

れておらず、この面からの相乗毒性の予測に関する研究も見当たらない。そこで本研究においては、生活関連物質による複合的影響の可能性を評価するための基礎的研究の一環として、代表的有機農薬や生活関連物質の代謝を動物及びヒト組織、細胞、また発現系ヒト型 P-450 等を用いて検討するとともに、*in vitro* の結果から *in vivo* での相互作用をシミュレーションする方法を検討することを目的とした。

昨年度までの研究では有機リン系農薬である IBP が主に CYP3A で代謝され、Ketoconazole やグレープフルーツジュースとの相互作用により毒性が強まる可能性を示した。また、ゴム保存剤として広く使用されている Mercaptobenzimidazole (MBI) およびその類縁化合物 2-Mercapto-4-methylbenzimidazole (4-MMBI)、2-Mercapto-5-methyl-benzimidazole (5-MMBI) のラット肝薬物代謝活性に対する影響を検討し、前者が薬物代謝活性を強く抑制するが後者は逆に増加させる事を示した。また、セリ科の食品あるいは生薬中に含まれる成分による薬物代謝酵素阻害活性を検討したところ、多くのフラノクマリン類が CYP3A の関与する Testosterone の 6β 水酸化活性を低濃度で強く抑制することを示した。また、Sorivudine で代表されるような mechanism-based inhibition が関与する薬物相互作用を生理学的速度論モデルに基づいて、*in vitro* 試験データから *in vivo* を定量的に予測する理論を構築した。また本予測法を文献情報に基づいて検証した結果、*in vivo* 薬物間相互作用は、肝臓入口における阻害剤濃度を用いることによりある程度定量的な予測が可能であり、循環血中濃度のみを用いた場合には大きく過小評価される可能性があることを示唆した。今年度はこれらの結果の基づき、1) MBI の阻害がヒト肝組織でも起こるか否か、また、その代謝に関与する酵素について、2) 漢方生薬成分に含まれる代謝阻害物質について、および 3) 薬物間相互作用の *in vitro* から *in vivo* への予測法をマクロライド系抗生物質をモデ

ルに実験的に検証した。

B. 研究方法

B-1) *in vitro* 代謝活性の測定

マイクロソームは雄性ラット肝マイクロソーム、ヒト肝マイクロソーム (米国 IAM 社)、ヒト P-450 ないし FMO-3 発現系マイクロソーム (住化分析センター及び第一化学より購入) を用いた。代謝活性測定マイクロソーム溶液は通常 MBI 0.1mM、NADPH 5mM 含有 0.1M 磷酸緩衝液 (pH=7.4)、総量 0.2ml で、37°C 30 分インキュベート後、メタノール 0.4ml を添加し、その遠沈上清を ODS 系カラム (Waters, radial pack C18) (溶媒: 水、MeCN、酢酸) の HPLC (Shimadzu, LC-6A)、検出器は MBI の減少は UV 及び Benzimidazole (BI) の生成は蛍光検出器 (Ex265、Em350nm) を用いて測定した。

B-2) Testosterone の代謝活性への影響

Testosterone の代謝活性の測定は MBI の共存および非共存下のヒト肝マイクロソームで 0.2mM Testosterone、2mM NADPH 全体を 1 ml となるようにして 37°C 15 分インキュベートした。生成した代謝物は酢酸エチルで抽出後、逆相系カラム (ODS-80Ts) を用いた HPLC (Shimadzu LC-10A)、検出器は UV で測定した。

B-3) 生理学的モデルに基づく *in vivo* 相互作用の予測

NADPH 存在下ヒト肝マイクロソームを種々の濃度の erythromycin、clarithromycin あるいは azithromycin と共に 37°C で preincubation した後、midazolam を添加し、3 分間 incubation を行った。生成した midazolam の α 位および 4 位水酸化代謝物を HPLC により定量し、酵素に対する阻害の kinetic parameter を求めた。

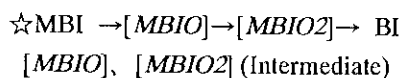
In vitro 試験より得られた kinetic parameter と、文献情報より得られた midazolam とマクロライド系抗生物質の薬物動態 parameter (スライド No. 8) を門脈、肝臓、循環血の 3 つ

の compartment から成る生理学的モデル (スライド No. 6) に代入した。肝臓中活性型 CYP3A 量は、酵素の turnover とマクロライド系抗生物質の肝臓中濃度によって経時的に変動し、midazolam の肝代謝における Vmax (最大代謝速度) は肝臓中 CYP3A 量に比例するものとした。微分方程式 (スライド No. 7) を数値的に解くことにより、マクロライド系抗生物質を前投与したときのマクロライド系抗生物質血中濃度、肝臓中活性型 CYP3A 量、midazolam 血中濃度の経時変化をシミュレーションした。

C. 研究結果

C-1) MBI のヒトおよびラット肝ミクロソームでの in vitro 代謝 (図 1)

MBI をラットないしヒト肝ミクロソームでインキュベートした場合、NADPH 添加により、HPLC 上で MBI ピークの減少と同時に benzimidazole (BI) の生成が認められた。また、この BI の生成にはラグタイム lag time が認められ、その生成機構が関連すると考えられた。



一方、この MBI 代謝活性を比較するとヒト肝ミクロソームの活性はラット肝ミクロソームの活性の約 5 分の 1 程度で動物種差の可能性も示唆された。

C-2) MBI のヒト肝ミクロソームでの代謝における阻害剤の影響 (図 2、3)

MBI のヒト肝ミクロソームでの代謝における代謝酵素を推定するため各種阻害剤の影響を調べた。

MBI のヒト肝ミクロソームでの代謝速度は、薬物代謝酵素 P450 の全般的阻害剤 SKF525A の影響を受けず、また CYP3A4 の特異的阻害剤 ketoconazole (50 μ M)、CYP1A1/2 の阻害剤 ANF (α -naphthoflavon)、CYP2C9 の阻害剤 sulfaphenazole (20 μ M) 並びに CYP2C19 の阻害剤 omeprazole (20 μ M) の作用はいずれに

おいても対照群に比べて差は少なく、P450 の関与は小さいことが示唆された。一方、フラビンモノオキシゲナーゼ (FMO) の基質阻害剤 methimazole 1mM では 50% 以上の阻害作用が認められ FMO の関与が強く示唆された。

C-3) ヒト P-450 分子種ないし FMO-3 発現系ミクロソームでの代謝 (図 4)

MBI をヒト P-450 各分子種発現系ミクロソームと NADPH 存在下でインキュベートした場合、HPLC 上で MBI および BI ピークの変化を観察できなかった。

一方、MBI をヒト FMO-3 発現系ミクロソームでインキュベートした場合、NADPH 添加により、HPLC 上で MBI ピークの減少と同時に BI の生成が認められ、強い代謝活性が認められた。これらの結果はヒト肝ミクロソームでの代謝における各種阻害剤の結果と一致した。

C-4) ヒト肝ミクロソームによる Testosterone の in vitro 代謝における MBI の影響 (表 1)

ラット肝ミクロソーム分画における Testosterone の NADPH 依存性代謝による代謝物 (6 β -OH、16 α -OH、2 α -OH、6 α -OH、15 β -OH、15 α -OH、7 α -OH、16 β -OH、2 β -OH 体) のうち、MBI の数分間の前処理により、6 β -OH、15 β -OH、15 α -OH、16 β -OH、2 β -OH 体の生成が抑制され、一方、MBI の代謝産物である Benzimidazole では特に有意な抑制は認められなかった。そこで今回ヒト肝ミクロソームによる Testosterone の代謝における MBI の影響を調べた。MBI の共存ないし数分間の前処理等によってラットの場合と同様に、ヒト肝ミクロソームにおける Testosterone の NADPH 依存性代謝物、6 β -OH、15 β -OH、15 α -OH、16 β -OH、2 β -OH 体等の生成が抑制された。この in vitro での Testosterone の代謝で最も高い活性の認められた 6 β -OH 体への代謝は拾 μ M 程度の MBI によって 50% 以上の抑制が認められ、CYP3A4 をはじめとする肝ミク

ロソーム P450 との相互作用から *in vivo* での肝障害との関連性が示唆された。

C-5) 植物成分の薬物代謝酵素阻害作用 (表 2、図 5、6、7)

