

# 第2部

## 暴露評価のための残留物の定義と 規制のための残留物の定義 (基準値の対象) の考え方

国際食品安全コンサルタント  
国立医薬品食品衛生研究所客員研究員  
山田友紀子

JMPR FAO Panel Member (since 2001)

OECD Residue Definition Drafting Group Member (since 2019)

# Contents

- 基準値推定の方法論の概要
  - JMPRや欧米諸国における方法論
  - 残留評価に必要なデータ
    - ✧ OECDのTechnical Guidelines, Guidance documents
- 代謝試験の評価(実験動物を除く)
- Residue definitionの決定 (MRL設定および暴露評価に不可欠)
- 安全性の確認＝経口暴露評価



**JMPRや欧米諸国における  
方法論の概要  
(わが国のシステムはこれらとは異なる)**

# 残留農薬データ評価の概要

1. 農薬(有効成分)の明確な同定と**物理学的化学的性質**の記述(残留に影響を及ぼす水溶性・脂溶性、蒸気圧、加水分解性、光分解性等)
2. **代謝試験と土壤中の動態試験**は、作物や家畜・家禽から生産される**食品・飼料中の残留物の性質と濃度**の情報を得るために不可欠。「残留物の定義」(MRL設定用及び経口暴露評価用)を決定するためにも必須
3. **試料採取・分析法**は、残留データを作成するのに必須。データを信頼して使えるかどうかを判断するためには科学的妥当性を知ることが必要。冷凍保存安定性も必要情報。

## 4. Residue Definitions (農産物・畜産物)

- 毒性評価者からの情報も必須(後述)
- 残留基準値を設定し規制するためのもの

- 使用基準の遵守の確認が可能
- 食品中に残留
- 標準物質が入手可能
- 簡便・迅速に分析可能
- 単一の化合物であることが望ましい

2019年9月より  
厚労省も世界標準  
の決定法に調和

- リスク評価(経口暴露評価)のためのもの

- 経口暴露による人の健康影響の可能性
- **毒性懸念**のある代謝物を含む
- 常に分析するのではなく、登録時の情報を活用
- 基準値超過 → 他食品からの摂取も合算(長期)
- 標準物質がなくてもよい。分析は簡便である必要はない

## 5. 適切な残留試験の選択

- 残留濃度を決定する多くの因子を検討(cGAPか?):  
剤型、使用量、使用回数、使用時期・休薬期間、他
- データの妥当性をチェック(試料採取・分析)

## 6. 作物残留試験の評価

cGAPに適合する試験における濃度を選択

→基準値(食品全体に適用);

→リスク評価のために、**可食部**の残留濃度の中央値(**STMR**)と最大値(**HR**)

## 6'. 食品群に適用するMRLも推定可能

- 適切なデータがある場合
- 食品群と関連する作物群に登録がある場合で、食品群内で同様の残留が期待される場合(群にどの作物が含まれているかを明示) ← 農水省も作物群を策定した

7. 農作物が加工されてから消費される場合、加工で残留濃度が変化する可能性大。加工食品のMRLが必要かどうかや、経口摂取量を知るために**加工試験**が必要(ケースによる)
8. **家畜・家禽飼養試験**は、飼料中の残留濃度をもとに、飼料を給与された家畜・家禽由来の畜産食品中の残留濃度を知るために使用。畜産食品中の残留は動物への直接使用によっても起こる。それらの濃度を比較し、Codexは高い濃度をMRLとする(合計ではない)
9. 以前農薬として登録されていたが、現在は登録されていない物質で、難分解性のため環境に存在し続け、農作物を汚染する場合、モニタリングデータに基づいて、EMRLを設定

10. 経口摂取量評価では、**cGAP条件における食品中の残留濃度**と人の食品消費量とから残留農薬の長期及び一日摂取量を算出、ADIまたはARfDと比較
11. 推定経口摂取量が、ADIやARfDを超過しなければ、残留評価は終了。CodexにMRLを勧告。超過した場合はそれを明記。CCPRがリスク管理者として対処を判断
12. **TTC approach**により、算出した代謝物の推定摂取量がTTCより高い場合は、基準値を推定するが、MRLとして勧告しない(JMPR)。(特に遺伝毒性のTTCを超えたら、それ以上の評価はできない; EU, USでは農薬を登録しない)



**残留評価に必要なデータ  
(OECDのTesting Guidelines,  
Guidance documents)  
(毒性評価を除く)**

# OECD WPP

## ■ OECD Working Party on Pesticides

- Environmental Directorateが所管するJoint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnologyの下部組織
- **Residue Chemistry** Expert Group
  - ✧ 多くのWPP下部組織の一つ
  - ✧ Expertsの会合 (JMPRの残留評価側のベテランの多くが参加; 毒性評価側のメンバーも)
  - ✧ 食品・飼料中の残留農薬評価のための、データ要件や評価方法のtesting guidelines (TGL; 義務)やguidance document(GD:勧告)を作成
  - ✧ OECD Calculatorを確立 (MRL設定のため)
  - ✧ Residue definition drafting groupは下部組織

# OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Section 5: Pesticides

タイトル	TGL番号 (年)
Metabolism in Crops	501 (2007)
Metabolism in Rotational Crops	502 (2007)
Metabolism in Livestock	503 (2007)
Residues in Rotational Crops (Limited Field Studies)	504 (2007)
<u>Crop Filed Trials</u>	509 (2009)
<u>Residues in Livestock</u>	505 (2007)
Stability of Pesticide Residues in Stored Commodities	506 (2007)
Nature of Pesticide Residues in Processed Commodities – High Temperature Hydrolysis	507 (2007)
Magnitude of Pesticide Residues in Processed Commodities	508 (2008)

# OECD Guidance Documents

タイトル	年
Overview of Residue Chemistry Studies	2006
Definition of Residue	2006(2009年に改訂)(現在大規模改訂中)
Pesticide Residue Analytical Methods	2007
Crop Field Trials	2011 (2016改訂)

これらのTGLやGDは、OECDのサイトから無料でダウンロード可能; 10年以上前に作成 ➡ 改訂が必要なものあり



# 代謝試験の評価 (実験動物を除く)

# 代謝試験の目的

## ■ 実験動物

- 血中濃度、尿中濃度などが重要 ➡ 代謝経路

## ■ 作物 (primary cropともいう)

- GAP条件で使用 ➡ 代謝物の性質・濃度・分布を知る

## ■ Rotational crops (secondary crop, follow-up crop, succeeding cropともいう)

- 登録された作物にGAPに則って使用し栽培 ➡ その後、登録のない作物を栽培した場合、土壌中の残留物を作物が吸収 ➡ 残留物の性質と濃度を知る

## ■ 家畜・家禽

- 農薬に汚染された飼料の投与 ➡ 畜産物
- 可食組織や乳・卵中の残留物の性質と濃度が重要
- 血中や尿・糞中の残留物は、基準値の対象でも人の摂取の対象でもない ➡ 排泄の情報のみ

# 代謝試験

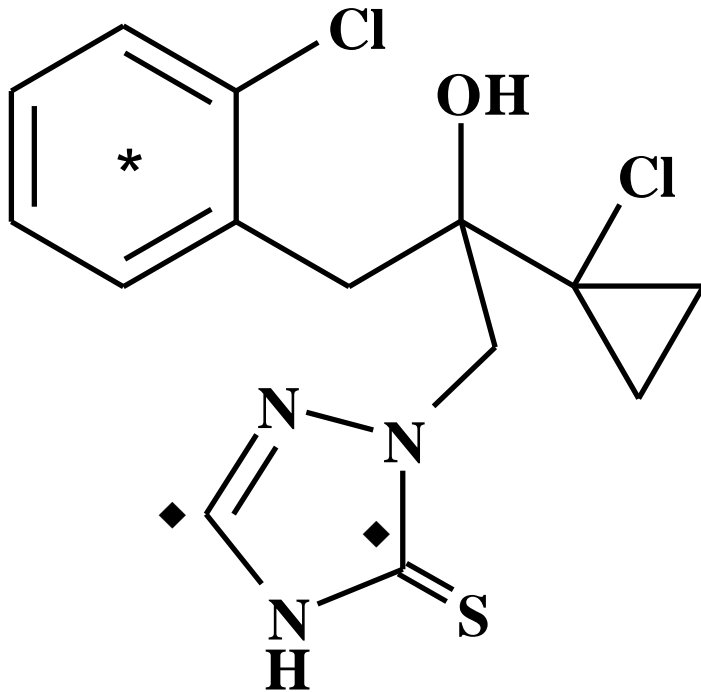
- 放射性同位元素により標識した有効成分
  - より多くの代謝物や分解物を同定するため
  - 代謝経路の全体像が解明できるような標識部位
    - ✧ 分子が開裂する可能性がある場合
      - 複数の環構造
      - 環構造と長鎖
- 登録される作物またはその近縁の作物
  - 農薬の使用により生成する代謝物の性質と濃度を  
知るため(➡残留物の定義)
- Rotational crops (3分類をすべて; 後述)
- 家畜・家禽
  - 農薬を使用して栽培した作物からの飼料(飼料作物、  
副産物、食用にもなるもの)の給与 ➡ 畜産物

# $^{14}\text{C}$ による標識部位

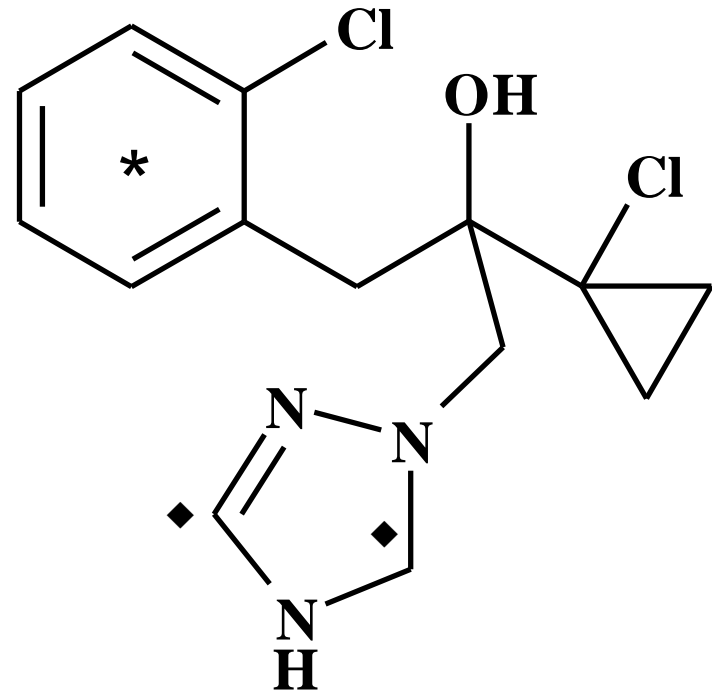
- 放射同位元素は、試験物質の代謝物を、使用した作物や家畜が生成する天然物質から、区別するために必要
- よく使われるのは $^{14}\text{C}$ 
  - 低エネルギーの $\beta$ 線
- $^{12}\text{C}$ を $^{14}\text{C}$ に置き換えても、化学的、生化学的な反応は変化しない。しかし、放射線により試験物質の動態や変化が観察可能
- 放射性同位元素を含む化合物のみ観察可能
- 分子のどの位置に放射性同位元素があるかを正確に知っておく必要



