

200401126A

厚生労働科学研究費補助金

食品の安全性高度化推進研究事業

農薬等の一律基準と加工食品基準及び急性暴露評価に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所食品部 米谷 民雄

平成17（2005）年4月

目 次

I. 総括研究報告書

- 農薬等の一律基準と加工食品基準及び急性暴露評価に関する研究 …………… 1
米谷 民雄

II. 分担研究報告書

1. 一律基準に係わる毒性データの解析に関する研究 …………… 9
白石 寛明
2. 一律基準に係わる分析上の課題に関する研究 …………… 29
佐々木 久美子
3. GC/MSによる加工食品中の残留農薬分析法の開発 …………… 51
根本 了
4. LC/MSによる加工食品中の残留農薬分析法の開発 …………… 67
伊藤 裕子
5. 残留農薬等の急性参照用量に関する調査研究 …………… 83
菅野 純
6. 食物摂取量調査から見た残留農薬等の暴露評価の精密化手法の検討 ……… 89
吉池 信男
7. 残留農薬等の短期暴露評価法の検討 …………… 99
山田 友紀子、小林秀誉

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告書

農薬等の一律基準と加工食品基準及び急性暴露評価に関する研究

主任研究者 米谷 民雄

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）

平成16年度総括研究報告書

農薬等の一律基準と加工食品基準及び急性暴露評価に関する研究

主任研究者 米谷民雄 国立医薬品食品衛生研究所 食品部長

研究要旨：農薬等のポジティブリスト制における一律基準の設定にあたっては、農薬等の毒性に関するエンドポイントや分析法における定量限界を考慮する必要がある。そこで、①信頼性のある毒性評価結果および農作物中の残留濃度調査結果を基に、対象化学物質のリスク評価を行った。また、②定量限界に関する情報を収集し、通常の試験検査では、農薬/食品の全てに一律 0.01 mg/kg の定量下限を達成することは困難であるという結論を得た。

今回のポジティブリスト制では、加工食品も対象であるため、加工程度が低くかつ流通量が多い食品について、分析法を開発することを企図し、③加工食品に暫定基準値が設定される予定の農薬について、GC/MS による一斉分析法を確立し、それを基に植物油の残留農薬分析法を開発し、また、④Dual CCC を用いた試料調製法と LC/MS/MS を組み合わせ、加工食品中の9種のカーバメート系農薬の分析法を開発した。

一方、残留農薬の暴露評価を行うにあたり、急性毒性リスクアセスメント手法の確立が課題となっている。そこで、⑤残留農薬等の急性参照用量（Acute RfD）に関連する情報を収集・整理し、⑥食品摂取量調査からみた暴露評価の手法の検討を行うため、国民健康・栄養調査（平成13～14年）の食物摂取量の基データを用いて、新たな基準値の算出を行い、⑦農薬としてエンドスルファンを、農作物としてキュウリとトマトを選び、農薬が残留するような使用法を用いて作物残留試験を実施し、残留の平均値、標準偏差、変動率を求めた。

分担研究者（番号は以下の研究内容と対応している）

- ①白石 寛明（（独）国立環境研究所）
- ②佐々木久美子（国立医薬品食品衛生研究所）
- ③根本 了（国立医薬品食品衛生研究所）
- ④伊藤 裕子（愛知県衛生研究所）

⑤菅野 純（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター）

- ⑥吉池 信男（（独）国立健康・栄養研究所）
- ⑦山田 友紀子（（独）食品総合研究所）、年度内交替後、小林 秀誉（（独）食品総合研究所）

研究協力者

①今泉圭隆（（独）国立環境研究所）、④岡尚男、後藤智美（愛知県衛生研究所）、⑤高木篤也（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター）

A. 研究目的

平成15年5月に改正食品衛生法が公布された。その目玉として、残留農薬・動物用医薬品等にポジティブリスト制が導入されることになった。このポジティブリスト制のもとでは、基準未設定の農薬等は、厚生労働大臣が定める一定基準を超えて食品に残留することが禁止される。その設定にあたっては、農薬等の毒性に関するエンドポイントや分析法における定量（検出）限界を考慮する必要がある。そこで、これらの情報を収集し、一律基準設定の際の資料とすることを目的とする。

また、近年の輸入食品では加工食品が増加する傾向にあるが、平成14年の中国産冷凍ほうれんそうの残留農薬問題のように、加工食品では原料である生鮮野菜の残留農薬基準と加工食品から検出される残留農薬濃度との関連が必ずしも明確でないため、基準の適用性が問題となっていた。しかし、今回のポジティブリスト制では、加工食品も対象であるため、加工程度が低くかつ流通量が多い食品について、分析法を開発することを企図した。

一方、残留農薬の暴露評価を行うにあたり、急性毒性リスクアセスメント手法を確立することが課題となっており、Codexに

おいても議論されている。手法の確立にあたっては、国際的に提案されている手法を参考にしつつ、急性参照用量（acute RfD）の設定、個別農作物のデータ収集、統計学的手法の検討などが必要である。そこで、それらについて情報を収集するとともに、特定の農作物については圃場での残留試験を実施した。

以上、一律基準の設定に資することにより、また、加工食品の分析法を確立することにより、厳格な輸入食品検査が実施可能となる。また、急性暴露評価法を確立し、残留基準の設定に反映させることにより、食品の安全をより確実に確保することができるようになる。

B. 研究方法

①対象化学物質である農薬等670品目に関して、約190に分類された食品ごとに設定された暫定基準をデータベース化し、各農薬等について厚生労働省、JMPR（Joint Meeting on Pesticide Residues）およびJECFA（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives）が評価した許容一日摂取量（ADI）に関するデータを収集した。また、対象化学物質に関して厚生労働省が実施した残留農薬実態調査の結果を、データベース化した。実態調査が行われた農薬の検出限界値として、厚生労働省が公表した値を収集した。残留基準における食品分類に従った。各食品の摂取量の全国平均値および地域ごとの平均値をまとめたデータは分担研究者6から提供された。それらの収集デ

ータ・データベースを用いて、理論最大一日摂取量（TMDI）および推定一日摂取量（EDI）を算出し、両者の相関関係や、それぞれの ADI に対する割合に関して整理・解析した。また、一律基準値が TMDI に及ぼす影響について解析した。