表 2 示したような漢方薬から熱湯およびアルコール抽出物を作成し、それらについてテストステロン 6 β -水酸化活性を CYP3A4 の指標として代謝阻害物質の存在を検討した。その結果、図 5 に示したように白じゅつときょう活抽出物中に阻害物質の存在を認めた。煎剤と冷侵剤とで比較すると後者の方が阻害活性が高かった。そこで、それらを液体クロマトグラフで分離し阻害活性を検討したところ、図 6 に示したようにピーク 4-8 の画分に強い阻害活性を認めた。この構造を検討したところインペラトリンを含むフラノクマリンゲラニル誘導体であることが明らかとなった。これら物質はターフェナジンと薬物相互作用を起こしたケトコナゾールとほぼ同等の強さで CYP3A タイプのチトクローム P450 に強く結合し、不活性化することがわかった。また不可逆的な機序で CYP3A4 を失活させる作用を持つことも明らかとなった。これらの結果からグレープフルーツ由来のフラノクマリンと同様に強い阻害活性を持つことが明らかとなった。さらに漢方処方抽出物の状態でも阻害活性を示し、その阻害はフラノクマリン成分に由来することも明らかとなった。

C-6) 薬物相互作用の理論的予測

ヒト肝ミクロソームにおける midazolam の代謝は、いずれの抗生物質でも preincubation 時間 0 分ではほとんど阻害が観察されなかったのに対して、preincubation 時間およびマクロライド系抗生物質濃度に依存して阻害が増強された (図 8)。 α 位および 4 位水酸化代謝は同程度に阻害され、阻害の程度は erythromycin、clarithromycin に比べ azithromycin では非常に小さいことが明らかとなった (表 3)。

In vivo 相互作用のシミュレーションの結果、

erythromycin (500mg t.i.d. 5 days p.o.) の連続投与により肝臓中活性型 CYP3A は次第に減少し、最大 45 % が不活化することが予測された (図 9)。それに伴い midazolam の血中濃度は erythromycin の併用により大きく上昇し、midazolam 単独投与時と比較して AUC 上昇率にして約 3.0 倍と予測された (図 9)。Clarithromycin (250 mg b.i.d. 5 days p.o.) の併用の場合、肝臓中 CYP3A は最大約 20 % 不活化することが予測され、midazolam の AUC 上昇率は 2.1 倍と予測された。また、azithromycin (500mg o.d. 3 days p.o.) においては CYP3A の不活化は最大 1 % と非常に小さいことが予測され、midazolam 血中濃度にはほとんど変化がないと予測された。これらの相互作用の予測結果は、*in vivo* における報告値とほぼ一致した (表 4)。

D. 考察

分子中に S 元素を含む MBI は肝ミクロソームの薬物代謝酵素 P450 並びにフラビンモノオキシゲナーゼ (FMO) の基質となりうる化合物であるが、それぞれの阻害剤の影響やヒト P-450 分子種ないし FMO-3 発現系ミクロソームを用いての代謝で、ヒト FMO-3 の寄与が高いことが認められた。

また、ヒト肝ミクロソームによる Testosterone の代謝における MBI の共存ないし前処理による影響は、昨年度報告したラットの場合同様、Testosterone の代謝物、6 β -OH、15 β -OH、15 α -OH、16 β -OH、2 β -OH 体等の生成の抑制が認められ、中でも 6 β -OH 体への代謝は拾 μ M 程度の MBI の濃度により強い抑制が認められたことなどを考えると、CYP3A4 をはじめとする肝ミクロソーム CYP との相互作用から *in vivo* での肝障害との関連性が示唆される。

グレープフルーツジュース相互作用はカルシウムチャンネル阻害薬の作用を増強し、過度の血圧低下を招くことが報告されて以来、臨床重要な多くの薬の薬効・動態を変動させることがわかってきている。一方、申請者らは

物質と生体影響の両面からグレープフルーツジュースの相互作用を調べ、従来考えられてきたフラボノイドではなく、フラノクマリンが主起因物質であり、新規物質のフラノクマリン2量体、GF-I-1とGF-I-4がCYP3A4と呼ばれるチトクロムP450を強力に阻害することを明らかにしてきた。今回の結果は、漢方薬として広く使用されているものに多くのCYP3A4阻害物質が含まれていることを示した。得られた物質の性質を調べたところフラノクマリン構造を持つ物質に阻害作用の強いことがわかった。これらは既知物質との比較によって、インペラトリンを含むフラノクマリングラニル誘導体であることが明らかとなった。これら物質はターフェナジンと薬物相互作用を起こしたケトコナゾールとほぼ同等の強さでCYP3AタイプのチトクロムP450に強く結合し、不活性化することがわかった。また不可逆的な機序でCYP3A4を失活させる作用を持つことも明らかとなった。これらの結果からグレープフルーツ由来のフラノクマリンと同様に強い阻害活性を持つことが明らかとなった。さらに漢方処方抽出物の状態でも阻害活性を示し、その阻害はフラノクマリン成分に由来することも明らかとなった。

グレープフルーツやセリ科の植物のような食物中に含まれる成分が肝薬物代謝を抑制した。生薬成分中にも肝薬物代謝を阻害する物質が見いだされた。CYP3Aは肝のみならず、小腸にも多く存在し、薬物の初回通過効果に重要な役目を持っていることから、農薬等の解毒代謝を抑制し、相互作用を起こす可能性に留意する必要がある。

我々は、薬物代謝の競合あるいは非競合阻害に基づく *in vivo* 薬物間相互作用を、阻害剤の $I_{0.5}/K_i$ 値に基づいて予測する方法論を提唱し、tolbutamide/sulfaphenazole (CYP2C9における相互作用)、triazolam/ketoconazole (CYP3A4における相互作用)等の組み合わせについて、定量的予測が可能であったことを報告してきた。臨床上使われる薬剤の約半数がCYP3Aにより代謝を受けるといわれて

いる。これらのなかでもCYP3Aによる消失の寄与が大きいものは、midazolamと同様にマクロライド系抗生物質により相互作用を受ける可能性がある。また、マクロライド系抗生物質の場合、その種類によってCYP3A基質との相互作用の程度は異なる。今回それらいくつかの相互作用を *in vitro* データから定量的に予測することに成功した。臨床においての毒性の発現を防ぐために、あらかじめ *in vitro* データから阻害形式を考慮したモデルを使って、相互作用の程度を定量的に予測し、把握していくことは極めて重要である。

E. 結論：

ゴムの保存剤として使用されているMBIは主にヒトFMO-3により代謝され、ヒトP-450薬物代謝酵素活性をも強く抑制し、ヒトにおける他の薬物等の毒性を増強する可能性が示唆された。CYP3Aを阻害する活性はグレープフルーツ以外にもセリ科の植物や漢方薬などに多く含まれており、医薬品や農薬の代謝を不可逆的に阻害し、相乗毒性を起こす可能性がある。薬物代謝阻害に起因する *in vivo* 薬物間相互作用は、阻害剤の $I_{in,u}/K_i$ 値に基づいてある程度定量的に予測することが可能であり、循環血中濃度のみを用いた場合には大きく過小評価される可能性があることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表：

- 1) 紅林秀雄、大野泰雄、ゴム老化防止剤2-mercaptobenzimidazole(MBI)のヒト肝ミクロソーム酵素系での代謝と阻害作用、日本薬学会第121年会(2001,3)
- 2) Sakemi K., Usami M., Mitsunaga K., Ohno Y., Tsuda M., Comparative toxicokinetic study of rubber antioxidants, 2-Mercaptobenzimidazole and 2-mercapto-methylbenzimidazole, by single oral