# 複数部位の標識: 親化合物 + 主な代謝物

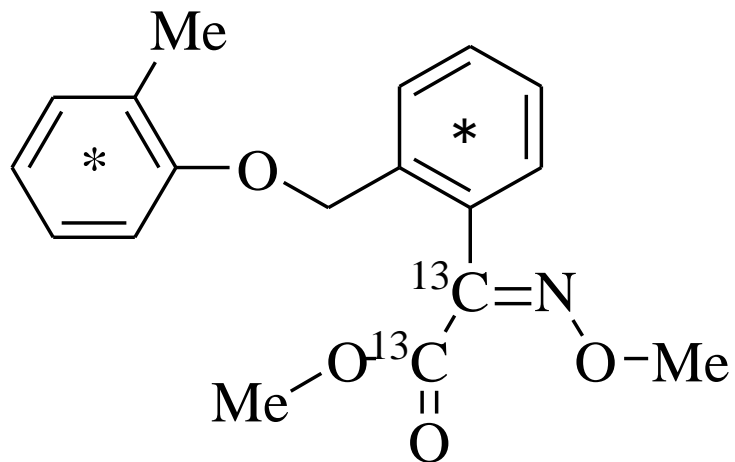


phenyl-UL-<sup>14</sup>C- and  
3,5-triazole-<sup>14</sup>C-  
prothioconazole

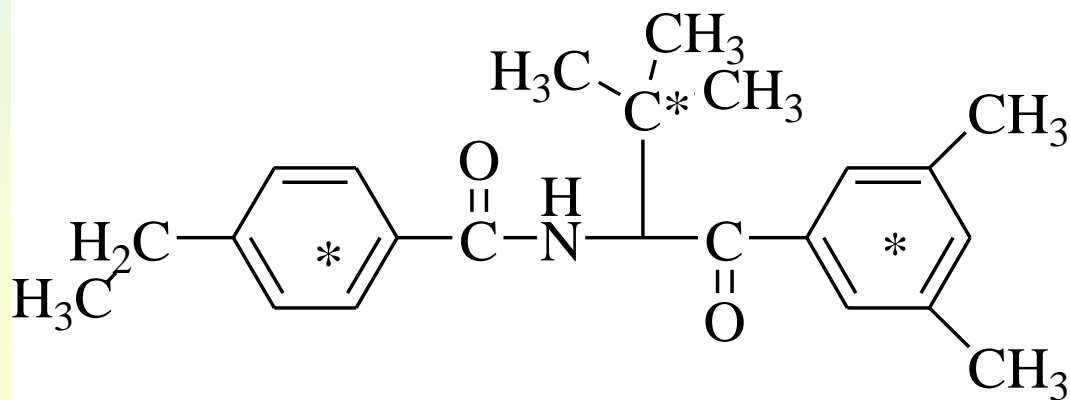


phenyl-UL-<sup>14</sup>C- and  
3,5-triazole-<sup>14</sup>C-desthio  
prothioconazole