②約 220 種についての農薬標準溶液を GC/MS(SIM)で測定し、定量下限を求めた。さらに、作物試験溶液に約 130 種の農薬を 0.01 mg/kg 相当量添加し、GC/MS による測定の可否を求めた。暫定基準設定予定の 540 農薬について食品衛生登録検査機関（22 機関）の受託分析における定量下限を調査し、平均的な定量下限を求めた。また、公定試験法について通知された定量下限、諸外国における残留農薬モニタリングの報告限界及び検出下限について調査した。一律基準としては安全性の観点から 0.01 mg/kg が提案されているため、それに基づいて調査結果の解析を行った。

③加工食品に暫定基準値が設定される農薬のうち GC 測定が可能な約 60 農薬を選択し、一斉分析できる大量注入-GC/MS 測定法について検討した。それをもとに、植物油に対する残留農薬分析法を開発した。

④分析対象農薬として市販されているカーバメート系農薬の安定同位体標識化合物 3 種（メソミル-d3、フェノブカーブ-d3 及びカルバリル-d7）を内部標準にすることが可能な 9 種の農薬を選択した。次いで、LC/MS/MS 条件を最適化した。更に、試料前処理法として、Dual CCC 条件を検討した。Dual CCC では、分配係数を測定することに

より分離状態の推測が可能であるため、これを用いて最適な二相溶媒を選択し、各農薬の溶出位置を確認した。最後に添加回収実験により、本法の有用性を確認した。実試料として、食用油、穀物粉及び食パンに適用した。

⑤残留農薬等の急性参照用量（Acute RfD）に関連する情報を収集・整理するため、JMPR における Acute RfD 設定のためのガイダンス（2002）、ならびに同じく JMPR におけるコリンエステラーゼ阻害の解釈について情報を収集した。ガイダンスについては JMPR でさらに改訂作業が継続されており、今後も情報収集を行う必要があると思われる。また、コリンエステラーゼ阻害については測定法による誤差の問題が指摘されており、その解釈には注意する必要があると考えられた。

⑥平成 13 年より食品番号体系の全面切り替えがなされた国民健康・栄養調査の食物摂取量データをデータベース化して、急性暴露評価に必要な摂取量分布等の検討を行った。今年度の研究では、平成 13～14 年の調査についてデータベース化を行った。なお、データの使用に際しては、事前に厚生労働省の担当部局より、目的外使用の許可を得るとともに、個人情報の保護について最大限の倫理的な配慮を行った。

⑦使用基準に準じてエンドスルファンを用いるキュウリとトマトの作物残留試験を施設において行った。トマトの投与後収穫までの期間は 2 週間とされているが、定量基準値以上の残留を得るため、5 日間とした。

上記試験で採取した試料のうち、それぞれ 50 の個別検体について、アルファ、ベータエンドスルファンおよびエンドスルファン硫酸を分析した。アルファ、ベータエンドスルファンおよびエンドスルファン硫酸の総和を総エンドスルファン濃度として、50 検体各々について計算し、それらの平均と標準偏差から変動率を求めた。

C. 研究結果

①ポジティブリスト制の対象となる約 670 の農薬等を中心に ADI を収集し、評価団体ごとに整理した。農薬等の ADI として厚生労働省、JMPR および JECFA の公表値を収集対象とした。暴露評価として、食品分類ごとの摂取量と厚生労働省が公表している農薬等の残留基準値および一律基準の暫定値から対象物質の TMDI を求め、一律基準値の寄与度を評価した。算出した TMDI に関して、ADI に対する比を算出し、各農薬等の相対リスクを評価した。また、農産物中の残留農薬の実測値が得られた農薬に関しては、実測値から EDI を試算し、TMDI との比較や対 ADI 比による相対リスク評価を行い、農薬等のリスクを評価した。

②一律基準に対する分析上の問題点を明らかにする目的で、農薬を対象に分析機器に対する感度と試料由来妨害物質等が定量下限に与える影響について調査研究を行った。農薬標準溶液の GC/MS 測定における定量下限の実測、農薬添加試験溶液の GC/MS による実測、試験検査機関の受託分析における定量下限、公定試験法について通知された

定量下限、諸外国における残留農薬モニタリングの報告限界及び検出下限等について調査し、一律基準が 0.01 mg/kg に設定された場合を想定した解析を行った。その結果、達成可能な定量下限は農薬によって、また、分析装置/機関/試料によって異なることが明らかになった。

③加工食品に暫定基準値が設定される農薬の GC/MS 測定法について検討し、分析対象となる 76 農薬中 58 農薬（品目数として 59 品目中 46 品目）の一斉分析が可能な GC/MS 測定法を確立した。確立した測定法を用いて、加工食品で暫定基準値の設定品目数が最も多い植物油に対する残留農薬分析法について検討し、珪藻土カラムと C18 カラムの連結カラムで脱脂後、PSA カラムで精製し GC/MS 測定する簡便で迅速な方法を開発した。また、分析法開発にあたっては、大量注入を用いた GC/MS 測定法について検討し、一般のスプリットレス分析の数十倍量となる試験溶液 40 μ L が注入可能な方法を開発した。大量注入を行うことにより、PSA カラム精製後の溶出液を、濃縮せずにそのまま GC/MS 測定することが可能であった。

④双方向向流クロマトグラフィー（Dual CCC）を用いた試料精製法と液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計（LC/MS/MS）を組み合わせることにより、食用油、穀物粉及び食パン中の 9 種のカーバメート系農薬の迅速な分析法を開発できた。食用油として、ごま油、オリーブ油及びなたね油を、穀物粉として、小麦粉、ライ麦粉及び全粒小麦粉を、また、食パンとして、白食パン、

ライ麦食パン及び全粒食パンを対象に、それぞれ 0.1 mg/kg の濃度で添加したときの回収率は 52-122%、変動係数は 0.9-12.8% であった (n=5)。本法では、試料調製から分析結果を得るまでの所要時間は、食用油で約 15 分、穀物粉と食パンで約 25 分程度であった。

⑤残留農薬等の急性参照用量 (Acute RfD) に関連する情報を収集・整理するため、本年度は JMPR における Acute RfD 設定のためのガイダンス、ならびに、同じく JMPR におけるコリンエステラーゼ阻害の解釈に関する情報を収集し、急性参照用量設定の歴史的経緯、定義、設定法、コリンエステラーゼ阻害の解釈、測定法の諸問題について整理した。

⑥食品摂取量調査からみた暴露評価の手法の検討を行うために、平成 13 年より食品番号体系の全面切り替えがなされた国民健康・栄養調査 (平成 13~14 年) の食物摂取量の基データを用いて、新たな基準値の算出を行った。その際、可能な限り原材料に分解・展開 (1769 食品について、1 食品に対して最大 30 の食材料に分解) を行い、516 の食材料に展開した。また、分担研究者 1 の要望に応じて、198 食品群について、地域ブロック別に摂取量の算出を行った。

