III                                   | 90                                                 | 1.5                                                          |
| Cramer Class II                                    | 540                                                | 9.0                                                          |
| Cramer Class I                                     | 1,800                                              | 30                                                           |

(a) , (b) Calculated by Safety factor =100, Body weight =60kg/person

TTC (Threshold of Toxicological Concern : 毒性学的懸念の閾値)  
化学物質群についてそれ以下の暴露量では明らかな有害影響が現れないと推定されるヒト暴露の閾値

# 海外評価機関における農薬代謝物の評価事例の調査と我が国における評価との比較

EFSAで*in silico*評価が適用された代謝物の食品安全委員会での扱い例

| 評価年  | 農薬名            | EFSA評価書での <i>in silico</i> に関する記載                                                                                                                                                                                                                                | 食品安全委員会での扱い                                                                                    |
|------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2018 | dimethenamid-P | EFSA: Due to <b>genotoxicity alerts in quantitative structure–activity relationship (QSAR) analysis, the metabolite M656PH051 was found to be toxicologically relevant</b> if found in groundwater above the parametric value of 0.1 lg/L. (QSARの結果から遺伝毒性が示唆された) | M656PH051 (M51P) が認められたが、 <b>10%TRR未満であった</b><br><br>親化合物、代謝物 (M23, M27, M32, M30P, M31P) とも陰性 |
| 2018 | fenpicoxamid   | For the metabolite X12314005, based on data provided from two quantitative structure–activity relationship <b>(QSAR) models, it can be considered that it is not of concern for genotoxicity.</b> (2つのQSARの結果は代謝物に遺伝毒性の懸念はないとした)                                 | 代謝物M (=X12314005) はラットにおいて認められなかったが、 <b>成熟キャベツ全体以外の試料では10%TRR未満であった。</b>                       |

# 海外評価機関における農薬代謝物の評価事例の調査と我が国における評価との比較

JMPRで*in silico*評価が適用された代謝物の食品安全委員会での扱い例

| 評価年  | 農薬名              | in silico<br>エンド<br>ポイント | in silicoに関する記載                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 食品安全委員会での取り扱い                                                                                                                                                                                             |
|------|------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2018 | Fenpicox<br>amid | 遺伝毒性                     | Of the metabolites identified as process hydrolysis degradates, <b>X12335723</b> , <b>X12264475</b> and <b>X12019520</b> were flagged for possible genotoxic effects. X12335723 and X12264475 were also embedded in the parent. As such, if weight of evidence suggests that the parent is non-genotoxic, the level of concern is also low for hydrolysis degradates. | 10%TRRを超える代謝物のうち、代謝物B (X129300)、H/W (X11963422/MW208)、K ( <b>X12264475</b> ) 及びU (13495S-3S) はラットにおいて認められなかったが、残留量はいずれも0.01µg/g 以下と僅かであった。<br><br>代謝物I (X12019520)、O ( <b>X12335723</b> ) は、10%TRR未満であった。 |
|      |                  | 反復投与                     | However, based on structure–activity considerations, the <b>TTC approach (Cramer class III) could be applied</b> to <b>X12264475</b> (animal metabolite and processing product), <b>X12314005</b> (crop metabolite and processing product) and <b>X12335723</b> (processing product) for the assessment of chronic toxicity.                                          |                                                                                                                                                                                                           |

# 実際の評価資料をもとにしたケーススタディの実施とインシリコ評価手法の適用に関する検討

## フェンピコキサミド

|          | 食案委          | EFSA           | JMPR         |
|----------|--------------|----------------|--------------|
| 曝露評価対象物質 | 親物質のみ        | 親化合物と代謝物N（畜産物） | 親物質のみ        |
| ADI      | 0.32*        | 0.05           | 0.05         |
| 根拠       | マウス18ヶ月発がん試験 | マウス18ヶ月発がん試験   | マウス18ヶ月発がん試験 |
| ARfD     | 設定の必要なし      | 設定の必要なし        | 設定の必要なし      |