- administration in rats. *J. Toxicol. Sci.*, 24, 399-405, 1999.
- 3) Saitoh M., Umemura T., --- Ohno Y., ---Tsuda M., Toxicity study of a rubber antioxidant, mixture of 2-mercapto-methylbenzimidaoles, by repeated oral administration to rats. *Food and Chemical Toxicol.*, 37, 777-787, 1999.
 - 4) 山添康：“薬物相互作用” 岩波講座「現代医学の基礎」第 13 巻「薬物動態と薬効」岩波書店 1999
 - 5) L.-Q. Guo, M. Taniguchi, Y.-Q. Xiao, K. Baba, T. Ohta and Y. Yamazoe. 2000 Inhibitory effect of natural furanocoumarins on human microsomal cytochrome P450 3A activity. *Jpn. J. Pharmacol.*, 82: 122-129.
 - 6) W. Tassaneeyakul, W. Tassaneeyakul, S. Vannaprasaht and Y. Yamazoe. 2000 Omeprazole sulfone, but not 5-hydroxyomeprazole, is inhibited by ingestion of grapefruit juice. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 49: 139-144.
 - 7) T. Nakamura, K. Okada, K. Nagata and Y. Yamazoe. 2000 Intestinal cytochrome P450 and response to rifampicin in rabbits. *Jpn. J. Pharmacol.*, 82: in press.
 - 8) 杉山雄一、加藤将夫、金光真一、伊藤清美：肝臓での代謝および輸送における薬物間相互作用の定量的予測. *薬物動態* 15: 235-243 (2000)
 - 9) 荻原加奈子、伊藤清美、金光真一、島田典招、杉山雄一、伊藤智夫：マクロライド系抗生物質による薬物間相互作用の予測. 第 10 回日本病院薬学会年会（京都、2000 年 10 月）
 - 10) 荻原加奈子、伊藤清美、金光真一、清水理桂子、設楽悦久、津田泰之、O. V. Trubetskoy, D. V. Thompson、杉山雄一、伊藤智夫：マクロライド系抗生物質による相互作用の予測 -ヒト CYP 発現系を用いて-. 日本薬学会第 121 年会（札幌、2001 年 3 月）

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1：ヒト肝microsomeでのテストステロン
代謝のMBIによる抑制

metabolites	代謝に関する CYP分子種	Peak Area in control	inhibition by MBI (ratio to control)		
			1uM	2uM	4uM 10uM
6 α -HTS		0.044	1.023	1.051	1.108 0.853
15 β -HTS	3A3/4	0.212	0.854	0.780	0.682
15 α -HTS	CYP3A4	0.345	0.832	0.755	0.647
6 β -HTS	CYP3A4	36.89	0.819	0.778	0.636
Y-HTS		0.170			
16 α -HTS	3A4/2B6	0.170	0.759	0.847	0.904 0.703
16 β -HTS	2B6/2C9	0.410	0.878	0.856	0.784 0.613
2 β -HTS	CYP3A4	9.17	0.845	0.771	0.652
Androstendione		1.160	0.864	0.979	0.912 0.835
incubation time: 10min					

表2: テストステロン代謝阻害作用を検討した生薬の由来

Crude drug	Dosage	Code	Source	Plant name
Baizhi/白芷 廿	2-12	BZ1	Japan	Angelica dahurica BENTH. et HOOK. var. dahurica BENTH. et HOOK
		BZ2	Zhejiang, China	A. dahurica var. formosana
		BZ3	Sichuan, China	A. dahurica
Qianghuo/きょう活	2-9	QH1	Qinghai, China	Notopterygium incisum or N. forbesii
		QH2	Qinghai, China	N. incisum or N. forbesii
Duhuo/独活	2-9	DH1	Hubei, China	A. biserrata
Fangfeng/防風	3-9	FF1	(Uncertain)	Saposhnikovia divaricata
Danggui/当帰	3-9	DG1	(Uncertain)	A. acutiloba
		DG2	Gansu, China	A. sinensis
Zhishi/木只 実	2-9	ZS1	(Uncertain)	Citrus aurantium (immature fruit)
		ZS2	Jiangxi, China	C. aurantium (immature fruit)
Zhiqiao/Kikoku	2-9	ZQ1	Jiangxi, China	C. aurantium (fruit)

表3: マクロライド系抗生物質による
ミダゾラム代謝の阻害パラメーター

	Erythromycin	Clarithromycin	Azithromycin
	α -OH	4-OH	α -OH
	4-OH	α -OH	4-OH
K'_{app} (μ M)	12.6	14.1	41.4
			37.0
			623
			690
k_{inact} (min^{-1})	0.0240	0.0256	0.0423
			0.0459
			0.0158
			0.0248
k_d (min^{-1})	0.0030	0.0039	0.0036
			0.0048
			0.0025
			0.0033

表4: マクロライド系抗生物質によるミダゾラムの
AUCの増加
(+ Macrolide/ Control ratio)

Erythromycin **Clarithromycin** **Azithromycin**

500mg t.i.d. 250mg b.i.d. 500mg o.d.
for 5 days for 5 days for 3 days

predicted **3.0** **2.1** **1.0**

reported **3.8 ± 2.4^(a)** **3.6 ± 1.7^(b)** **1.3 ± 0.9^(a)**
(mean ± S.D.)

(a) Zimmermann et al. *Arzneim-Forsch* 46:213217 (1996)

(b) Yeates et al., *Clin. Pharmacol Ther.* 34:400405 (1996)

図1：MBIの代謝によるbenzimidazole 生成

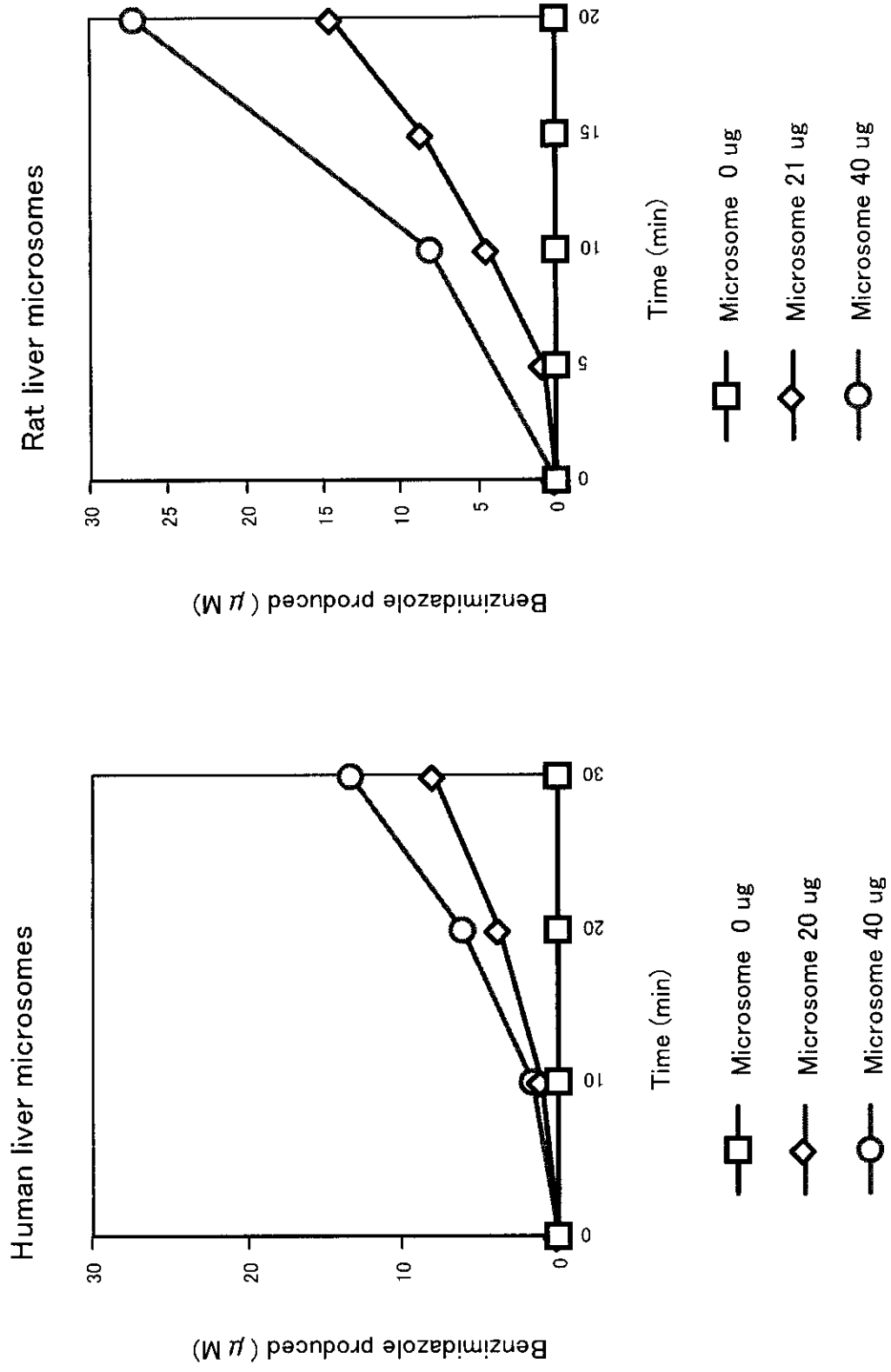


図2: ヒト肝ミクロソームにおける MBI 代謝の阻害 (1)