⑦食品中の残留農薬分析結果を参考にして、急性参照値があり、残留が予想される農薬としてエンドスルファンを、使用基準がある農作物のうち試験対象としてキュウリとトマトを選んだ。アルファ、ベータエンドスルファンおよびエンドスルファン硫酸の

定量限界、繰り返し分析の相対標準偏差、添加回収率は、キュウリとトマトで許容範囲内であった。キュウリ 50 検体を個別に分析した時の総エンドスルファン残留濃度は 0.32-1.4 mg/kg であり、平均値 0.76 mg/kg、標準偏差 0.28 mg/kg、変動率 2.8 であった。一方、トマト 50 検体を個別に分析した総エンドスルファン残留濃度は 0.12-1.3 mg/kg であり、平均値 0.49 mg/kg、標準偏差 0.28 mg/kg、変動率 1.8 であった。これらの変動率は JMPR が昨年使用を決定した変動率 3 以下であった。

D. 考察

①信頼性のある毒性評価結果および農作物中の残留濃度調査結果を基に、対象化学物質のリスク評価を行った。670 品目にも上る多数の対象物質に関して、毒性データを収集し評価することにより、詳細な調査の必要性が高い化学物質を選定することが可能となった。また、収集情報を整理することにより、未収集データの調査および評価についての方向性を示した。本研究成果をもとに、必要な調査研究の対象物質・調査内容などを的確に把握することが可能となり、効率的な研究資源の投入が期待できると考えられた。

②ポジティブリスト制では、残留基準が設定されていない農薬/食品については、一般的な残留基準より低い一律基準が適用されることが予想される。本研究によって、通常の試験検査では農薬/食品の全てに一律 0.01 mg/kg の定量下限を達成することは困

難であるという結論が得られたことは、一律基準を設定する際の参考資料となる。

③開発した植物油の残留農薬分析法は、簡便な操作で短時間に分析できることから、実際の行政検査の現場で活用されることが期待される。また、今回用いた珪藻土カラムを用いた脱脂方法は、GPC（ゲル浸透クロマトグラフィー）法などのような自動化は困難であるものの、特殊な装置は不要で、GPC法よりも溶媒使用量が少ないことから、他の高脂肪含有食品の脱脂操作への応用が期待される。

④Dual CCCを用いた試料調製法とLC/MS/MSを組み合わせた方法により、加工食品中の9種のカーバメート系農薬の分析法を開発した。この方法では、試料調製から分析結果を得るまでが非常に短時間であることから、多数の検体を処理することが求められる日常分析で活用できる方法と判断された。また、使用する溶媒系により他の多くの農薬分析への応用が可能であると推測できるため、今後この方法を活用することにより、更に実践的な分析法の確立が期待できる。

⑤残留農薬等の急性参照用量（Acute RfD）に関連する海外の情報を収集・整理することは、将来的に我が国における残留農薬の短期（急性）暴露影響のリスクアセスメント手法導入の際の検討資料となると期待される。また、コリンエステラーゼ阻害等の解釈、問題点の整理は、現在行われているリスクアセスメントにも寄与することが期待される。

⑥本研究により得られた成果は、食品中の

残留農薬等の急性及び慢性暴露影響を検討するための基礎データとなる。また、平成15年の国民栄養調査データの使用が許可され、平成13～15年の3年間の摂取量データについて原材料への分解データが得られれば、それは今後、農薬の暴露評価のための拠り所となり、食品安全行政に大きく貢献するものと考えられる。

⑦今回得られた変動率は、次年度行う果実の作物残留試験から得られる変動率とともに、短期（急性）摂取量推定に活用できるものである。さらに、次年度JMPRのレポートから作成する加工試験のデータベース（わが国で行われている加工についてのみ）と組み合わせることにより、より現実の暴露を反映した暴露量推定が可能になると考えられる。

E. 結論

①信頼性のある毒性評価結果および農作物中の残留濃度調査結果を基に、対象化学物質のリスク評価を行うことができた。

②通常の試験検査では、農薬/食品の全てに一律0.01 mg/kgの定量下限を達成することは困難であるという結論が得られた。

③加工食品に暫定基準値が設定される農薬について、GC/MSによる一斉分析法を確立し、それを基に植物油の残留農薬分析法を開発した。

④Dual CCCを用いた試料調製法とLC/MS/MSを組み合わせ、加工食品中の9種のカーバメート系農薬の分析法を開発した。

⑤残留農薬等の急性参照用量（Acute RfD）

に関連する情報を収集・整理した。

⑥食品摂取量調査からみた暴露評価の手法の検討を行うため、国民健康・栄養調査（平成13～14年）の食物摂取量の基データを用いて、新たな基準値の算出を行った。

⑦農薬としてエンドスルファンを、農作物としてキュウリとトマトを選んで、農薬が残留するような使用法を用いて作物残留試験を実施し、残留濃度の個体における変動率を算出した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

菅野 純：化学物質の毒性 化学と教育
52巻5号『化学物質とリスク評価』
2004年 302-305 (社)日本化学会

2. 学会発表

Jun Kanno, Screening/Testing Scheme for Endocrine Disrupting Chemicals, 19th Scientific Meeting of the Malaysian Society of Pharmacology and Physiology (MSPP), May17-18, 2004, Malaysia

Jun Kanno, Endocrine Disrupting

Chemicals Researches, Current Topics, 19th Scientific Meeting of the Malaysian Society of Pharmacology and Physiology (MSPP), May17-18, 2004, Malaysia

五十嵐勝秀、高橋芳樹、菅野 純、内分泌かく乱化学物質の胎児神経幹細胞に対する作用、第27回日本分子生物学会年会、2004年12月8日～12月11日、神戸

中津則之、相崎健一、小野 敦、五十嵐勝秀、児玉幸夫、菅野 純、マウス肝臓におけるダイオキシン類による遺伝子発現変動解析、第27回日本分子生物学会年会、2004年12月8日～12月11日、神戸

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, Noriyuki Nakatsu, Atsushi Ono, Yukio Kodama, "Percellome" method application to the analysis of hormonally active compounds and its possible contribution to the ecotoxicogenomics. 環境ホルモン学会 第7回研究発表会、2004年12月15日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