# 複数部位の標識: 例

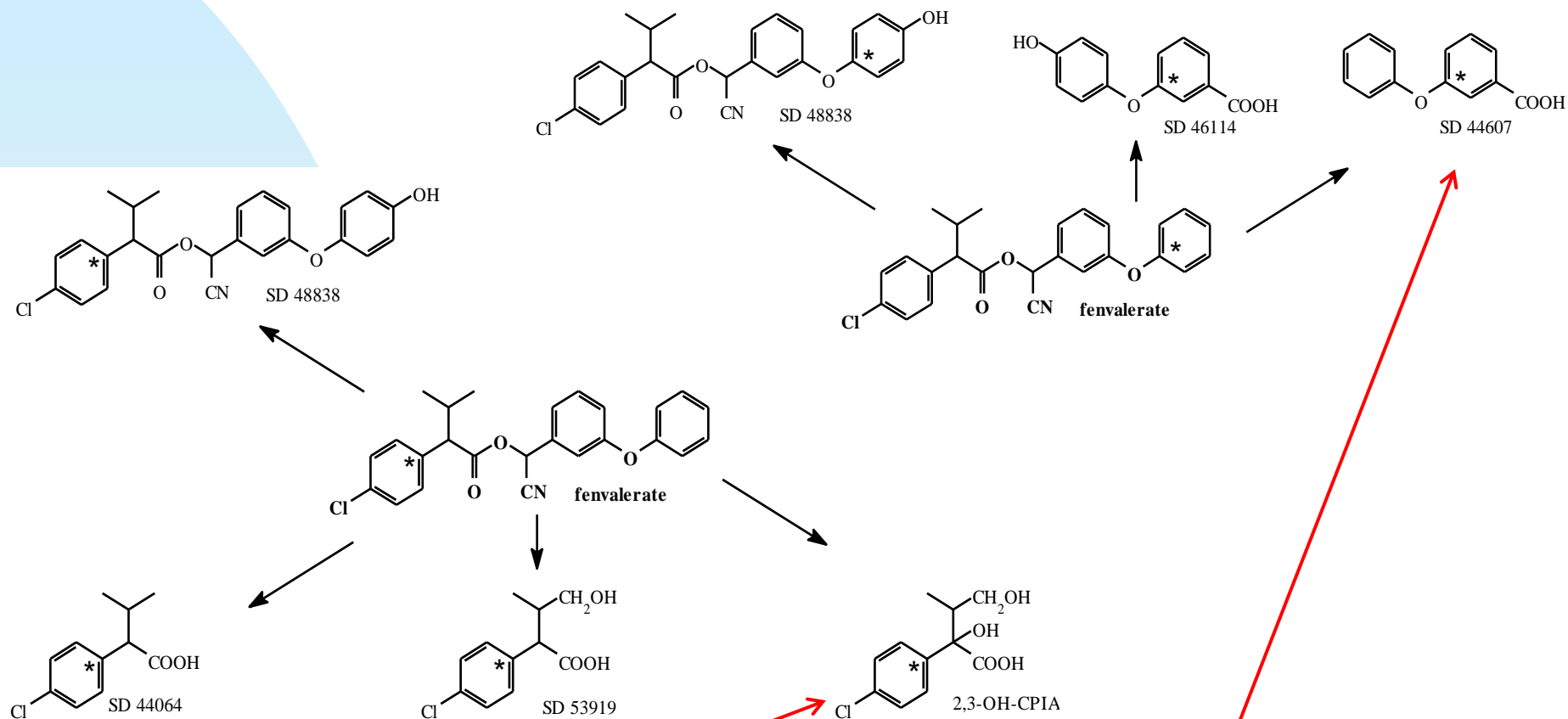


Kresoxim-methyl



Tebufenozide

# Fenvalerateの家畜における代謝



labelled in the chlorophenyl ring or the phenoxyphenyl ring

# 代謝物の名称

- IUPAC glossary of terms relating to pesticides  
化学農薬の記述に使用できる名称を定義
- Pesticide common name: 化学農薬の半系統名(慣用名)。農薬のCommon nameはISOが決定。
- IUPAC name: International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)の命名法に従ってつけられた化学物質の名称。
- 代謝物は通常common nameを持たないが、評価書やデータを示す表に記述するために、コード名や慣用名が必要。
- 古い農薬には「農水省名」及び「MAFF English name」があり、ISO名と異なる場合もある。

% TRR	濃度 (mg eq/kg)	IdentifyするべきかCharacterizeするべきか？
< 10	< 0.01	毒性懸念が無ければ、何もしなくてよい
< 10	0.01 – 0.05	Characterize. もし困難でない場合のみIdentify. 例えば、標準物質が入手可能であったり、既存の試験で同定されている場合など
< 10	> 0.05	Characterization/identification のどちらかはケースバイケース。どれだけすでに同定されているかなども考慮
> 10	< 0.01	Characterize. 困難でない場合のみIdentify. 例えば、標準物質が入手可能であったり、既存の試験で同定されている場合など
> 10	0.01 – 0.05	特に代謝経路を確立する場合は、Identifyするべく十分な努力を払う。しかし、characterization でも受け入れ可能
> 10	> 0.05	全ての可能な手段を用いてIdentify
> 10	> 0.05 unextracted radiolabel	もし抽出されない放射性物質が $\geq 0.05$ mg/kgまたは $\geq$ TRRの10%であれば、さらにIdentifyするために放射性物質を遊離させる

OECD TGL 501

これらの濃度は、試験における検出濃度であり、GAPとは無関係

# Identify vs Characterize

- “*Identified*”: 代謝物の構造が完全に解明されること
- “*Characterized*”: 代謝物の一部の性質が解明されること。  
例えば、極性(TLCにおける挙動)、溶解性(水、有機溶媒)など。  
また、Glucose conjugateであることが判明しても、glucoseの結合部位は不明であることもある。その場合はidentificationではない。

# Conjugates

(最近、詳細な情報を要求。特にEU)

- 共有結合により、生体内で2つの化学物質が結合してできた分子種。例えば、ペプチドやグルタチオン、硫酸、グルクロン酸などのConjugatesはより水溶性が高くなり、細胞中に留まりやすい。
- 代謝物や親化合物は、抽出後、HPLCやTLCによる分離と、参照化合物との比較により同定。
- 激しい抽出法や加水分解(Digestion)(生理的条件?)により、すべての $^{14}\text{C}$ の抽出・遊離を図る。
- $^{14}\text{C}$ は天然物質中に取り込まれ、各種の手段の結果、有機溶媒に溶ける極性の高い物質として遊離されることもある。
- 植物でglucoside、動物でglucuronideが多い。