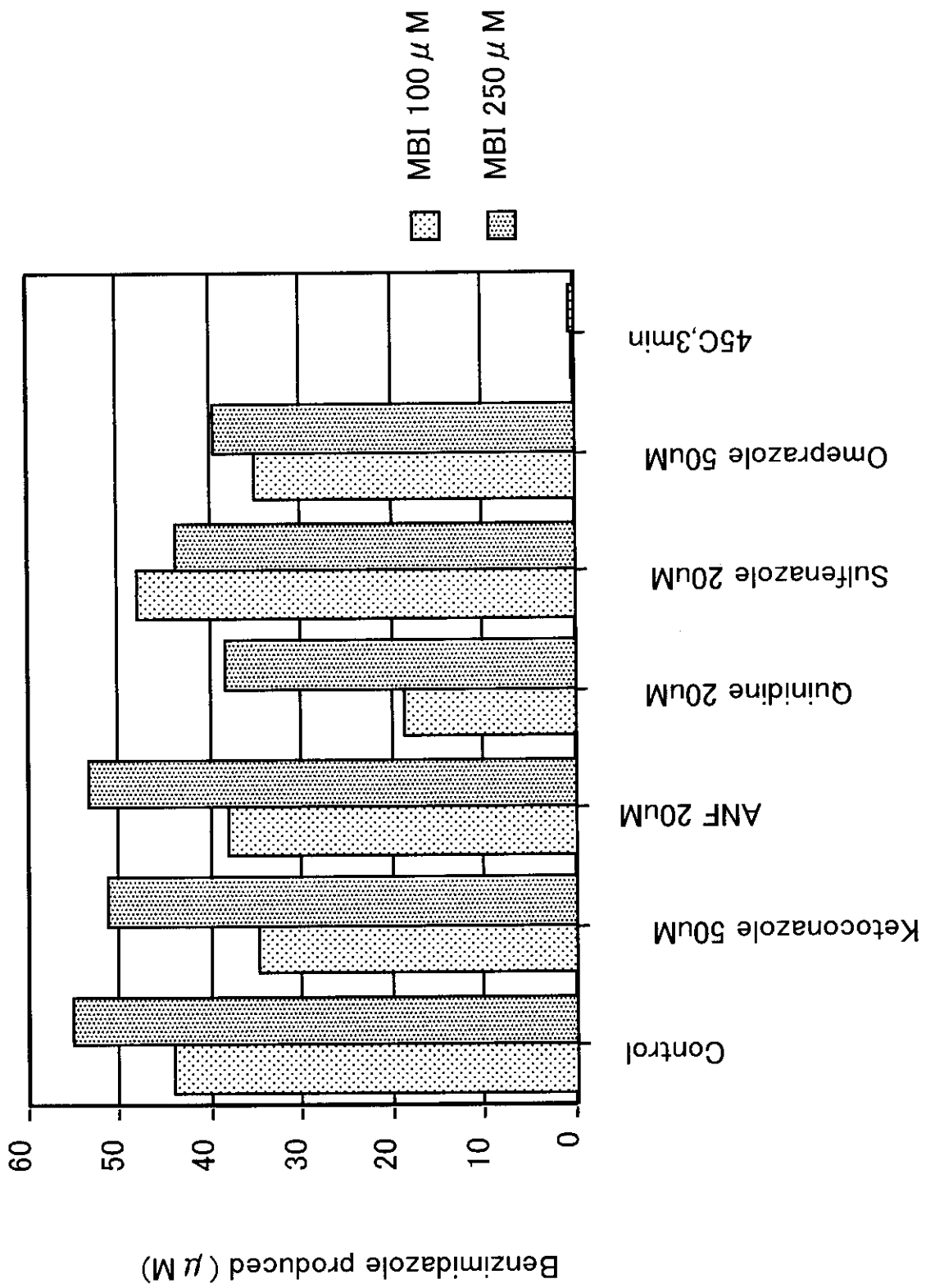


図3: ヒト肝ミクロソームにおける MBI 代謝の阻害 (2)

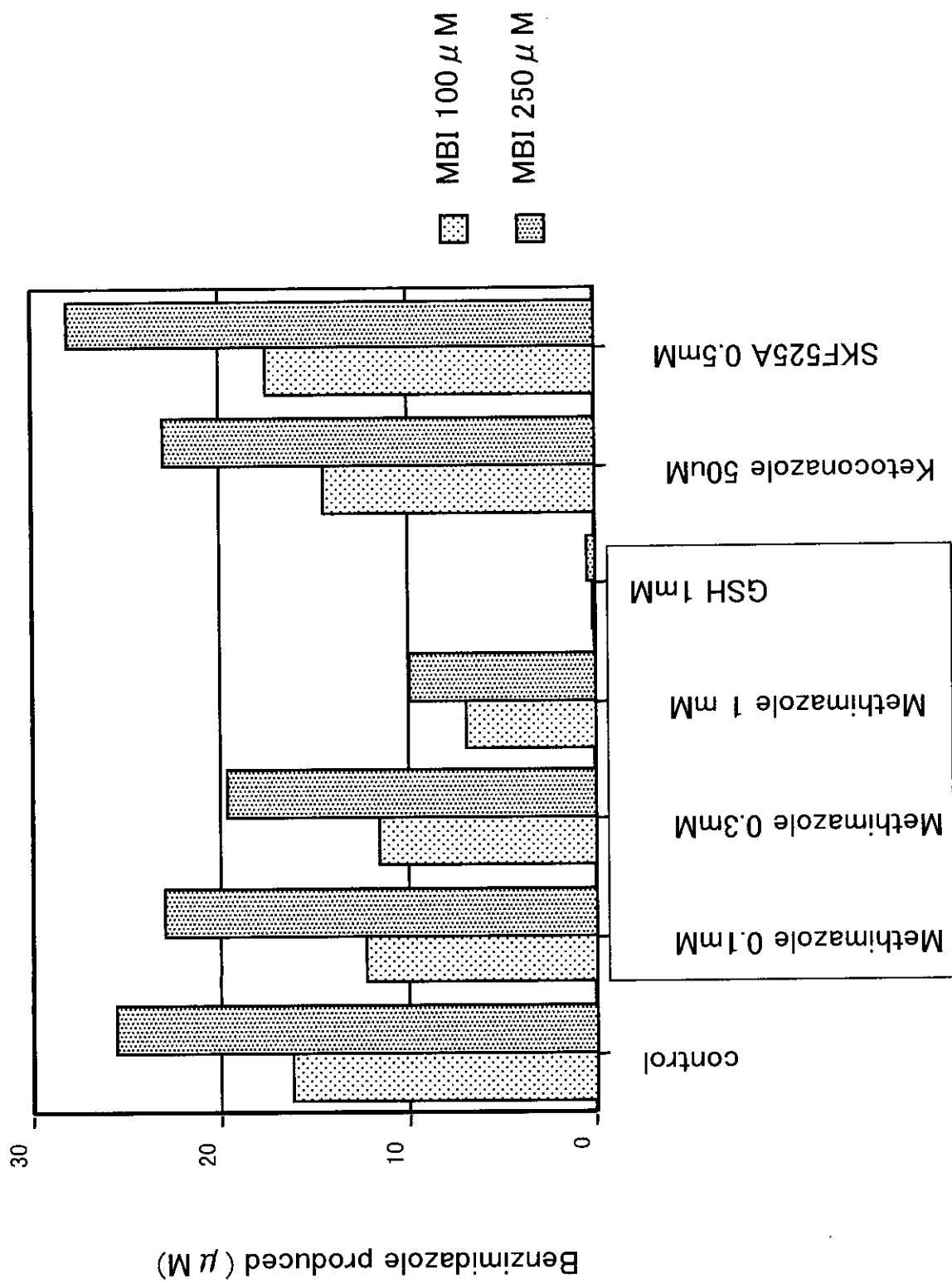
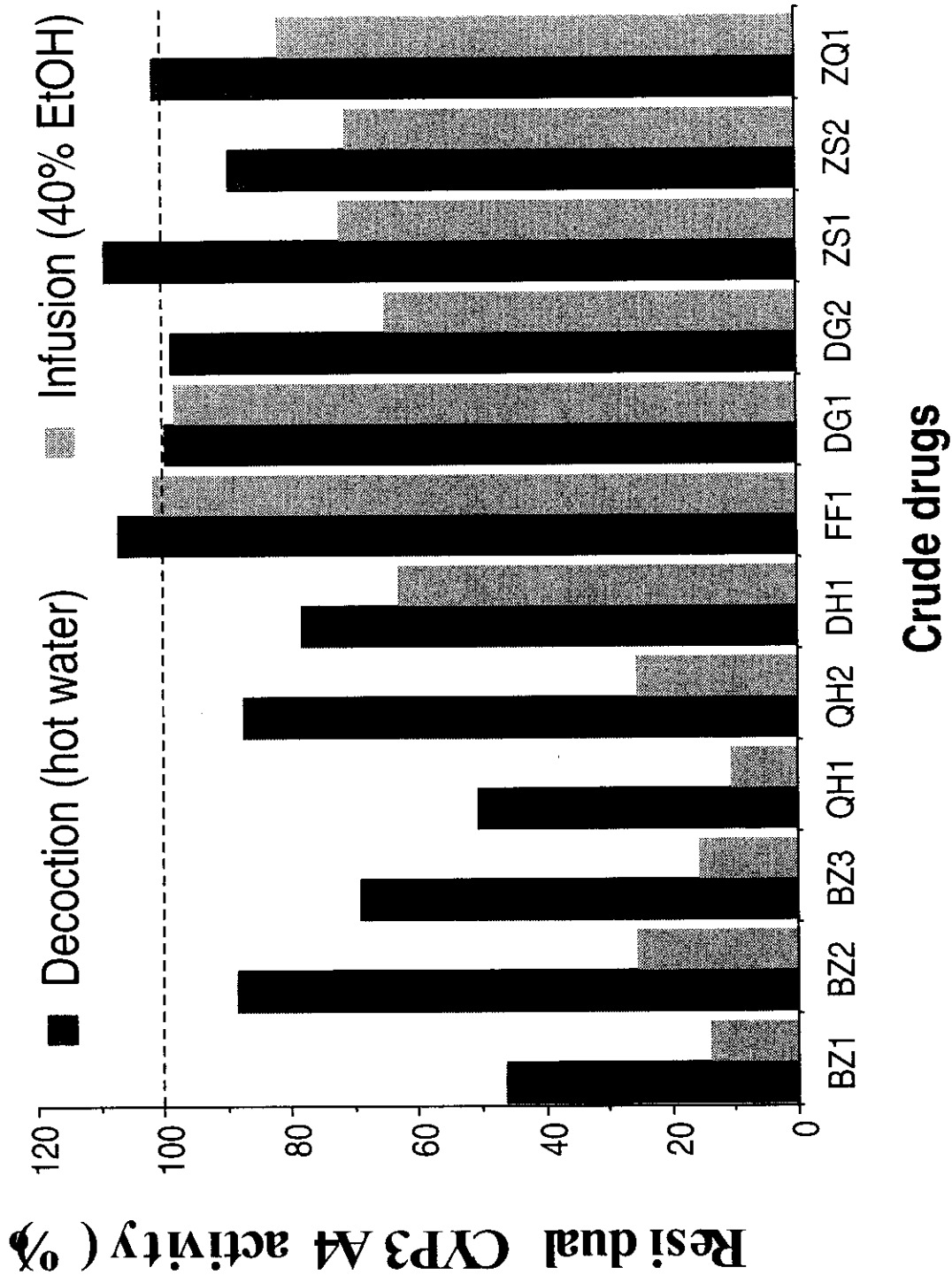