1. 一律基準に係わる毒性データの解析に関する研究

分担研究者 白石 寛明

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業）
分担研究報告書

一律基準に係わる毒性データの解析に関する研究

分担研究者 白石寛明 国立環境研究所・化学物質環境リスク研究センター長
研究協力者 今泉圭隆 国立環境研究所・化学物質環境リスク研究センター

研究要旨： ポジティブリスト制の対象となる約670の農薬等を中心に許容一日摂取量（ADI）を収集し、評価団体ごとに整理した。農薬等のADIの評価値を参照した評価団体は厚生労働省、JMPR (Joint Meeting on Pesticide Residues) および JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) である。対象物質の理論最大一日摂取量（TMDI）を、厚生労働省で公表されている農薬等の残留基準暫定値と一律基準の暫定値および食品種ごとの摂取量から算出した。ADIに対するTMDIの比を整理し、各農薬等の相対リスクを評価した。また、食品中の残留農薬の実測結果が得られた農薬に関しては、実測結果から推定一日摂取量（EDI）を試算し、対ADI比による相対リスク評価やTMDIとの比較を行い、農薬等のリスクを総合的に評価した。

A. 研究目的

食品の安全性を確保し、国際的な食品流通需要に対応するために、いわゆるポジティブリスト制の導入が検討され、平成15年5月に改正された改正食品衛生法にて、食品中に残留する農薬、動物用医薬品および飼料添加物（以下、農薬等）について、ポジティブリスト制を公布後3年以内に導入することとされた。それに伴い、基準未設定の農薬等が一律基準を超えて残留することが禁止される。平成16年度において、食品衛生法において残留基準が設定されていない農薬等について、科学的な評価に基づき残留基準が設定されている農薬等の基準を参考にして暫定的な基準の第2次案（以下、暫定基準）が設定され、公表および意見の募集が行われた。

残留基準は170以上に分類された食品・食品群ごとに設定される。暫定基準が設定されるのはその一部であり、一律基準が適用される農薬等は多岐に渡る。適正な一律基準の設定のためには、物性・毒性・使用形態などの性質が異なる多様な農薬等に関して総合的なリスク評価を行う必要性がある。ポジティブリストの対象となる農薬等

は670品目と膨大であり、毒性データや残留実態調査結果などが限られているため、詳細な曝露評価やリスク評価が困難な農薬等も多く存在する。このような現状において、限られた情報をもとに総合的なリスク評価を行う必要がある。

本研究では、ポジティブリストの対象物質を中心に信頼性の高い団体によって評価された許容一日摂取量（ADI）を収集・整理し、毒性値の分布状況を解析した。また、残留農薬の暫定基準から算出した理論最大一日摂取量（TMDI）および残留農薬実態調査結果から算出した推定一日摂取量（EDI）を用いてリスク評価を行い、両者の結果を解析することにより、包括的なリスク評価を行った。

B. 研究方法

1) 許容一日摂取量（ADI）の収集

ADIの収集では、厚生労働省（旧厚生省を含む）¹⁾ および JMPR²⁾ (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues)、JECFA³⁾ (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) の値を参照した。厚生労働省の値に関しては、平成9年度以降

のものは厚生労働省のWebページに掲載されている資料を参照し、それ以前のもは厚生労働省が設定したADIとして他の文献^{4,5,6)}に引用されている値を参照した。複数のADIが得られた場合には、評価団体・参照文献に関して設定した優先順位をもとに、ADIの代表値を決定した。優先順位は、「厚生労働省（旧厚生省を含む）」、「JMPRおよびJECFA」、「文献4,5,6」の順とした。なお、JMPRとJECFAにおいては、評価されている物質の重複が少なく、両者の順位を入れ替えてもADIの代表値に変更は生じないため、同一の順位と考えてよい。

いずれかの機関・資料において“ADIの設定不可”と評価された農薬等に関しても、他の機関においてADIが設定されている場合はその値を用いた。ポジティブリスト制の対象になっている農薬等に関して、一つの品目名に複数の農薬等が記載されている場合、複数の農薬等に関して得られたADIの最小値を採用した。対象の農薬等は、厚生労働省の公表資料にて、「農薬」、「動物薬（動物用医薬品）」、「飼料添加物」、「農薬・動物薬」、「動物薬・飼料添加物」に大別されている。収集ADIの累積確率分布を農薬等の用途別に比較し、用途と毒性の関係を評価した。

2) 食品別摂取量データの整備

曝露量を評価するためには、残留基準の食品分類ごとの摂取量が必要である。国立健康・栄養研究所の吉池先生のご協力の下、国民栄養調査（2000, 2001年、総数:23972名）の結果を基にした各食品分類の摂取量の国民平均値を用いた。各食品の摂取量は全て生の原材料の重量に換算して集計し、加工食品（複数の原材料から作られたもの）も出来る限り原材料の摂取量に換算した。茶葉に関してのみ乾燥茶葉に対して残留基準が設定されているため、生茶葉と乾燥茶葉の重量比5:1とし、試算に用いた。また、鶏卵に関しては、黄身、白身に関して残留基準が設定されているものがあり、その場合は、黄身:白身=3:7と仮定して試算した。

国民栄養調査の結果を12地域（北海道、東北、

関東Ⅰ、関東Ⅱ、北陸、東海、近畿Ⅰ、近畿Ⅱ、中国、四国、北九州、南九州）ごとに集計し、食品摂取量の相違がリスク評価の結果に及ぼす影響を解析した。食品摂取量の相違としては個人間の違いに注目する必要があるものの、現状では適切なデータが入手できないため、地域間での相違を解析に用いた。

3) 理論最大一日摂取量（TMDI）の算出

理論最大一日摂取量（TMDI）は、食品中の最大残留濃度の理論値として残留基準値を用いて算出した曝露量である。各食品の残留基準と摂取量の積の総和がTMDIであり、残留基準の対象食品が増えるほどTMDIの値は増加する。ポジティブリスト制の導入に伴い、新たな暫定基準および一律基準が適用されればTMDIは大幅に増加することとなる。

各農薬等に関して、残留農薬の暫定基準値および各食品の摂取量からTMDIを計算し、ヒト一人（体重50kg換算）当たりのADIに対する比（TMDI/ADI比）を算出した。TMDI/ADI比を対象物質間で比較することから相対的なリスクを評価した。現在検討されている残留基準において新たに設定される基準値は、基本的に国内・国外で適用されている残留基準を参考にしており、すべての設定値が統一された判断基準を経て決定した値ではない。残留基準の暫定値（第2次案）をその参照元に基づいて「現行基準」「国内基準」「暫定基準」の3種に分類し（図1）、「一律基準」とそれらの基準値が曝露評価・リスク評価に寄与する影響を詳細に解析した。農薬等はその主な用途により農薬、動物用医薬品（以下、動物薬）、農薬/動物薬に分類されるため、用途の違いによるTMDI/ADI比の比較も行った。