\* 食案委では本用量で認められた肝臓の変化を適応性変化と評価

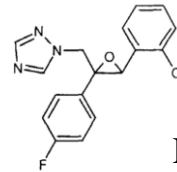
|                              |      |           |                |                                                     |                                                                            |                                                     |                                                                           |                  |                  |                                          |
|------------------------------|------|-----------|----------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------------------------------|
| 10%TRR を超える代謝物<br>(食案委評価書)   | 植物   | M         | X12314005      | 成熟キャベツ全体以外の試料では10%TRR 未滿                            | 2つのQSARで遺伝毒性の懸念はない<br>反復投与のデータが無いため結論出来ない                                  | no flags for genotoxicity<br>TTC適用                  | INACTIVE                                                                  | Negative         | High (Class III) |                                          |
|                              | 畜産動物 | B         | X129300        | 残留量は0.01 µg/g 以下                                    |                                                                            |                                                     |                                                                           | INACTIVE         | Negative         | Low (Class I)                            |
|                              |      | E         | X696872        | ラットで認められた                                           |                                                                            |                                                     | 毒性データは不十分                                                                 | INACTIVE         | Negative         | High (Class III)                         |
|                              |      | H/W       | X11963422/W208 | 残留量は0.01 µg/g 以下                                    | 家きんでは代謝物H/Wの分離ができなかったこと等により判断保留                                            |                                                     |                                                                           | INACTIVE         | Negative         | High (Class III)/Intermediate (Class II) |
|                              |      | K         | X12264475      | 残留量は0.01 µg/g 以下                                    |                                                                            | 遺伝毒性QSARアラートが確認されたため追加データが必要<br>反復投与のデータが無いため結論出来ない | flagged for possible genotoxic effects<br>親の加水分解物なのでレベルからして懸念はない<br>TTC適用 | INACTIVE         | Negative         | High (Class III)                         |
|                              |      | N         | X12326349      | ラットで認められた                                           |                                                                            | 親化合物の毒性と同等                                          | 毒性データは不十分                                                                 | INACTIVE         | Negative         | High (Class III)                         |
|                              |      | U         | 13495S-3S      | 残留量は0.01 µg/g 以下                                    |                                                                            |                                                     |                                                                           | INACTIVE         | Negative         | High (Class III)                         |
| simulated processing product | I    | X12019520 |                | 遺伝毒性QSARアラートが確認されたため追加データが必要<br>反復投与のデータが無いため結論出来ない | flagged for possible genotoxic effects<br>リードアクロースで遺伝毒性の懸念は低い<br>毒性データは不十分 | INACTIVE                                            | Negative                                                                  | High (Class III) |                  |                                          |
| processing product           | O    | X12335723 |                | 遺伝毒性QSARアラートが確認されたため追加データが必要<br>反復投与のデータが無いため結論出来ない | flagged for possible genotoxic effects<br>親の加水分解物なのでレベルからして懸念はない<br>TTC適用  | INACTIVE                                            | Negative                                                                  | High (Class III) |                  |                                          |
| ラットの主な代謝物                    | C    | X642188   |                |                                                     | Ames陰性<br>TTC適用                                                            | INACTIVE                                            | Negative                                                                  | High (Class III) |                  |                                          |
|                              |      |           |                |                                                     |                                                                            |                                                     | Derek                                                                     | CASEultra        | Cramer class     |                                          |

EFSAやJMPRでは、結論出来ないもしくはTTC適用という判定の代謝物が多い

# 海外評価機関における農薬代謝物の評価事例の調査と我が国における評価との比較

## 暴露評価対象物質設定に係るEFSAと食品安全委員会の評価事例の比較

### ケーススタディ1 エポキシコナゾール



#### 食品安全委員会

##### ●暴露評価対象物質の候補

農産物・・・M49  
畜産物・・・M7、M04、M27、M28



##### ●除外理由

- ・M49の急性経口毒性は弱い
- ・M04、M27、M28 はいずれも抱合体である。エポキシコナゾールよりも毒性が強くなるとは考えにくい
- ・M7はラットにおける代謝過程でも生成しうる