図5: 生薬のマイクロソームのCYP3A4 代謝活性の阻害



†
 図6：白芷 (BZ1) によるCYP3A4代謝の
 阻害とその主なHPLC ピーク

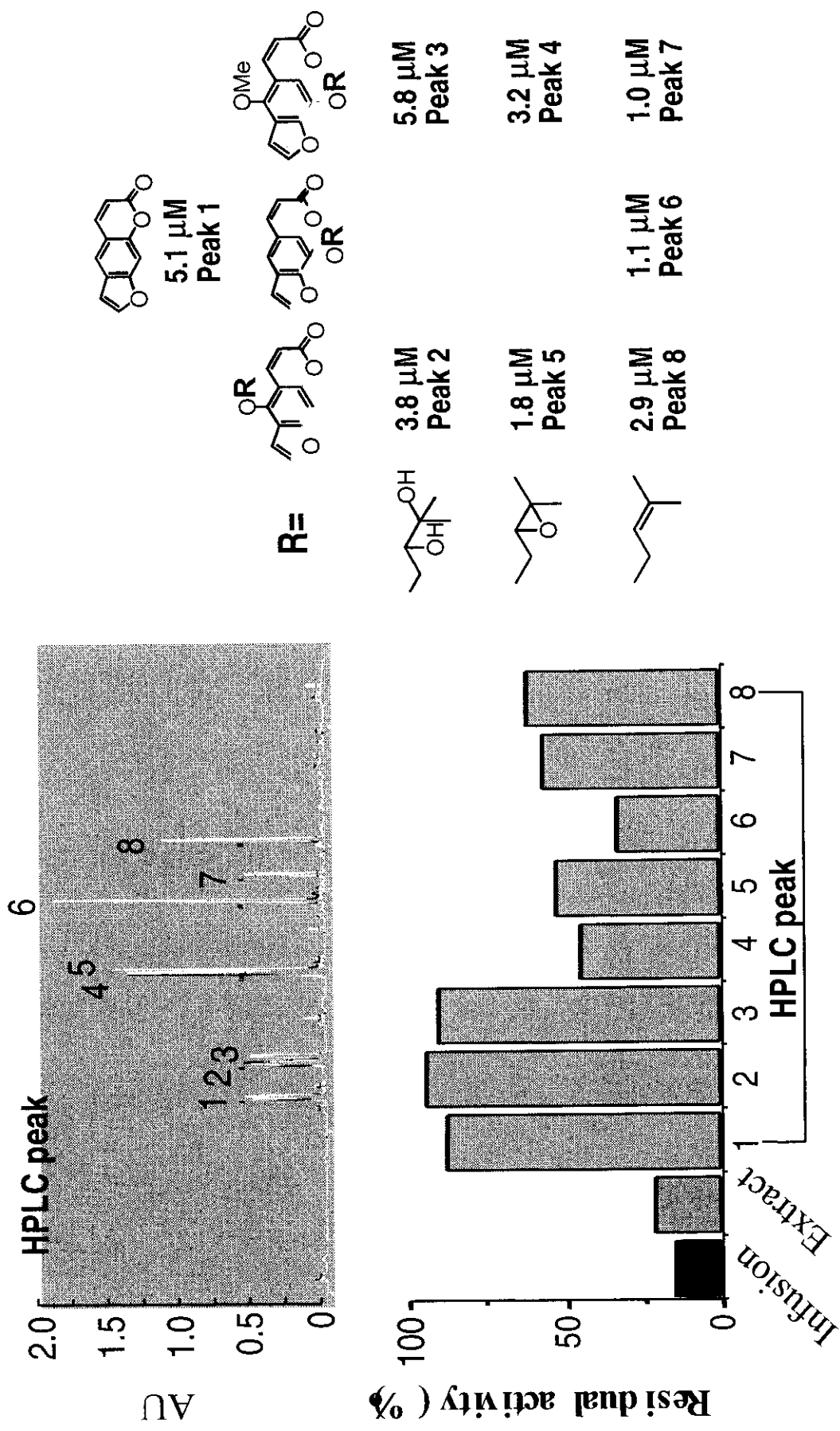


図7: 白芷 (BZ1) によるCYP3A4代謝の阻害

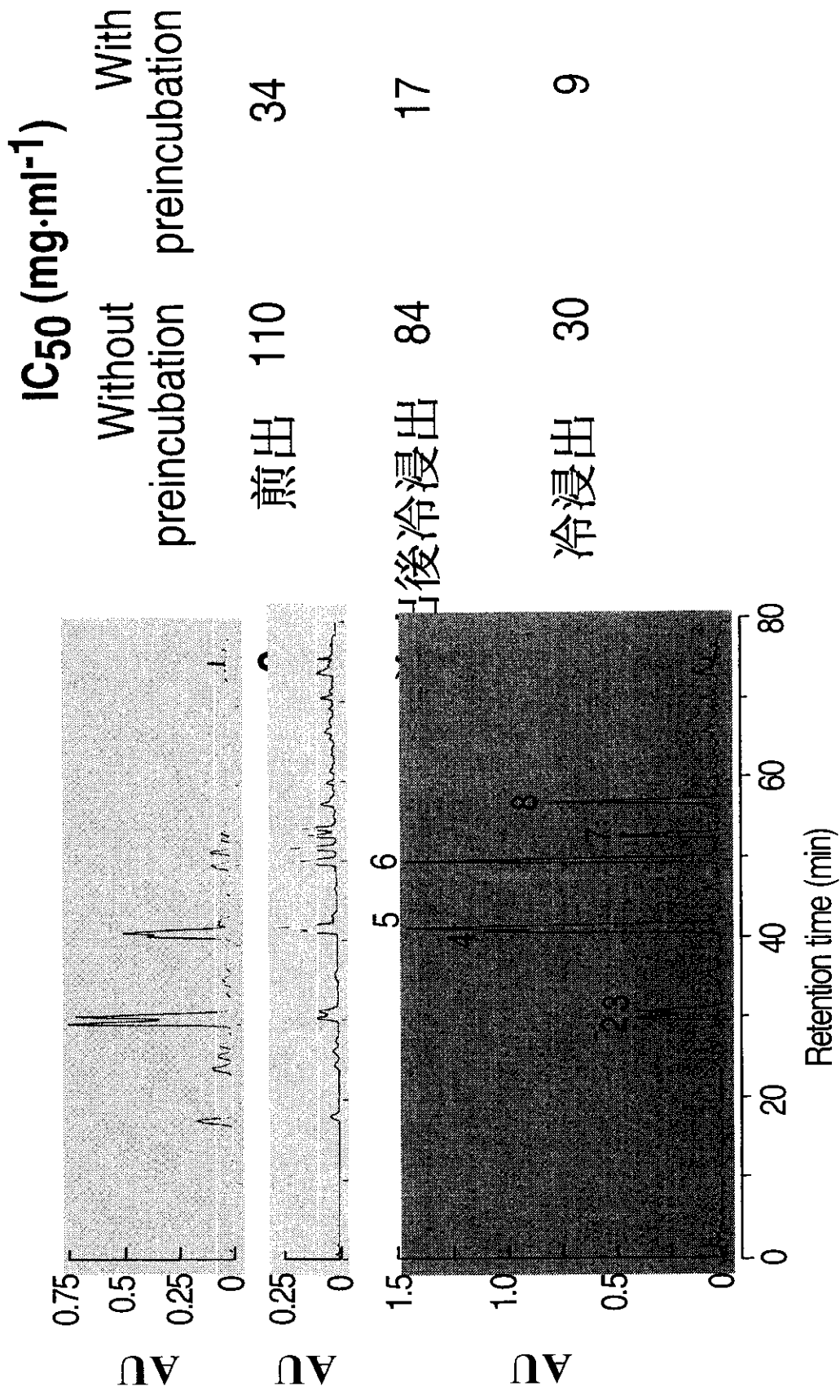


図8: ミダゾラム水酸化のエリスロマイシンのエイリスロマイシンによる阻害
(ヒト肝ミクロソーム)