4) 推定一日摂取量（EDI）の試算

厚生労働省ではEDIとして日本型推定一日摂取量方式の曝露評価を採用している。日本型推定一日摂取量方式では、作物残留試験での残留レベル・可食部の残留レベル・調理加工による残留レベルへの影響等から推定される残留農薬量を算出している。本研究では、対象物質が多数に及び、

調理加工による影響や作物残留試験のデータが十分に揃っていないことを勘案し、過小評価にならない単純な推定方式を採用した。EDIの試算には、厚生労働省による農産物中の残留農薬検査（平成12年度）の結果および厚生労働省によって公表されている残留農薬測定における検出限界値を用いた。農産物中の残留農薬検査結果には、地方公共団体における行政検査結果、検疫所における行政検査結果、厚生労働省の依頼により地方衛生研究所等が実施した農産物中の残留農薬実態調査が含まれている。残留農薬の実測結果の概要は「食品中の残留農薬」⁷⁾に記載されている。農薬の検出限界の公表値が対象食品によって異なる場合には、計算の簡略化のために、複数設定されている検出限界の最小値を用いた。検出限界の公表値が高い食品に茶やホップが多く、茶・ホップの摂取量は全農産物に比べて十分少なく、試算結果に大きな影響を及ぼさないと考えたためである。

各食品の平均農薬残留濃として、不検出値の代替値と実測された検出値の算術平均を用いた。なお、不検出値の代替値として検出限界の半値を用いた。各食品の一日平均摂取量と平均残留濃度の積の総和から対象農薬の摂取量を試算した。農薬ごとに検査実施食品の品数が異なる場合、より多くの食品種の実測実績のある農薬ほど摂取量が多く試算されてしまう。農薬間で比較するために、検査対象食品群の合計摂取量と全農産物の合計摂取量との比から、全農産物摂取量分に補正した値をEDIとして用いた。畜産物や加工品由来の曝露量に関しては、適当な検査結果がないため試算には含めなかった。

C. 研究結果と考察

1) 許容一日摂取量 (ADI) の解析

収集したADIの累積確率分布図を図2に示す。ポジティブリストの対象となる670品目の農薬等に関して、ADIが収集できた349品目とポジティブリスト対象外でJMPRに掲載されていた126物質を比較したところ、ADIの累積確率分布に顕著

な違いは見られなかった。また、ADIの分布は対数正規分布で表現できることが示唆された。

収集ADIの累積確率分布を農薬等の用途別に比較した結果を図3に示す。「飼料添加物」、「動物薬・飼料添加物」に分別されている農薬等のADIは収集できなかった。用途ごとにADIの累積分布を比較すると、ADIが低い物質の多くは動物薬であることが示された。ただし、ADIが0.01 (mg/kg bw/day) 以上の範囲では用途の違いによる毒性の違いは見られなかった。ポジティブリスト対象の349品目の全データおよび用途別でのADIの各パーセンタイル値および最小値を表1にまとめた。

2) 理論最大一日摂取量 (TMDI) の解析

ポジティブリスト制の対象となる670品目の農薬等に関してTMDIを算出した。ADI収集物質とADI未収集物質での違いおよび一律基準の影響を解析するために、ADI収集物質・ADI未収集物質それぞれに関して、一律基準の導入によるTMDIの度数分布図の変化を図4に示した。なお、一律基準の暫定値として0.01ppmを用いた。ADI未収集物質群の方が一律基準導入の影響が大きいことが示唆された。暫定基準対象食品種が少なく、暫定基準値から算出したTMDIが低いことが原因として考えられる。ADI収集物質群と未収集物質群で用途の構成比を比較すると、「動物薬」の占める割合が、ADI収集群では11% (38/349) と低いのに対して、ADI未収集群では50% (162/321) と高い。「動物薬」は暫定基準設定対象食品の数が少ないため、ADI収集群と未収集群との「動物薬」の比率の違いが原因で傾向の異なる分布図が得られたと考えられる。本リスク評価では毒性が明らかな物質のみを対象とするため、総括的なリスク評価では毒性が明らかな物質と未知の物質での傾向の違いに留意する必要がある。

ADI収集物質に関して、a)一律基準を含めず暫定基準のみから算出したTMDI、b)一律基準として0.01ppmを用いた場合のTMDI、c)一律基準として0.1ppmを用いた場合のTMDIのそれぞれに関して、ADIとTMDI/ADI比の関係を解析した(図

5)。一律基準を含めない場合、ADI と TMDI/ADI 比との相関関係は低く、毒性と暫定基準との相関関係が低いことを示唆する結果となった。一律基準を含めた場合にADI と TMDI/ADI 比が反比例の関係に近づくことから、一律基準の影響で TMDI が一定値に近づくことが明らかになった。その傾向は一律基準値が高いほど顕著である。

各残留基準の暫定値が TMDI/ADI 比に及ぼす影響を、分類した基準値ごとにまとめた (表 2)。なお、厚生労働省の曝露評価において全曝露量の 80% が食品経由の曝露に割り当てられているため、TMDI/ADI 比の集計の際には 0.8 およびその倍数を境界値として選択した。

特に高い TMDI/ADI 比が得られた農薬等に関して、その TMDI/ADI 比および各基準の寄与度を図 6 にまとめた。さらに、図 6 に関して用途別に再整理した結果を図 7 に示す。一律基準の寄与が大きな農薬等は「動物薬」に集中していることが明らかになった。「動物薬」で特に TMDI/ADI 比が高い物質は、クレンプテロール(51)、デキサメタゾン(20)、トレンボロン(12)、酢酸メレンゲステロール(8.2)、カラゾロール(2.0)であった (括弧内は TMDI/ADI 比)。これらの 5 物質の ADI はそれぞれ 0.000004、0.000015、0.00002、0.00003、0.0001 (mg/kg bw/day) であり、ADI が特に低い物質である。

食品摂取量の相違がリスク評価に及ぼす影響を調べるために、地域ごとに集計した食品摂取量を用いて TMDI を算出し、摂食量の相違と TMDI の算出結果の関係として図 8 に示した。図 6 において、一律基準が主要な影響因子だと判明したクレンプテロールに関しては、食品摂取量の相違と TMDI の相違の間に相関関係があることが明白である。概ね食品摂取量が高いほど TMDI も高いという傾向が見られるが、シハロトリンのような例外もある。シハロトリンの場合、食品摂取量の相対値 (-5%~7%) に対して、TMDI の相対値 (-17%~30%) は約 4 倍大きい。特定の食品の摂取量の影響により TMDI の相対差が大きくなったと考えられる。対象物質や条件によっては、曝露評