# 代謝試験で検出される化合物は 代謝によるものだけか？

## ■ 植物の場合

- 植物に取り込まれて代謝 ← 通常はこれがメイン
- 植物の表面で化学的加水分解(葉面散布の場合)
- 植物の表面で光分解(葉面散布の場合)
- 土壤に施用または残留・分解したものを、植物が根から吸収

## ■ 家畜・家禽の場合

- 飼料中の残留物 ➡ 体内の代謝

## ■ 例: Abamectin

- 家畜・家禽代謝では光分解物は検出されない
- 作物代謝では光分解物が検出される ➡ 飼料中にも
- 動物由来食品の暴露評価のための Residue definition に光分解物を入れるかどうか検討が必要



# 植物(作物)代謝試験 (食品・飼料)

- 放射性同位元素で標識された有効成分を、**cGAP条件で使用**(実際の使用の結果を見る)
- 植物の部分(果実、葉、茎など)を成熟時に採取  
**未成熟時の草体や葉**も採取(特に飼料用途)
- 有効成分の、植物による代謝をみる
- どのような**代謝物**が、どのような**濃度**で、**可食部**や、家畜用の**飼料**中に存在するのか評価
- 散布部位からの**移動**の有無も評価(systemic?)
- 土壌中での残留物が**rotational crop**に吸収されるかどうかも別に試験・評価(土壌残留性が高い場合)

# 植物代謝

## ■ OECD TGL 501

- Critical GAP(cGAP; 使用基準のうち最も残留濃度が高くなる条件)と同じ条件で実施
  - より多くの代謝物を同定するため、cGAPより高い使用量で実施することもある(通常2倍程度)
  - 植物代謝試験のために、作物を5つに分類
    - ◇ 根菜・芋類(たまねぎも含む)
    - ◇ 葉菜類(茎野菜・ホップを含む)
    - ◇ 果実・果菜類
    - ◇ マメ・油糧種子類
    - ◇ 穀類(ただし水稻は別に試験が必要)
- 可食部以外の部位も収穫・分析(葉など)

➤ **同じ使用方法**(例えば、葉面散布、土壌処理、種子処理等)で、数多くの作物に使用を登録の予定なら、各々の使用方法について**作物3分類以上**で試験し、代謝が

✧ 定性的に同様 ➡ それ以上の試験は不要

■ 同じ代謝経路

■ 濃度の差異は、主要な問題ではない

✧ 定性的に異なる ➡ 他の分類でも試験

■ 分類によって異なる代謝経路

✧ **異なる使用方法を登録する場合は、新たに試験を実施**

✧ **水稻**の登録をする場合には**水稻**で試験(栽培法や土壌の酸化還元電位の差異)

- 代謝試験においては、それぞれのグループのうち1つに試験をすると、そのグループに含まれる全ての作物をカバーしていることとする  
=グループ内では外挿可能  
しかし、グループ外には外挿しない
- 全てのグループの代謝を知るためには、5つのグループのうち、少なくとも3つの代表的な作物の代謝試験を行う必要がある。
- グループに入らない作物もある
  - 水稲への使用がある場合は、他の作物の代謝試験があっても、水稲の代謝試験は必要
  - 水稲代謝試験のみ ➡ 他の穀類に適用不可

- しかし、もし代表的な作物で同様な試験(例えば、同様の生育時期やPHIによる葉面散布)をしたところ、異なる代謝系が観察された場合は、登録されている残りのグループの作物についても試験を追加する必要がある。量的な差異があっても、同様の代謝経路の場合には追加の試験は不要
- 代謝試験のない作物(群)に使用を拡大する場合は、その群の作物を用いた代謝試験が必要
- (注意) 代謝試験への過度の信頼は危険
  - 人工的な栽培条件(室内、温度、湿度管理等)
  - 一つの品種、一株または一枝等

# Checklist

## 試験物質

- 化合物と $^{14}\text{C}$ による標識部位
- 剤型
- 使用量? kg ai/ha  
(日本の場合、葉面散布剤は濃度で規制)
- どのように使用したか: 葉面散布、土壌処理、種子処理等
- 栽培過程の日付、農薬使用の日付

## 作物

- 品種(表面積・重量比が異なるか?等)
- 農薬使用時の生育段階または何年生(木本の場合)
- 日光にさらされているか遮光されているか(温室か)
- 試料採取や収穫の日付とその時の生育段階
- 試料の性質

# 試料の分析(分布)

- 農薬の最終使用後異なる時点で採取した作物の各部位(果実、種子、葉、根、茎、残渣等)の試料は、combustion/LSC法により、総 $^{14}\text{C}$ を分析し、各試料のtotal radioactive residue (TRR)を知る。得られた濃度(親化合物換算)をTRRの値として使う。
- 各部位を溶媒等で洗浄し、洗浄後の試料を別の溶媒で抽出する。必要に応じて極性の異なる溶媒で抽出する(通常は極性を上げていく)。
- 必要に応じて残渣について、酸・塩基による加水分解、酵素処理を実施
- 試料の洗液、抽出液中の化合物の同定を図る