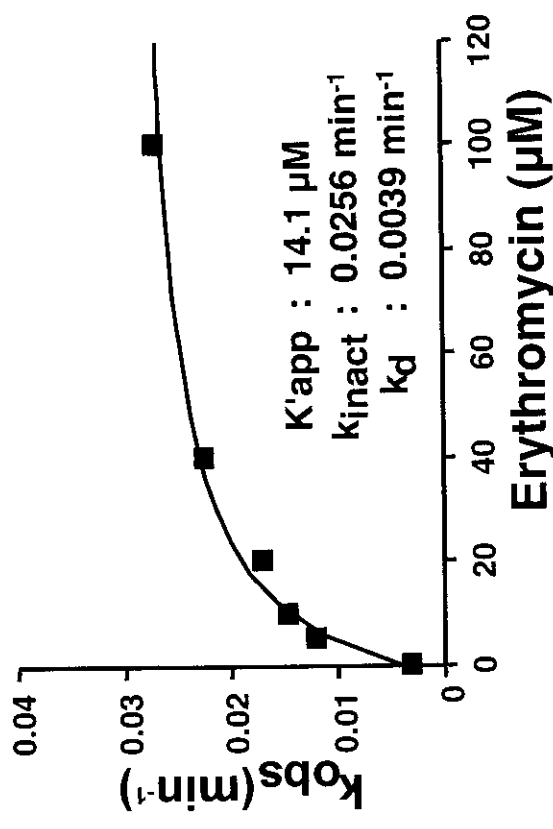
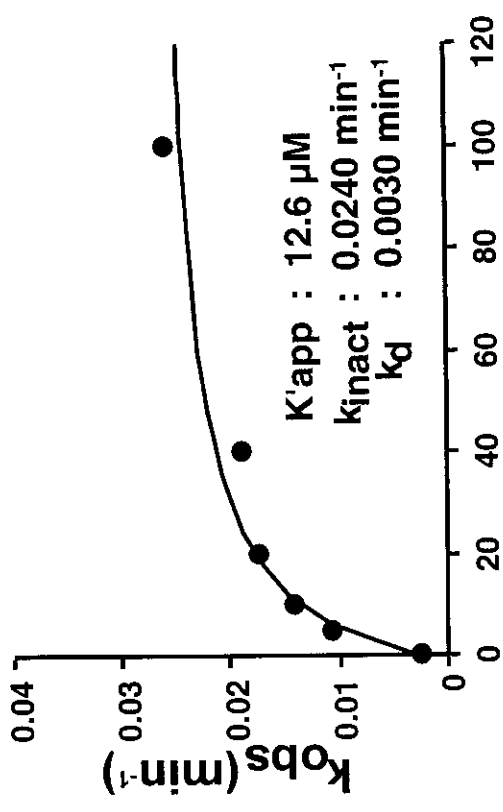
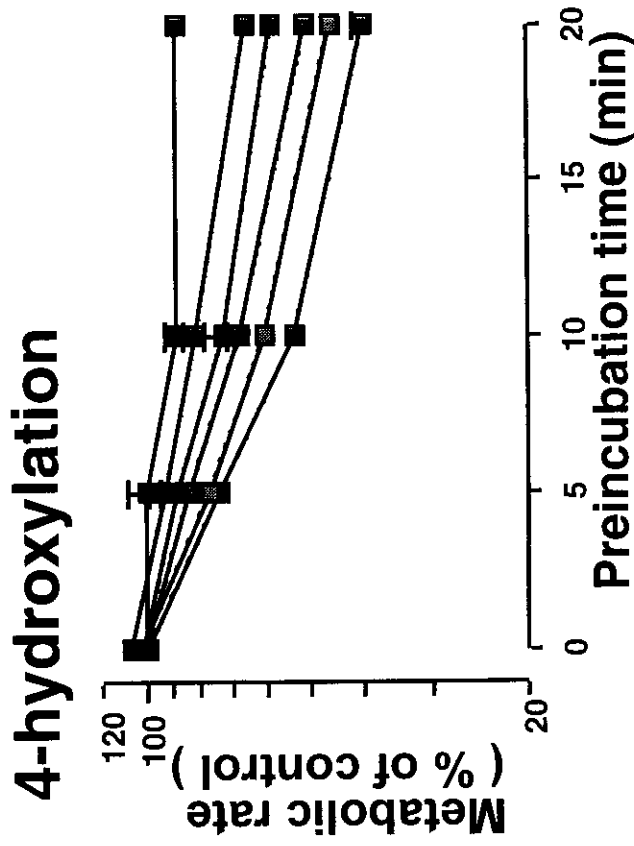
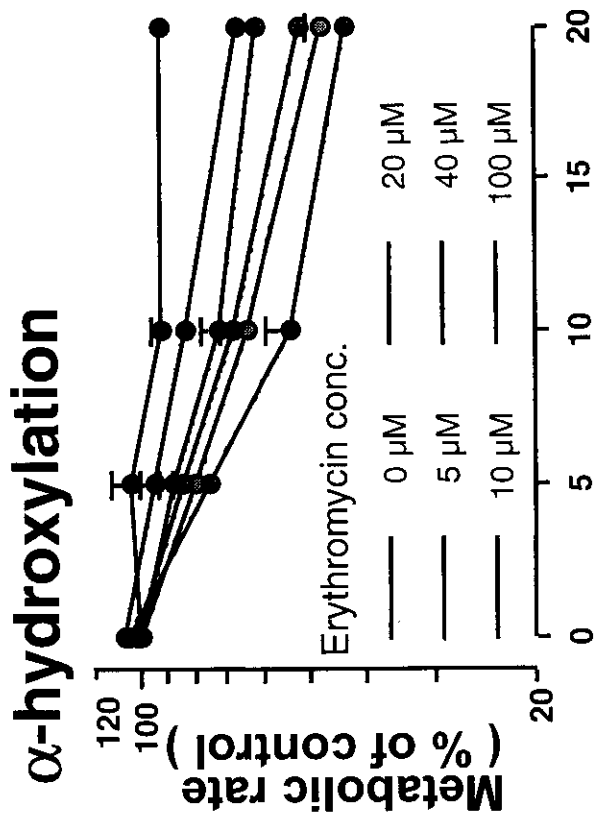
