

Fenthion	JMPR	1997	0.01	100	1	ラット単回投与 脳 ChE 活性阻害
	USEPA	1999	0.0007	100	0.07	サル 1 週間投与 血漿 ChE 活性の阻害
	Australia	2000	0.007	10	0.07	ヒトの 28 日間試験 ChE に影響無し
Phosmet	JMPR	2003	0.2	10	2	ヒト RBC ChE 活性阻害
	EU	2006	0.045	100	4.5	ラット急性神経毒性試験 RBC、脳 ChE 活性の阻害
	USEPA	2000	0.045	100	4.5	ラット急性神経毒性試験 血漿、RBC、脳 ChE 活性の阻害
Methamidophos	JMPR	2002	0.01	25	0.3	ラット急性神経毒性試験 RBC、脳 ChE 阻害
	EU	不明	0.003	不明	不明	不明
	USEPA	2000	0.001	300 (FQPA*x3)	0.3	ラット急性神経毒性試験 血漿、RBC、脳 ChE 活性の阻害
	Australia	2004	0.003	100	0.3	ラット急性神経毒性試験 血漿、RBC、脳 ChE 活性の阻害

Malathion	JMPR	2003	2	10	20	ヒト RBC ChE 活性阻害
	EU	2006	0.3	100	30	動物
			1.5	10	15	ヒト
	USEPA	2000	0.5	100	50	ウサギ発生毒性試験、母動物への毒性

\*FQPA : 食品品質保護法(Food quality protection act)の安全係数 (×1, 3 または 10)

## Ⅱ. 分担研究報告書

4. 食物摂取量調査から見た残留農薬等の暴露評価の  
精密化手法の検討及び残留農薬等の短期暴露評価法の検討

分担研究者 吉池 信男

## 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 及び残留農薬等の短期暴露評価法の検討

分担研究者 吉池 信男 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹  
研究協力者 山田 友紀子 農林水産省消費・安全局消費・安全政策課課長

### 研究要旨

2006年10月に公表された最新の国民健康・栄養調査データ(1次DB)を加えて、2001～04年分合わせて43,839日・人(約236万フードアイテム)のデータセットを整えた。短期暴露評価の目的に最も適うように、加工食品等を農薬が使用される個々の農作物に分解するとともに、コモディティーの大きさ、バルク等に応じて分類整理した(食品(群)として125グループに分類)。

農薬については、2006年度にJMPRで評価された物質のうちから、EndosulfanとFenamiphosを選び、各農作物の残留濃度データを抽出した。これらのデータベースに基づき、モンテカルロ法によるリスクシミュレーションツール@*RISK*を使用して、シミュレーションを試行し、わが国においてもこのような手法が適用できることを確認した。しかし、ブロッコリ中のEndosulfanとトマト中のFenamiphosは予想に近い結果となったが、ピーマン中のFenamiphosは予想から大きく外れた結果となった。ユニット重量と97.5パーセンタイル消費量が大きく違うため、一点推定法との差が大きくなった可能性がある。これらのことを含めて、今後の課題を考察した。

### A. 研究目的

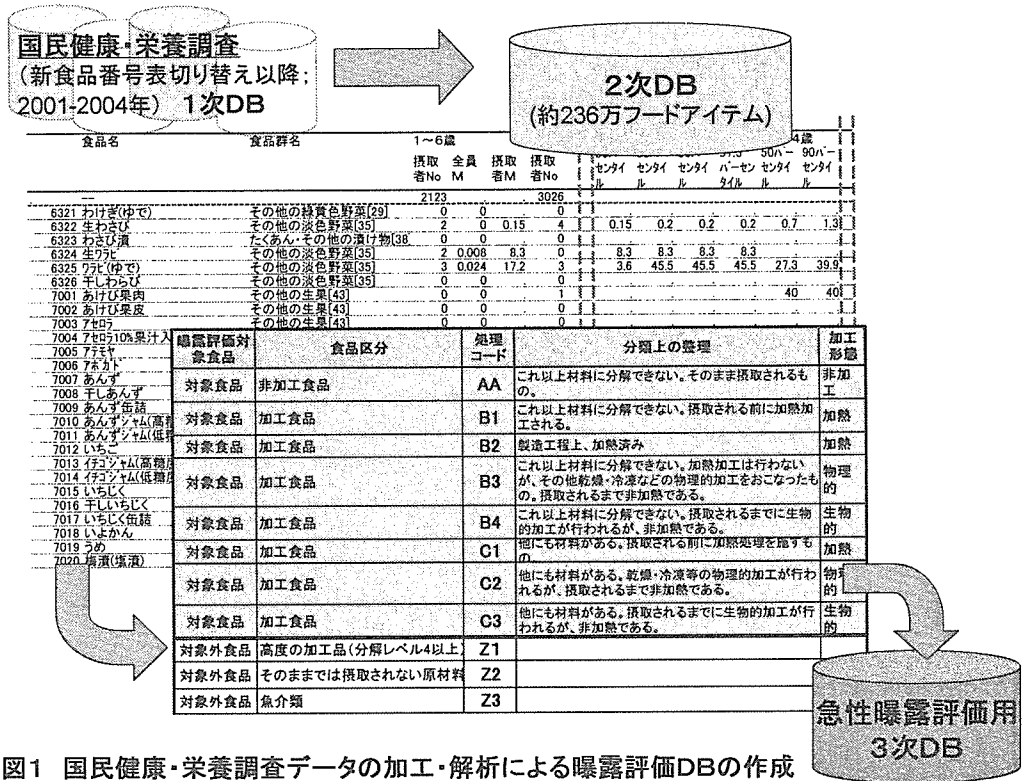
食品添加物及び汚染物質等の暴露に関するリスクアナリシスは、ますます重要性を増している。特に、暴露評価をより科学的に、またより実態に即した形で行うためには、個々の食品に対する摂取量データが必須である。厚生労働省の国民健康・栄養調査における食品摂取量データ等を用いて、これまでも残留農薬等の暴露量評価は行われてきた。しかし、食品群として大きく括った摂取重量の平均値を主に用いていたために、多食者における摂取実態を考慮することが出来ずに、急性暴露影響等の検討はほとんどされていない。