## ■ 評価項目

### ➤ TRR

✧ 通常、葉部>>果実や種子、根

✧ 飼料として使用される部分は高濃度（畜産物における残留の検討が必須）

### ➤ Extractability（規制のためには必須の情報）

✧ TRRの90%程度が抽出されたり遊離されたりすることを旨す

✧ そのために、抽出溶媒が1種類で済む場合も、多数の溶媒・酸・塩基・酵素を使う場合もある

### ➤ Identification and characterization

✧ どのような代謝物がどのような濃度で検出されるか

✧ 生理的条件下で遊離される代謝物は？

✧ 表面での加水分解・光分解の生成物は？



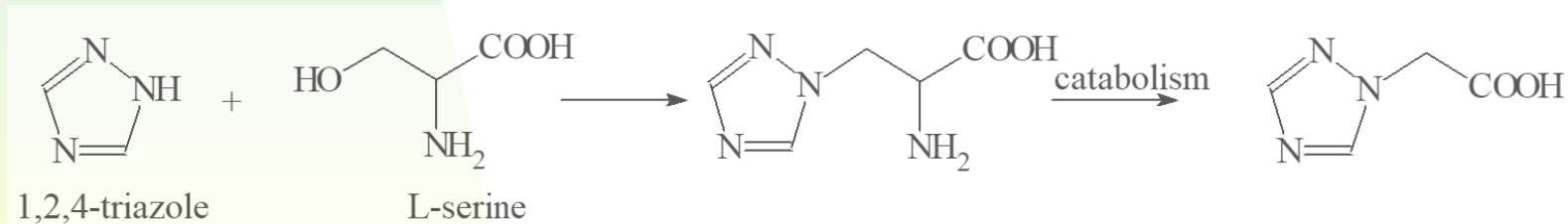
# [<sup>14</sup>C-triazazole] difenoconazole処理した小麦中の<sup>14</sup>Cの分布

WHEAT METABOLISM	Concentration, mg/kg expressed as parent, or %TRR		
Residue component	Tops 50% mature, 8 days after applic 2	Stalks, mature, 29 days after applic 4	Grain, mature, 29 days after applic 4
Total <sup>14</sup> C residue (TRR)	8.7 mg/kg	54 mg/kg	1.4 mg/kg
Extracted residue	88 %	78 %	70 %
Unextracted	10 %	13 %	23 %
<b>Difenoconazole</b>		50 %	
Hydroxy-difenoconazole		1 %	
CGA 205375		5 %	
Hydroxy-CGA 205375		1 %	
Triazolylacetic acid			20 %
1,2,4-triazole			10 %

# 結果の解釈

親化合物には植物体での移行性はない。すなわち、処理された部位に残留があるが、麦粒からは Difenoconazole は検出されない

しかし、代謝物 1,2,4-triazole とその代謝物 triazolylacetic acid は植物体内で移行し、麦粒からも検出される



Triazoleとセリンのconjugatesは、triazolylalanine、その後 triazolylacetic acidを生成する。1,2,4-triazole 部位を含む他の化合物にも同様の反応が起きる。

# MRL & Crop rotation

- 現在、日本では、欧米型のCrop rotationは北海道以外、あまり一般的ではない(輪作はある)
- 欧米、豪などではCrop rotationは普遍的
- 当該作物に当該農薬を使用しなくても、
- 前に使用した農薬が土壌中に残留していれば、
- Succeeding crops(多くの一年生作物やイチゴなど。小粒穀類、根菜、葉菜で試験)がそれを根から吸収し、
- ある程度の濃度の残留物がみられる可能性
- 時には、その作物に直接使用した場合より、高濃度の残留があることもある
  - 例: Chlorantranilprole in lettuce (最初の例)

# Confined Rotational Crop Studies

- 土壌残留性が高い場合(親・分解物):  $DT_{50} > 1 \text{ y}$
- 作物を栽培していない土壌に
- 放射性物質で標識した有効成分を
- 作物年度内の最大総使用量で一度に使用
- その後、一定の期間の後(30日、120日、365日)
- 以下の分類の各々に含まれる作物を栽培
  - 小粒穀物(小麦、大麦、ソルガム等)
  - 根菜(ニンジン、ラデッシュ等)
  - 葉菜(ホウレンソウ、レタス等)
- 代謝試験と同様に試料を採取、分析
- 有意な残留が検出されれば、Field rotational crop studyを実施

# 動物(家畜・家禽)代謝試験

- 放射性同位元素で標識された有効成分を約7日間投与(一日だけの場合もあり)
- 泌乳ヤギ(必要なら泌乳牛)や産卵鶏を使用
- 乳・卵は毎日採取。排泄物も採取。(呼気)
- 最終投与後、24時間以内に屠殺。実態は家畜では20-24時間、家禽では通常8時間程度。内臓を採取(すぐ屠殺すると代謝物はごく低濃度)
- 有効成分の、家畜・家禽による代謝を見る(毒性試験の一部ではない！)
- どのような**代謝物**が、どのような**濃度**で、どの**可食部**に存在するのか評価(排泄物中や、血中の代謝物は残留評価には重要ではない)

# Checklist

## 試験物質

- 化合物と $^{14}\text{C}$ による標識部位
- 投与量? mg/kg bw/day、飼料乾燥重量当たり濃度
- どのように投与したか? カプセル、飼料と混合等
- 投与の頻度や日数? 一日何回、何日間
- JMPRでは、飼料乾燥重量当たりの濃度をppmと記述。  
残留濃度と区別するため

## ヤギ

- 品種
- 体重? kg
- どんな飼料?
- 飼料摂取量? 一日当たり乾燥重量で飼料何kg
- 乳生産? 一日当たり何Lまたはkg
- 搾乳? 一日何回
- 最終投与とと殺(臓器の採取)の間の時間?