##### ●暴露評価対象物質

農産物、畜産物とも

エポキシコナゾール(親化合物)のみ

#### EFSA

EFSAガイダンスに示されたケーススタディ

##### ●暴露評価対象物質の候補

親化合物と約50種の代謝物



親化合物、M02、M04、M05、M06、M07、M11、M13、M15、M26、M27、M28、M30、M53、M54、M55、M56、M60、M61/ M63 (及びトリアゾール共通代謝物: M52、M49、M50、M51)



畜産物中の主要代謝物か否か？

親化合物、M02、M04、M05、M06、M07、M11、M13、M15、M26、M27、M28、M30、M52、M53、M54、M55、M56、M60



##### ●暴露評価対象物質

農産物:  
親化合物、M61/63(オキサゾール)  
M49、M50、M51

畜産物(家きん): 親化合物、M07、M01とM13、  
畜産物(反すう動物): 親化合物、M04、M06、M27とM52

おおむね一致

## 農薬代謝物の *in silico* 変異原性評価の検討\*

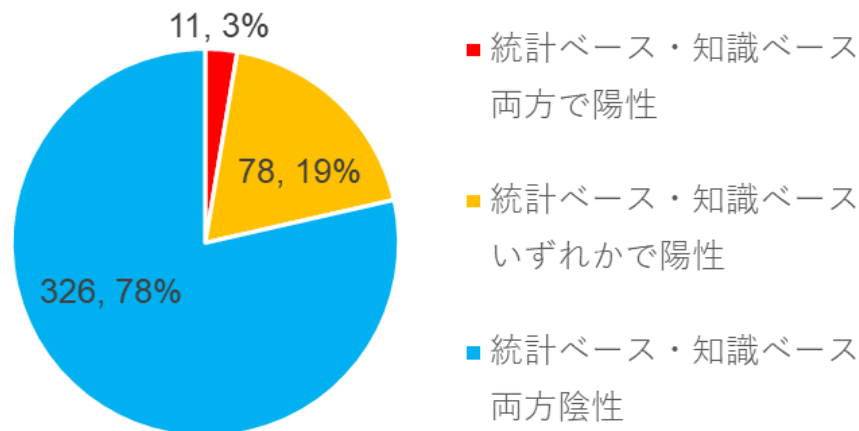
EFSAもしくはJMPRにおける評価資料をもとに、15農薬とその農薬代謝物等の遺伝毒性について2種類の *in vitro* 変異原性(Ames)予測QSARソフトウェアを用いてケーススタディを実施

- 統計ベースQSAR CASE Ultra (1.8.0.5 GT1\_BMUT)
- 知識ベースQSAR Derek Nexus (v.6.1.0, Nexus 2.3.0)

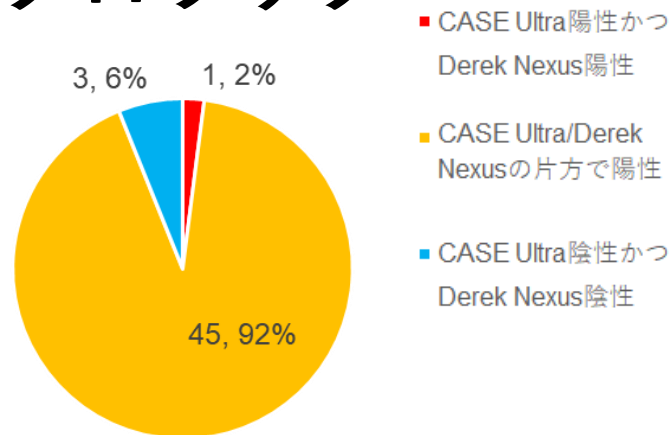
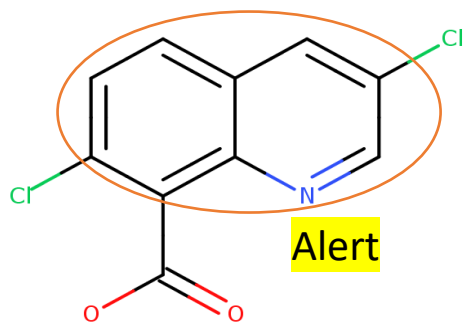
| 親化合物 | 統計ベース                | 知識ベース       |
|------|----------------------|-------------|
| 陰性   | 13                   | 14          |
| 陽性   | 2 (キンクロラック, ビフェナゼート) | 1 (ビフェナゼート) |