価・リスク評価において、物質への感受性の個人差とともに曝露量の個人差も考慮・検討する必要性を示す結果である。

TMDI の相対差が最も大きいシハロトリンは、北陸、近畿 I、近畿 II、中国の 4 地域で特に高い値を示した。シハロトリンに関して、TMDI と食品摂取量の相関係数を各食品群に関して計算した結果、最も高い食品は「茶」($R^2=0.96$) であり、2 番目に高い「十脚目甲殻類」($R^2=0.75$) に比べ高い相関を示した。全 TMDI に占める「茶」経由分の割合は全国平均で 20% と高い値であった。シハロトリンの TMDI に及ぼす「茶」摂取量の影響が大きい要因としては、TMDI に及ぼす割合が高いことと、摂取量の地域差が顕著であったことが挙げられる。

3) 推定一日摂取量 (EDI) の解析

検出限界の公表値が得られ、EDI を算出できた農薬 105 種について、ADI と EDI/ADI 比の関係を図 9 に示した。ADI と EDI/ADI 比は反比例の関係にあること、つまり ADI の分散性と比較して EDI の分散性が低いことが示唆された。不検出データの代替値として検出限界の半値を用いた本手法および対象農薬間で検出限界値の違いが少ない状況を反映した結果といえる。また、検出限界値が 0.01ppm、0.05ppm など離散的に集中する影響で、ADI と EDI/ADI 比の分布図に粗密の縞を表れる傾向が示された。

特に高い EDI/ADI 比が得られた農薬について、その EDI/ADI 比および検出分・不検出分の寄与度を図 10 に示す。曝露推定値は不検出分の寄与が大きく、過大評価であると考えられる。そのような状況において、EDI/ADI 比はほぼ 0.4 以下であった。より詳細に曝露量を把握するためには、検出感度の向上が必要である。

EDI を算出した農薬に関して、TMDI/ADI 比と EDI/ADI 比の関係を図 11 にまとめた。なお、TMDI は全食品 (平均一日摂取量: 1195g/day/person) 換算で算出した結果であり、EDI は全農産物 (平均一日摂取量: 804g/day/person) 換算で算出した結果である。全体的に EDI/ADI 比は TMDI/ADI 比の

10～100分の1程度の値であった。ともにADIに対する比であることから、EDIとTMDIの比も1:10～1:100程度である。ただし、TMDI、EDIともに残留量・曝露量の実態を反映しているとは限らず、より詳細な曝露量評価が求められる。多数の対象物質に対応する場合、現存データから算出したTMDIやEDIを用いて対象物質を選別し、よりリスクが高いと評価された対象物質に関しては、個別に検出手法の改善や基準値の見直しなど対象物質の実態に即した対応・対策が必要である。

D. 結論

ポジティブリスト対象物質670品目中349品目の許容一日摂取量(ADI)を収集した。対象物質の用途間でADIを比較し、よりADIが低い物質が動物用医薬品に多く含まれる傾向を明らかにした。また、国民栄養調査の結果から算出した各食品の平均摂取量および対象物質の残留基準を用いて理論最大一日摂取量(TMDI)を算出し、ADIに対する比から各農薬等のリスクを評価した。対象物質の用途間でリスク評価の傾向が異なり、一律基準の影響を最も受けるのは動物用医薬品であることを明らかにした。この傾向は、残留基準の対象となる食品種が限られており一律基準の寄与が大きかつADIが低いという動物用医薬品の特徴が原因である。一律基準値の妥当性を検証する場合、特にADIが低い動物用医薬品に注目する必要がある。また、ADI未収集物質中の動物用医薬品の割合(50%)は、ADI収集物質中での割合(11%)に比べ非常に高いため、ADI未収集物質に関する調査やADIの評価などの対応が必要である。

厚生労働省による農産物中の残留農薬検査結果を基に曝露量およびリスクを評価した。推定一日摂取量(EDI)には不検出データ分の代替値の寄与度が大きく、過大評価であるにもかかわらず、推定摂取量は十分低いことを明らかにした。EDI/ADI比が高い農薬に関しては、検出感度がより高い手法で残留実態を調査することにより詳細な評価が可能である。

食料需要に対応して安全で安定した食料を供給するためある程度の農薬使用が必要とされている現状において、農薬の使用を前提とした食品に対する残留基準値と使用を前提としていない食品に適用する基準値が存在している。日本とは異なる農薬の使用歴を持つ海外の食料品も多く輸入されており、そういった状況における安全管理に対応するためには、画一的なTMDI方式では限界があるため実測値を用いるEDI方式を採用する必要があるが、検出限界の問題もあるため対応を十分に検討する必要がある。

一律基準値の影響に着目すると、TMDIへの一律基準値の寄与率は対象物質によって異なることが明らかであり、適切な基準値を設定するためには、ある程度の個別対応が必要である。一律基準の影響でTMDI/ADI比が1を超える農薬等は、クレンブテロール(51)、デキサメタゾン(20)、トレンボロン(12)、酢酸メレンゲステロール(8.2)、カラゾロール(2.0)の5物質であり(括弧内はTMDI/ADI比)、これらの物質に関しては、より厳しい基準値の導入やポジティブリスト対象からの除外などの個別対応を検討する必要がある。

参考文献

- 1) 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/index.html>、旧厚生省 <http://www1.mhlw.go.jp/shingi/seikatu.html>
- 2) JMPR <http://www.inchem.org/pages/jmpr.html>
- 3) JECFA <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
- 4) 厚生労働省、食品中の残留農薬の一日摂取量調査結果(平成14年度)
- 5) 第6回厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会 配布資料3-7 検討対象農薬一覧
- 6) 食品・食品添加物等規格基準(抄)、食品衛生学雑誌、Vol.45、No.1(2004)
- 7) 食品衛生研究会、平成13年度版 食品中の残留農薬、日本食品衛生協会