# Checklist 2 (排泄)

- 投与した<sup>14</sup>C (Total applied radioactivity; TAR or AR) に対して
- 排泄物、消化管、ケージの洗液中の%
  - 乳中の%
  - 組織中の%
  - 呼気中の% (必要に応じて。CO<sub>2</sub>, ethylene等)
  - 上記の合計% (accountabilityという)

A similar check  
metabolism s  
collected inst

# 試料の分析(分布)

- 組織・器官、乳、卵の試料はcombustion/LSC法により、総 $^{14}\text{C}$ を分析し、各試料のTRRを知る。乳はクリームと脱脂乳に、卵は卵白と卵黄に分離することもある(脂溶性を知るため)
- 各組織試料を溶媒で抽出する。組織・器官によって極性の異なる溶媒で抽出する
- 必要に応じて残渣について、酸・塩基による加水分解、酵素処理を実施
- 試料の洗液、抽出液中の化合物の同定



## ■ 評価項目

### ➤ TRR

- ✧ 多くの場合、腎臓や肝臓のTRRが、筋肉のTRRより高い
- ✧ 筋肉のTRRは同定のためには低すぎる場合も

### ➤ Extractability

- ✧ TRRの90%程度以上の抽出・遊離を目指す
- ✧ そのために、抽出溶媒が1種類で済む場合も、多種の溶媒・酸・塩基・酵素を使う場合もある

### ➤ Identification and characterization

- ✧ どのような代謝物がどのような濃度で検出されるか
- ✧ 生理的条件下で遊離される代謝物は？

注意：分画後の化合物・画分の合計はLSCの測定結果と異なる可能性（特に低濃度成分が多い場合）（植物も）

# <sup>14</sup>Cの組織及び卵中の分布 産卵鶏(毎日飼料中18 ppm相当の経口投与)

Residue component	Concentration, mg/kg, expressed as parent and as %TRR				
	Abdominal fat	Skin with fat	Liver	Muscle	Eggs, day 14
Total <sup>14</sup> C residue (TRR)	0.23	0.13	0.30	0.009	0.063
Extracted residue	91%	93%	89%	-	97%
Unextracted	9.0%	6.2%	11%	-	2.6%
α-Cypermethrin	82%	78%	9.2%	-	81%
4'-OH-α-Cypermethrin	4.3%	3.0%	3.3%	-	4.3%
cis-DCVA	1.0%	3.7%	30%	-	4.3%

# 結果の解釈

- Combustion・LSC法で測定して得た総 $^{14}\text{C}$ を、各組織と卵中の $\alpha$ -cypermethrin mg/kgに換算。例えば、腹部脂肪中の $^{14}\text{C}$ は、 $\alpha$ -cypermethrinに換算すると0.23 mg/kg
- 各種の抽出法による抽出物のTRRに対する%を計算(主として: 脂肪はacetonitrileで、肝臓はまずacetonitrile＋その後pepsinで、卵は hexane＋tetrahydrofuranで) ➡ Extractability OK!
- 抽出された残留物の同定を試みる(筋肉以外)
- 脂肪と卵: 主要な残留物、 $\alpha$ -cypermethrin
- 肝臓: 最も高濃度の残留物、cis-DCVA  
3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid

# WHOパネルが毒性を検討するための 代謝物・分解物のリストの作成

- 動植物代謝・土壌中動態・高温加水分解・加工 ➡
- 全ての同定された代謝物・分解物(加水分解物も)
  - ➡ Genotoxicity/mutagenicityを検討(+TTC)  
(➡Genotoxicの懸念がある➡No MRL)
- Genotoxicityの懸念はないが、Trigger valuesを  
超える代謝物・分解物 ➡ 一般毒性を検討
  - Trigger values (超えるとMajor metabolite)
    - ◇ >10% TRR、
    - ◇ >0.01 mg eq/kg (飼料では>0.05 mg eq/kg)  
cGAP条件に換算した濃度
    - ◇ 2つの条件をAndかOrで適用するのかわらばら
    - ◇ 現在、OECD RCEG Residue definition  
drafting groupで改訂中(<10% TRRでも>0.05  
mg eq/kgだと毒性によっては検討するものも)

# リストに記述する内容

- コード名または主要官能基がわかるような名称
- IUPAC名
- 構造式と分子量
- 検出
  - 作物と部位
  - 家畜・家禽の組織・乳・卵(ラットについてはWHO)
  - 土壌(好氣的、嫌氣的分解等)
  - rotational cropと部位、plant-back interval
  - 高温加水分解条件
- % TRR(または試験によっては% TAR)
- 濃度(cGAP条件に換算後の濃度)
- 代謝物・分解物の数は農薬によって大きく異なる