### 15農薬の代謝物等のQSAR評価

約8割の農薬代謝物は陰性。親化合物が陽性の2農薬の代謝物等について検討



## ケーススタディ 1：キンクロラック

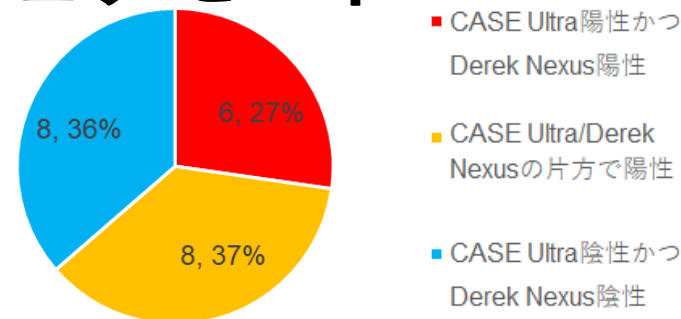
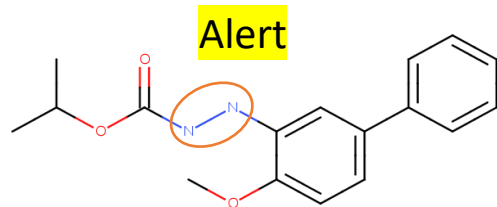


キンクロラック農薬評価書[1]において、*in vitro*復帰突然変異試験（Ames試験）で陰性。「ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の強い細胞毒性が認められた濃度で陽性であったが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験結果は全て陰性であったことから、キンクロラックに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。」と結論。

**CASE Ultra Ames陽性予測は偽陽性。**

代謝分解物は親化合物と同じActive featureで陽性になる確率が高くなる。陽性予測は親化合物の類推から偽陽性の懸念が高いと示唆される。 [代謝分解物の予測詳細：CASE Ultra と Derek Nexus 陽性: 1, CASE Ultra 陽性 (Positive) と Derek Nexus 陰性: 40, CASE Ultra 陽性 (Inconclusive) と Derek Nexus 陰性: 5, CASE Ultra と Derek Nexus 陰性: 3]

## ケーススタディ 2 : ビフェナゼート



ビフェナゼート農薬評価書[2]において、「細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、ラットを用いた*in vivo*肝不定期DNA合成 (UDS) 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。...中略...**全て陰性**であったことから、ビフェナゼートに遺伝毒性はないものと考えられた。」と記載あり。**陽性予測 (CASE Ultra Positive & Derek Nexus Plausible) は、偽陽性。**

- ビフェナゼート代謝分解物B[2] : Ames試験**陽性** (*in vivo*小核試験等で陰性)  
CASE Ultra Positive & Derek Nexus Inactive (Contains unclassified features : **陰性の信頼性低**)
- ビフェナゼート代謝分解物D[2] : Ames試験陰性  
CASE Ultra Inconclusive & Derek Nexus Inactive (No unclassified and misclassified features)

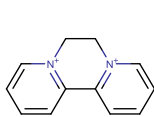
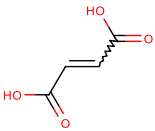
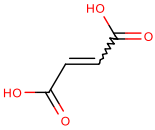
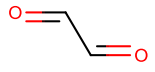
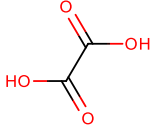
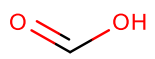
代謝分解物BおよびDは親化合物と別のAlert構造 (アゾ・アニリン等) で、CASE Ultra陽性予測だった。代謝分解物Bで実試験陽性 (CASE Ultra陽性予測は真陽性)、代謝分解物Dで実試験陰性 (CASE Ultra陽性予測は偽陽性) であり、**Alert構造の違いに留意した個別の考察が必要と示唆される。**