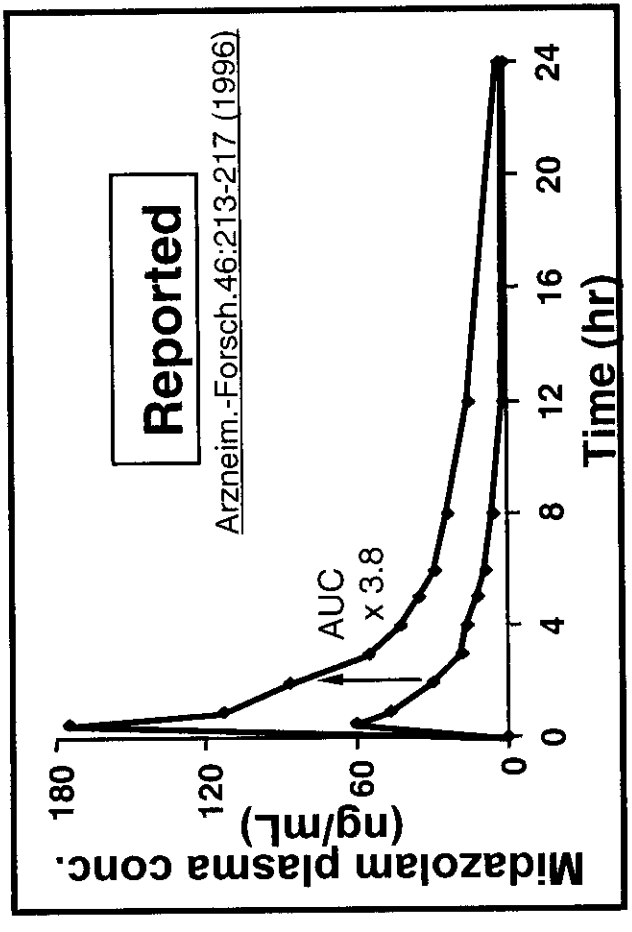
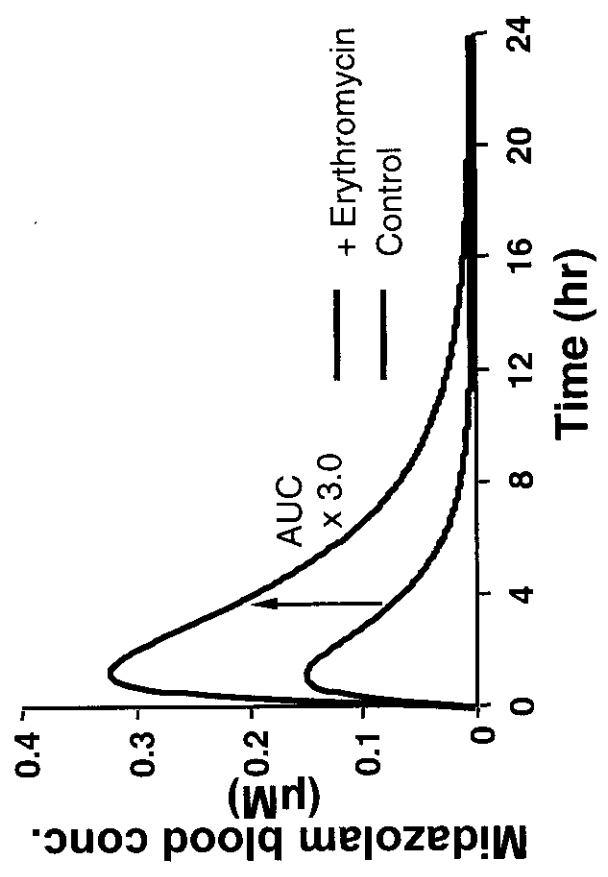
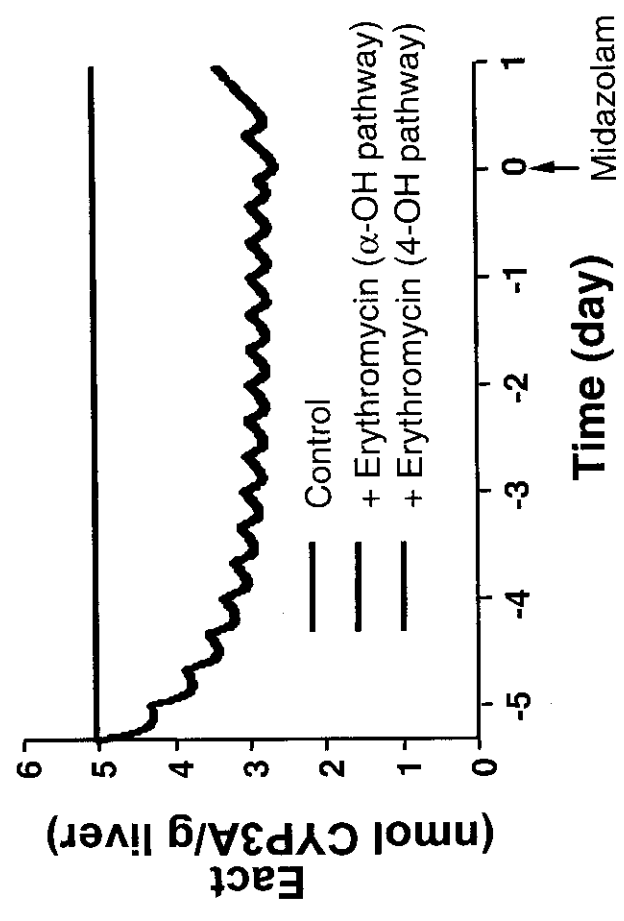
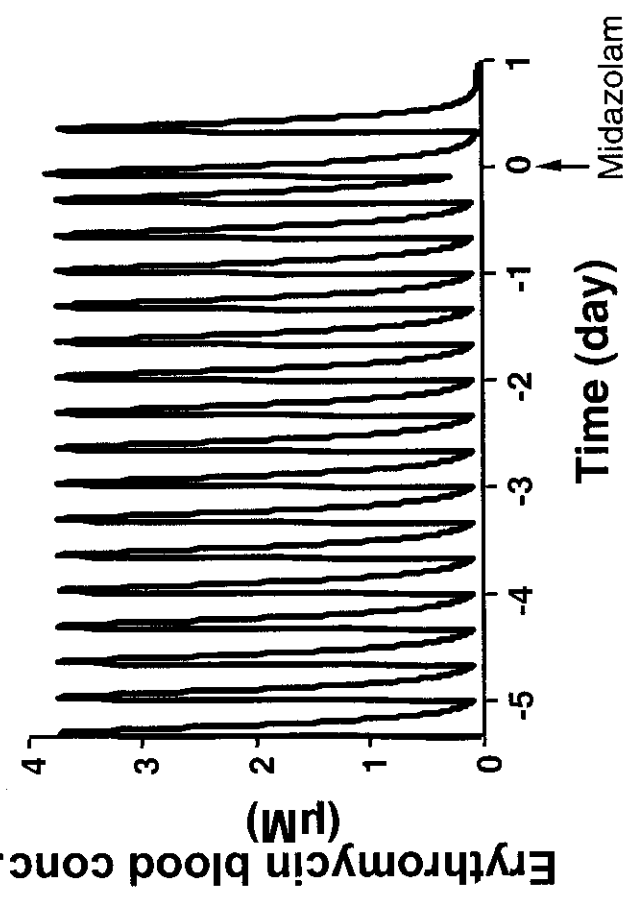