# 残留物の組成と濃度

- 天候(気温、降雨、風向、風速等)、使用方法、使用生育時期・PHI)が大きな影響
- 使用量の変化は、
  - % TRRに大きな影響を与えないとされている
  - 濃度には比例的な影響 ← Proportionalityの原則
- **いつ試料を採取するか(DAT, DALA)**
  - **代謝物の組成にも濃度にも大きな影響**
  - 1回だけ農薬を使用 (通常)
    - ODAT.....> PHI.....> 長
    - 親化合物 最大濃度 → 減少していく
    - 代謝物 ごく低濃度 → 増加 → 減少もあり
  - 複数回農薬を使用
    - ODALAでも、代謝物濃度は高い可能性

# 検討を要する代謝物:例1

- トマトのcGAPが以下のとおりとする
  - 0.5 kg ai/ha、1回葉面散布、休薬期間5日
- <sup>14</sup>Cで標識した有効成分を、1.5 kg ai/ha、1回葉面散布して代謝試験をした結果、果実中の残留物（表面洗液と抽出液中）（代謝物の一部のみ）

Compound	0 DAT		5 DAT		12 DAT	
	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg
Parent	96.1	7.5	69.6	1.2	59.4	0.71
M1	2.0	0.16	15.0	0.26	13.2	0.16
cGAP rateに換算すると						
Parent		2.5		0.4		0.24
M1		0.05		0.09		0.05

- PHIにおいて、M1はtrigger valuesを超えている
- DATが長いと、DATよりM1/Pが大きい

# 検討を要する代謝物:例2

## ■ レタスのcGAP

➤ 0.85 kg ai/ha, 1回葉面散布、休薬期間14日

- <sup>14</sup>Cで標識した有効成分を、cGAP条件で使用して代謝試験をした結果、使用14日後のレタス中の残留物(表面洗液と抽出液中)

Compound	Phenyl-label		Pyrazolyl-label	
	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg
Parent	82.1	9.96	80.6	9.14
M1	8.7	1.05	10.9	1.24
M2	0.3	0.04	0.2	0.02

- <10% TRRでも、濃度がTrigger valueより高かったり、親化合物の10%を超えて存在する場合がある



# 検討を要する代謝物: 例3

## ■ 小麦のcGAP

➤ 0.1 kg ai/ha, 2回葉面散布(BBCH 31 & 71)

- <sup>14</sup>Cで標識した有効成分を、cGAP条件で使用して代謝試験をした結果、成熟小麦と副産物中の残留物(表面洗液と抽出液中)

Comp.	Straw(飼料)		Grain(食品・飼料)		Chaff(飼料)	
	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg
Parent	49.4	0.61	12.5	0.007	51.4	2.01
M1	7.5	0.09	3.5	0.002	6.9	0.27
M2	6.0	0.07	5.0	0.002	4.3	0.17
M3	0.6	0.01	1.1	<0.003	1.9	0.08
M4	1.1	0.01	<0.6	<0.003	1.7	0.06
M5	2.4	0.03	1.7	0.001	4.7	0.18
TRR	100	1.23	100	0.059	100	3.90

- < 10% TRRでも> 0.01 mg/kgである場合もある

# 検討を要する代謝物: 例4

## ■ リンゴのcGAP

➤ 0.05 kg ai/ha, 1回葉面散布、休薬期間14日

## ■ <sup>14</sup>Cで標識した親化合物を、cGAPで代謝試験をした結果の残留物(表面洗液と抽出液中)

Compound	14 DAT		21 DAT		35 DAT	
	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg
Fruit						
Parent	81.4	0.062	79.9	0.037	75.1	0.021
M1	-	-	0.6	<0.001	0.9	<0.001
Leaf						
Parent	63.5	3.09	53.1	2.68	50.2	2.35
M1	2.3	0.11	4.1	0.21	14.7	0.67

■ 他の代謝物(5つ)は<10% TRRかつ<0.01 mg/kg

■ DATがPHIより長くて、収穫・摂食の可能性あり

## ■ M1

- 親化合物が開裂して生成(2環の一方のみを標識した有効成分を用いた試験からのみ検出)
- ラット、ヤギでは検出されない(鶏の試験はなし)
- 植物で生成(リンゴの葉部以外では<10%TRR)
- 土壌中でも生成
- Confined rotational crop studyで
  - ✧ 3種すべての作物でTRRの約9割以上がM1
  - ✧ 葉部には>0.5 mg/kg
  - ✧ つまり、当該農薬を使った後で、新たに栽培して得た食品や飼料には高濃度にM1が含まれる(種子類、根菜類を除く)→飼料中濃度?
- In silicoによる検討➡親化合物のHBGVは、M1にも適用できると結論

# 参考

- 泌乳ヤギに、標識された有効成分を7日間投与し、最終投与20時間後にと殺、各種器官・組織を採取して、抽出後、分析（乳と排泄物は毎日）

Comp.	Liver		Kidney		Muscle		Fat	
	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg	% TRR	mg eq/kg
Parent	27.3	0.136	18.9	0.04	15.3	0.006	45.4	0.054
M1	3.6	0.017	7.1	0.014	32.4	0.014	<0.8	<0.001
M2	ND	ND	ND	ND	1.1	<0.001	24.4	0.029
M3	5.7	0.028	1.8	0.004	17.1	0.006	5.0	0.006
TRR	100	0.5	100	0.21	100	0.040	100	0.119

- <10% TRRでも>0.01 mg eq/kgの場合もあるし、>10% TRRでも<0.01 mg/kgである場合もある