# 実際の評価資料をもとにしたケーススタディの実施とインシリコ評価手法の適用に関する検討

## TTC適用のためのCramerクラス分類の実施

クラス1もしくは2に分類されたdiquat代謝物

| parent | parent structure                                                                  | metabolite structure                                                                | Cramer rules, with extensions | CramerTreeResult                                      |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|
| diquat |  |    | Low (Class I)                 | 1Y                                                    |
|        |                                                                                   |    | Low (Class I)                 | 1Y                                                    |
|        |                                                                                   |    | Intermediate (Class II)       | 1N,2N,3N,43N,5N,6N,42N,7N,16N,17N,19Y,20Y,21N,44N,18Y |
|        |                                                                                   |   | Low (Class I)                 | 1N,2N,3N,43N,5N,6N,42N,7N,16N,17N,19Y,20Y,21N,44N,18N |
|        |                                                                                   |  | Low (Class I)                 | 1Y                                                    |

ほとんどの代謝物はクラス3に分類される

# 我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案

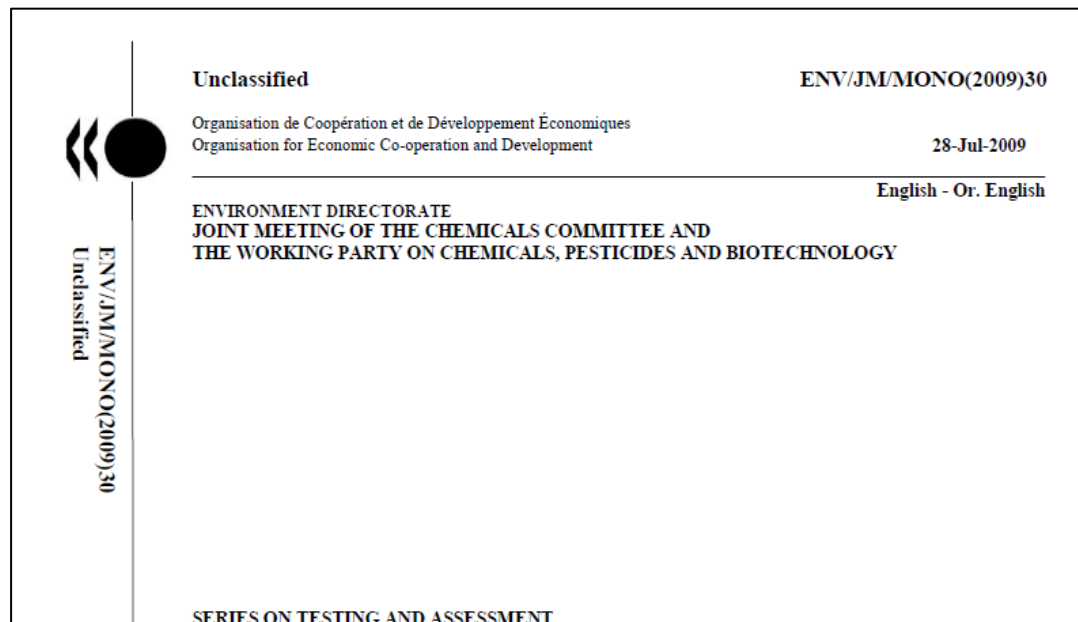
OECD ガイダンスのアップデート – OECD Residue Definition WGでの議論に参画

OECD Guidance document  
on the definition of residue  
(revised in 2009)

改訂

- comments and experiences reported from users in OECD countries and FAO/WHO
- better harmonisation of residue definitions
- taking into consideration new approaches and tools (grouping of metabolites, TTC)

アップデートされたOECDガイダンスをベースに  
我が国の評価スキームを提案



# 我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案 (1/4)

## 農薬残留物評価指針案の概要

### ステップ 1

代謝試験結果から、残留物(未同定化合物を除く)を主要残留物 (Principal residue)、少量残留物 (Lesser residue)、微量残留物 (Trace residue) に分類する。

### ステップ 2

残留(例えば、作物残留試験、畜産物残留試験など)について評価する。このステップは、代謝物のばく露量を予測するためにも重要である。

### ステップ 3

農薬残留物の毒性評価を行う。リスク評価のための残留物のグループ化とHBGV (Health based Guidance Value) の割り当て。また、毒性学的懸念の閾値 (TTC: Threshold of Toxicological Concern) を適用する残留物の特定を行う。