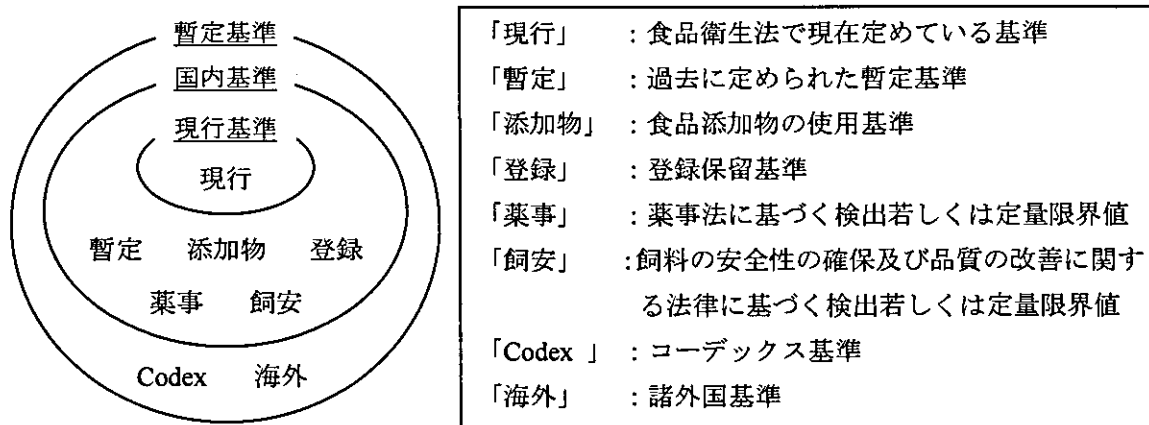


図1 残留基準暫定値の参照元の分類

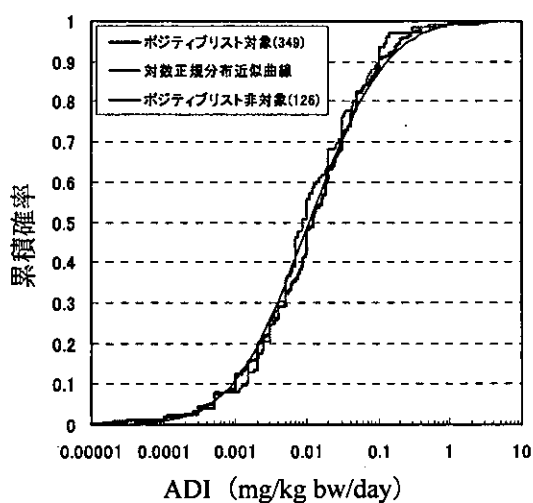


図2 収集 ADI の累積確率分布
(凡例の括弧内はデータ数)

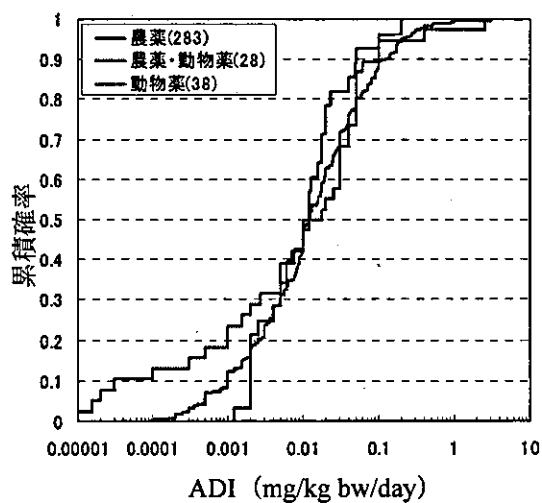


図3 ADI 累積確率分布の用途別比較
(凡例の括弧内はデータ数)

表1 ポジティブリスト対象物質の全物質および用途別での ADI の各パーセンタイル値および最小値 (mg/kg bw/day)

	ポジティブリスト 対象の全物質	農業	農業・動物薬	動物薬
50%ile (中央値)	0.012	0.012	0.011	0.015
25%ile	0.004	0.0036	0.0033	0.0015
5%ile	0.00033	0.0005	0.002	0.000015
1%ile	0.00003	0.00016	0.0012	0.000004
最小値	0.000004	0.0001	0.0012	0.000004

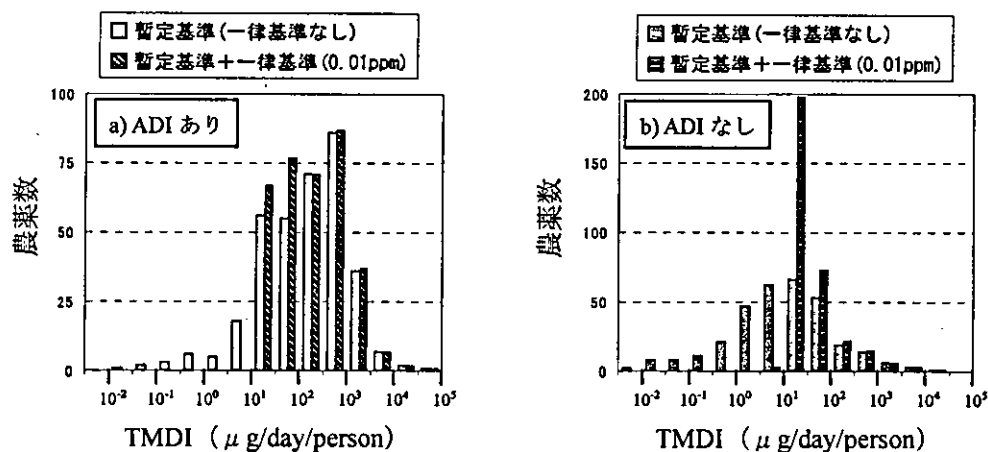


図4 一律基準導入によるTMDI度数分布の変化. a) ADI収集物質群 b) ADI未収集物質群.

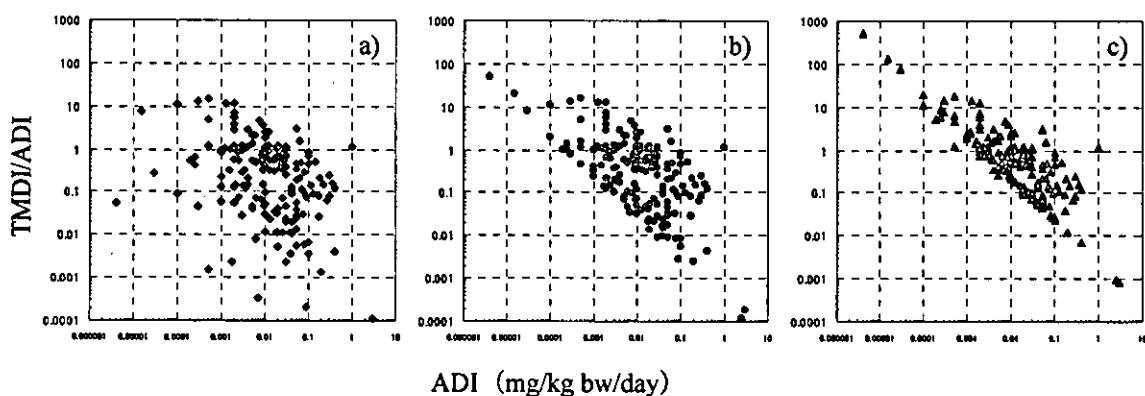


図5 ADIとTMDI/ADI比の関係に及ぼす一律基準の影響. a) 暫定基準のみ b) 暫定基準+一律基準(0.01ppm) c) 暫定基準+一律基準(0.1ppm).