図9: エリスロマイシンによるミダゾラム代謝阻害のシミュレーション



厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

複数農薬の残留実態に関する調査研究

分担研究者 豊田正武 国立医薬品食品衛生研究所食品部長

研究要旨

食品衛生法では現在 214 農薬の残留基準値が定められているが、残留基準値設定に際しては複数農薬を同時使用した場合の影響はほとんど評価されていない。本研究課題の3年度はこれまでの2年間の調査結果を踏まえ、複数農薬の検出率の高かった個別の国産及び輸入農産物等について、代謝物も含め 242 種農薬の残留実態調査を実施した。その結果、未成熟えんどうから6～10 種農薬、大葉から4 種農薬、きゅうり、ケール、小松菜、ネクタリン及びおうとうから3 種農薬、ピーマンから5 種農薬、ぶどうから4～5 種農薬、日本なしから3～4 種農薬、りんごから3～9 種農薬、いちごから3～8 種農薬、レモン及びグレープフルーツから3～4 種農薬、オレンジから3～5 種農薬が同時に検出されることが明らかとなった。

協力研究者：永山敏廣 東京都立衛生研究所；秋山由美、吉岡直樹 兵庫県衛生研究所；橋端直樹、宮田昌弘 横浜検疫所輸入食品・検疫検査センター

ことである。

A. 研究目的

食品衛生法では現在214農薬の残留基準値が定められているが、残留基準値設定に際しては複数農薬を同時使用した場合の影響はほとんど評価されていない。しかし、現実には殺菌剤、殺虫剤、除草剤等が同時に使用される結果、複数農薬の残留が生じうる。そこで、本研究の目的は多数農薬の同時分析法を用いて主に市場で流通している農作物を分析することによって複合汚染の実態を把握し、食品中残留農薬の相互作用のリスク評価に資する

B. 研究方法

厚生省通知の迅速スクリーニング法または一斉分析法を用いて、平成10年から12年までの3年間にわたり農作物186試料中の複数農薬の残留実態を調査した。表1に調査対象農薬数の一覧を示した。26種有機塩素系農薬、19種ピレスロイド系農薬、65種有機リン系農薬及び117種含窒素系農薬等はECD、FPDまたはFTDを装着したガスクロマトグラフを用いて測定し、確認はGC/MSで行った。15種N-メチルカーバメート系農薬はポストカラム高速液体クロマトグラフで測定した。表2に調査対象農作物名を示した。

C. 研究結果

本研究課題の3年度はこれまでの2年間の調査結果を踏まえ、複数農薬の検出率の高かった個別の国産及び輸入農産物等 186 試料について、代謝物も含め 242 種農薬の残留実態調査を実施した。表3に農作物中で農薬を同時に2種以上検出した作物の例を示した。即ち未成熟えんどうから6~10種農薬、大葉から4種農薬、きゅうり、ケール、小松菜、ネクターリン及びおとうから3種農薬、ピーマンから5種農薬、ぶどうから4~5種農薬、日本なしから3~4種農薬、りんごから3~9種農薬、いちごから3~8種農薬、レモン及びグレープフルーツから3~4種農薬、オレンジから3~5種農薬が同時に検出されることが明らかとなった。

同時検出例として、中国産未成熟えんどうから有機リン系農薬のメタミドフォス、オメトエート、ジメトエート、クロルピリホス、有機塩素系農薬のジコホール、含窒素系農薬のトリアジメノール、クロルフェナピル、ピレスロイド系農薬のフェンプロバトリン、シベルメトリン、フェンバレレート等が検出されている。日本産りんごから有機塩素系農薬のジコホール、有機リン系農薬のクロルピリホス、フェニトロチオン、ピレスロイド系農薬のシフルトリン、含窒素系農薬のテブフェンピラド、イプロジオンその他が検出されている。また日本産いちごから有機塩素系農薬のエンドスルファン、含窒素系農薬のトリフルミゾール、プロシミドン、デブフェンピラド、クロルフェナピル等が検出されている。また、レモンからは有機リン系農薬のクロルピリホ

ス、含窒素系農薬のイマザリル、その他オルトフェニルフェノール(2-フェニルフェノール)が検出されている。グレープフルーツ及びオレンジからは同様に有機リン系農薬のクロルピリホス、含窒素系農薬のイマザリルとチアベンダゾール、その他オルトフェニルフェノールが検出されている。

D. 考察

食品別に複数農薬の検出傾向を調べると、中国産未成熟えんどうでは、有機リン系農薬のメタミドフォスとオメトエート、含窒素系農薬のトリアジメノール、ピレスロイド系農薬のシベルメトリンとフェンバレレートの同時検出が見られた。日本産大葉で含窒素系農薬のプロシミドン、ピレスロイド系農薬のフェンプロバトリン、その他プロモプロピレートが同時に検出されている。中国産ケールでは有機リン系農薬のクロルピリホスとジクロルボス、ピレスロイド系農薬のシベルメトリンが同時に検出され、一方タイ産ケールではピレスロイド系農薬のシベルメトリンと含窒素系農薬のクロルフェナピルが同時に検出され、国により使用農薬に特徴がある。日本産ぶどうでは、含窒素系農薬のイプロジオンまたはメバニピリム、ピレスロイド系農薬のベルメトリンまたはシフルトリンが同時に検出されている。日本なしでは、有機塩素系農薬のキャプタン、N-メチルカーバメート系農薬のメソミルまたはカルバリルが同時に検出されている。一方いちごでは、日本産、ニュージーランド産あるいは米国産を問わず、

2 種以上の農薬が使用されているが、使用農薬の種類には一定の傾向が認められず、各生産者が様々な農薬を使用していることが良く分かる。

E. 結論

食品衛生法では現在 214 農薬の残留基準値が定められているが、残留基準値設定に際しては複数農薬を同時使用した場合の影響はほとんど評価されていない。過去 2 年間は国産及び輸入農作物について調査したので、本年度は農薬使用頻度の高い個別の農作物 186 試料について 242 農薬の複数汚染実態を調査した。その結果、輸入農作物の未成熟えんどうから 6～10 種農薬、大葉から 4 種農薬、きゅうり、ケール、小松菜、ネクタリン及びおうとうから 3 種農薬、ピーマンから 5 種農薬、ぶどうから 4～5 種農薬、日本なしから 3～4 種農薬、りんごから 3～9 種農薬、いちごから 3～8 種農薬、レモン及びグレープフルーツから 3～4 種農薬、オレンジから 3～5 種農薬が同時に検出されることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

秋山由美、吉岡直樹、辻正彦：平成 10 年度に残留基準設定が諮問された農薬の多成分一斉スクリーニング分析法への適用、兵庫衛研報, 34, 145-149 (1999)

秋山由美、吉岡直樹、辻正彦：平成 11 年度に残留基準設定が諮問された農薬の多成分一斉分析法への適用、兵庫衛研報, 35, 123-126 (2000)

伊藤正子、永山敏廣、高野伊知郎、小林麻紀、田村康宏、木村奈穂子、北山恭子、高田智恵子、安田和男：国内産野菜・果実中の残留農薬実態調査 —平成 10 年度—、東京都衛研年報、50, 138-144 (1999)

高野伊知郎、永山敏廣、小林麻紀、伊藤正子、田村康宏、木村奈穂子、北山恭子、高田智恵子、安田和男：輸入農産物中の残留農薬実態調査（有機リン系農薬及び含窒素系農薬）—平成 10 年度—、東京都衛研年報、50, 145-150 (1999)

小林麻紀、永山敏廣、高野伊知郎、伊藤正子、田村康宏、木村奈穂子、北山恭子、高田千恵子、安田和男：輸入農産物中の残留農薬実態調査（有機塩素系農薬、N-メチルカーバイド系農薬及びその他）—平成 10 年度—、東京都衛研年報、50, 151-157 (1999)

2. 学会発表

秋山由美、吉岡直樹、辻正彦：多成分一斉分析法による農産物中の残留農薬実態調査（1995～1999 年度）、第 23 回残留農薬分析研究会、2000 年 9 月（神戸）

H. 知的財産権の出願・登録状況