### ステップ 4

ステップ1から3までの結果と推定ばく露量と相対毒性係数 (RPF) から、ばく露評価対象物質を決定する。

# 我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案 (2/4)

## ステップ 1：農薬残留物の分類

評価用資料： 各種代謝試験結果

- 全ての残留物をリストアップ
- 農産物、家畜飼料、畜産物で生成する残留物を同定
- 生成した代謝物等を数値基準で主要残留物、少量残留物、および微量残留物に分類
- 毒性に関するスクリーニング  
(有機リン骨格を有しているか？天然物か？等)

## ステップ 2：農薬残留物の残留濃度評価

評価用資料： 各種残留試験結果

cGAPでの残留データがある場合（定量下限値以上）・・・ステップ3へ  
cGAPでの残留データがある場合（定量下限値未満）・・・検討終了  
残留データがない場合・・・代謝試験で得た残留物と親化合物（M：P）または  
残留物間の（M：MR）の比率を使用して、  
残留試験結果にあてはめて残留濃度を推定  
※畜産物については給餌経由での残留物の負荷量を用いて残留濃度を推定

## ステップ 3：毒性評価へ

## 検討すべき事項

数値基準を明確に示した農薬残留物の選抜と分類（ステップ1）

| カテゴリー | 数値基準 (TRRおよび総放射性残留物より計算される濃度)        | 残留物の分類 |
|-------|--------------------------------------|--------|
| 農産物   | 10%TRR以上 かつ 0.01 mg/kg以上             | 主要残留物  |
|       | 10%TRRより小さい かつ 0.05 mg/kg以上          | 少量残留物  |
|       | 10%TRRより小さい かつ 毒性強い* 0.01 mg/kg以上    | 少量残留物  |
|       | 10%TRRより小さい かつ 毒性強い* 0.01 mg/kgより小さい | 微量残留物  |
|       | 10%TRRより小さい かつ 毒性弱い 0.05 mg/kgより小さい  | 微量残留物  |
| 家畜飼料  | 10%TRR以上 かつ 0.05 mg/kg以上             | 主要残留物  |
|       | 10%TRR以上 かつ 0.05 mg/kgより小さい          | 微量残留物  |
|       | 10%TRRより小さい                          | 微量残留物  |
| 畜産物   | 10%TRR以上 かつ 0.01 mg/kg以上             | 主要残留物  |
|       | 10%TRRより小さい かつ 0.05 mg/kg以上          | 少量残留物  |
|       | 10%TRRより小さい かつ 毒性強い* 0.01 mg/kg以上    | 少量残留物  |
|       | 10%TRRより小さい かつ 毒性強い* 0.01 mg/kgより小さい | 微量残留物  |
|       | 10%TRRより小さい かつ 毒性弱い 0.05 mg/kgより小さい  | 微量残留物  |

### 毒性強い\*

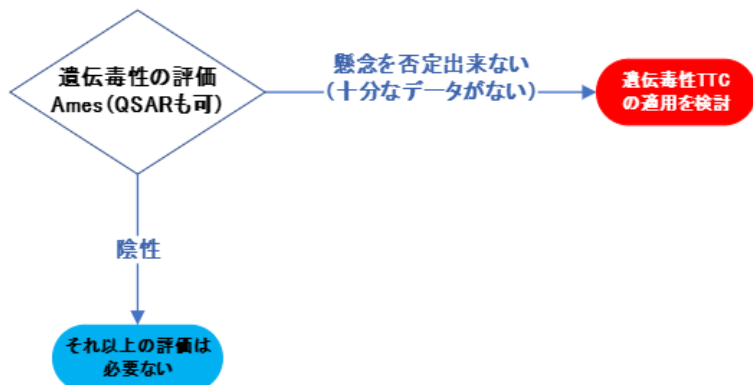
- 親化合物がカーバメート系農薬や有機リン系農薬の場合
- 親化合物のラット28日間毒性試験における NOAEL が 1 mg/kg 体重/日以下、または LOAEL が 3 mg/kg 体重/日以下である場合