表2 TMDI/ADI比の分布に及ぼす残留基準値の影響

適用基準	TMDI/ADI比の範囲					最大TMDI/ADI比の 農薬名および値
	<0.8	>0.8	>1.6	>8	>16	
現行基準	175*	24	7	0	0	クロルフェンビンホス(3.8)
国内基準	261*	48	12	1	0	ジコホール(9.3)
暫定基準	257	92	36	7	1	デメトン-S-メチル(21)
暫定基準+ 一律基準(0.01)	245	104	45	11	3	クレンプテロール(51)
暫定基準+ 一律基準(0.05)	226	123	59	12	6	クレンプテロール(255)
暫定基準+ 一律基準(0.1)	217	132	73	13	7	クレンプテロール(509)

* 「現行基準」「国内基準」に分類される基準値がない農薬等は含まない

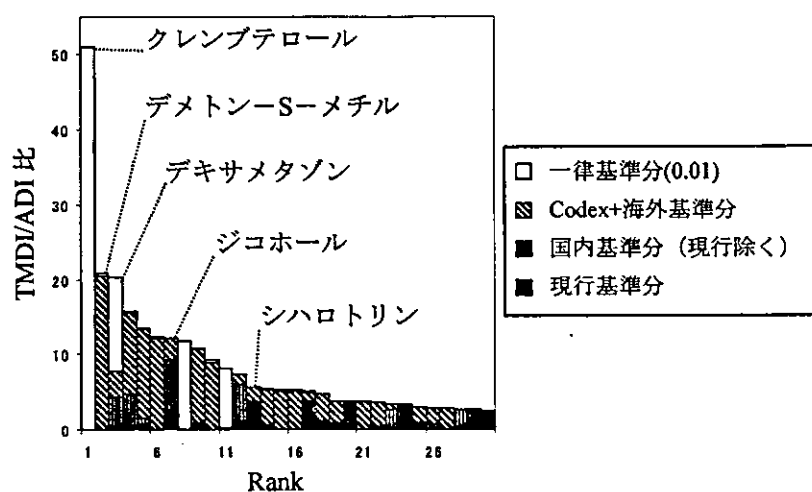


図6 TMDI/ADI比に対する各基準値の寄与度(上位30物質). 一律基準: 0.01ppm.

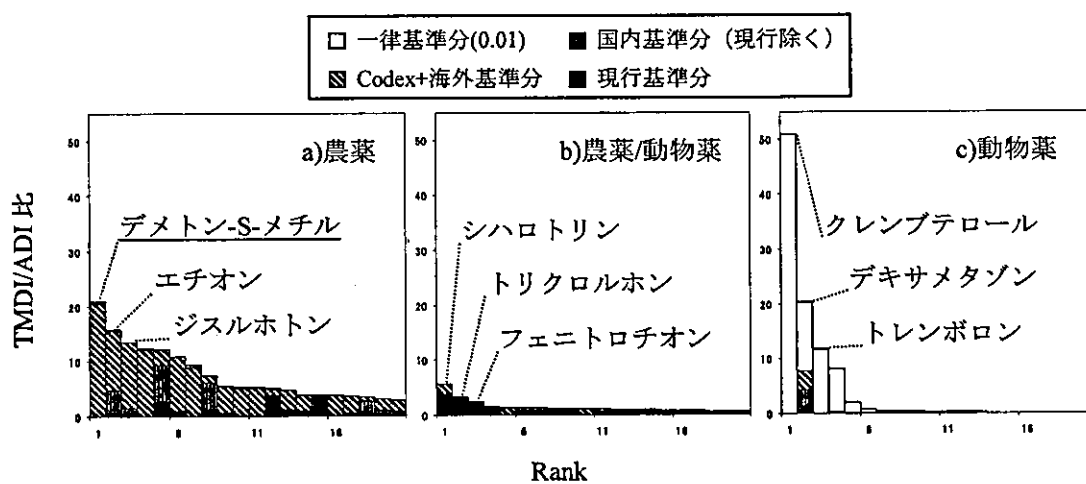


図7 TMDI/ADI比に対する各基準値の寄与度の用途別比較(上位20物質). 一律基準: 0.01ppm.

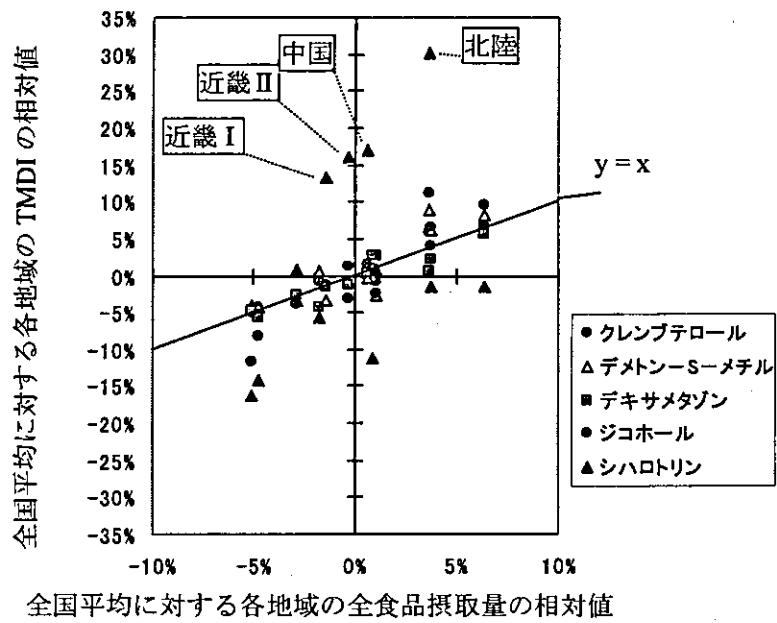


図8 全国平均に対する各地域の摂食量の相対値とTMDIの相対値の相関関係。