# 我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案 (3/4)

## ステップ3：毒性評価

## 主要残留物の評価スキーム

### 微量残留物の評価スキーム



### 少量残留物の評価スキーム

残留物全体のばく露プロファイルに占める割合が小さい場合は微量残留物として、割合が大きい場合は、主要残留物として評価



## 検討すべき事項

### in silico評価の適用

- Ames変異原性については、「食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き」を適用可能
- Ames変異原性以外のエンドポイントについては、リードアクロスやグルーピング評価が必要だが明確な指針等はない



- リードアクロスやグルーピング評価の手引きが必要

### 全ての農薬残留物にAmes変異原性（試験実施やQSAR予測）評価を要求

- Ames変異原性については、「食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き」を適用可能
- 評価結果の受け入れには*In silico*評価を適用した残留物の化学構造情報や適用したモデルの妥当性評価が必要



- *In silico*評価結果の評価指針や評価体制の構築（専門家の不足）が必要

# 検討すべき事項

## TTC評価の採用

- 我が国では農薬残留物等の摂取量の推定はリスク管理機関が実施
- TTC評価を行う際には農薬残留物等の摂取量は必須の情報



- リスク評価機関とリスク管理機関が担う範囲の明確化やきめ細かい連携等が必要

## ラットにおける主要代謝物の評価

- これまで我が国ではラット体内動態試験で検出された代謝物は、ばく露評価対象物質から除外
- 提案では、親化合物の吸収量（absorbed dose (AbD)）の10%以上（ $\geq 10\%$  AbDと表記）の代謝物が検出された場合、ラットの主要代謝物と評価

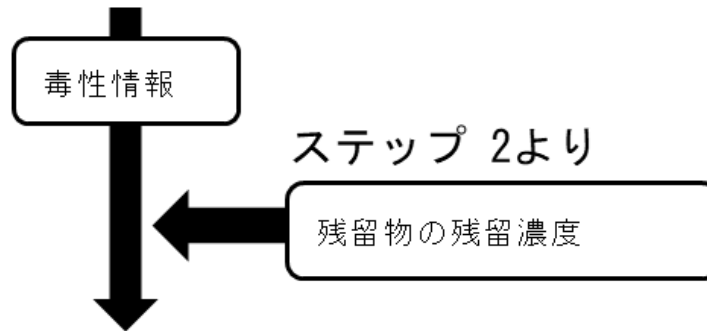


- ラット体内動態試験の定量的評価が必要



# 我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案 (4/4)

ステップ 3より



ステップ 4：ばく露評価対象物質の決定

- ばく露量（慢性、急性）を推定
- ばく露量に相対毒性係数（RPF）を乗じ、毒性学的負荷が 100% となるようにさらに相対値に変換。
- 毒物学的負荷を少なくとも75%カバーするように代謝物をリストアップ

ばく露評価対象物質

## 検討すべき事項

- 推定ばく露量が必要
- これまで我が国では相対毒性係数（RPF）の算出は行っていない



- リスク評価機関とリスク管理機関が担う範囲の明確化やきめ細かい連携等が必要

# 国際動向に立脚した農薬代謝物の新たなリスク評価手法に関する研究

## まとめ

### 海外評価機関における農薬代謝物の安全性評価手法の調査

- EFSA、FAO/JMPRの評価スキームと我が国の評価スキームの比較
- OECDガイダンスWGに参画してアップデートについて議論

### 海外評価機関における農薬代謝物の評価事例の調査と我が国における評価との比較

- EFSA、FAO/JMPR評価において*in silico*評価が適用された事例を調査
- 毒性評価対象物質選定の違いについて比較

### インシリコ評価手法の適用に関する検討と実際の評価資料をもとにしたケーススタディの実施

- Ames変異原性の*in silico*評価では、偽陰性が問題となる可能性
- 一般毒性のcramer分類では、ほとんどの代謝物はクラス3となることを検証

### 我が国における農薬代謝物の評価スキームの作成と提案

- OECDガイダンスドラフトをもとに、4ステップからなる評価指針案を提案
- 指針案に従った評価の適用において検討すべき事項を示した

### OECD WGにおけるケーススタディの議論

- OECDガイダンスは、まだ未完成
- 今後の動向に注意が必要