特に、近年、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)や欧州連合、アメリカなどで残留農薬のリスク評価の際、慢性毒性だけではなく、1日の摂取による健康影響も評価し、

健康への悪影響がある場合には急性参照量を設定している。さらに、短期摂取量を推定し、健康リスクを判定している。Codex委員会においては、短期摂取推定量が急性参照量を超える場合、基準値の採択はしないという決定がなされている。

短期暴露評価のためのプロバビリティーアプローチを行うためには、出現頻度の低い食品も含め多食者における摂取量の情報が必要となるため、出来るだけ多くの日数分の摂取量データを用いる必要がある。そこで、本研究では、国民健康・栄養調査データから利用可能な情報を出来るだけ活用しデータベースを作成した。他方、残留農薬濃度については、JMPRでARfDが設定されている農薬を選び、当該農薬をGAPの最大条件の下で施用した場合の残留濃度のデータを抽出し、モンテカルロ

法によるリスクシミュレーションツール@ RISK を使用して、シミュレーションを試行し、わが国においてもこのような手法が適用できることを確認することとした。



## B. 研究方法

1) 国民健康・栄養調査データの加工・解析による曝露評価データベースの作成

食品の摂取量情報

報に関しては、最新の国民健康・栄養調査データ(1次DB)を加え、4年分を合わせたデータセット(2次DB)を整え(約236万フードアイテム)、加工食品等を農薬が使用される個々の農作物に分解し、分類整理する作業も合わせ実施した(3次DB)。

食品分類については、曝露評価の目的、アプローチの方法に応じ、しかも曝露評価を主目的として行われた調査ではない(すなわち「栄養調査」として行われた)データを2次的に活用するという観点から、その都度最良の分類方法を考える必要がある。今回は、摂取パターン(コモ

図1 国民健康・栄養調査データの加工・解析による曝露評価DBの作成

表1 短期曝露量推定のための食品分類(国民健康・栄養調査データを基にして各群の摂取量を算出)

1 米	41 だいこん	81 すいか
2 とうもろこし	42 たかな	82 すもも
3 小麦	43 たけのこ	83 ブルーベリー
4 さつまいも	44 玉ねぎ	84 なし+洋ナシ
5 さといも	45 チンゲンサイ	85 *その他の核果類
6 じゃがいも	46 とうがらし	86 パインアップル
7 *その他の豆類	47 とうがん	87 バナナ
8 いんげん	48 トマト	88 パパイア
9 ささげ	49 白菜	89 びわ
10 そらまめ	50 なす	90 ぶどう
11 大豆	51 菜花	91 ブルーベリー
12アーモンド	52 にがうり	92 ぼんかん
13 栗	53 にら	93 マンゴー
14 *その他のナッツ	54 人参	94 メロン
15 その他のねぎ系統作物	55 にんにく	95 もも
16 アスパラガス	56 瓜	96 ゆず
17 枝豆	57 ピーマン	97 ライチ
18 *その他の葉菜	58 ブロッコリー	98 りんご
19 さやえんどう	59 ほうれんそう	99 レモン
20 グリンピース	60 *その他の茎野菜	100 きくらげ
21 *その他のアブラナ科葉菜	61 もやし	101 しいたけ
22 おくら	62 落花生	102 しめじ
23 かぶ	63 らっきょう	103 たもぎたけ
24 かぼちゃ	64 ねぎ	104 なめこ
25 *その他の果菜類	65 レタス	105 エリンギ
26 カリフラワー	66 れんこん	106 ひらたけ
27 *その他の根菜・地下茎野菜	67 わけぎ	107 まいたけ
28 キャベツ	68 アボガド	108 マッシュルーム
29 きゅうり	69 いちご	109 すだち
30 クワイ	70 いちじく	110 人参ジュース
31 *その他のアブラナ科野菜*葉菜を除く	71 うめ	111 みかん果汁
32 ごぼう	72 みかん	112 オレンジ果汁*その他の果汁
33 こまつな	73 オレンジ	113 ぶどう果汁
34 ししとうがらし	74 *その他のかんきつ類	114 りんご果汁
35 しゅんぎく	75 柿	115 レモン果汁
36 しょうが	76 キウイフルーツ	116 ごま油
37 しろり	77 *その他のトロピカルフルーツ	117 とうもろこし油
38 ズッキーニ	78 *その他のベリー類	118 オリーブ油
39 せり	79 グレープフルーツ	119 米ぬか油
40 セロリー	80 さくらんぼ	120 大豆油
		121 なたね油
		122 ひまわり油
		123 綿実油
		124 *その他の植物油
		125 落花生油

ディティの大きさ、バルク、加工・調理の形態等)を勘案しながら、表1に示す125の食品群に分類をした。

2) リスクシミュレーションの試行による急性参照量を規準とするMRLの適正さの確認

EndosulfanとFenamiphosについて、以下の条件を満たす食品に設定されている基準値が、安全性の観点から適正かどうかを決定するための手法を検討した。

a. JMPRによる短期摂取推定量が急性参照量を超過しており、

b. わが国に統計的に信頼できる摂取データ(すなわち、1)の国民健康・栄養調査データ)がある。

EndosulfanとFenamiphosについて、JMPRに提出された作物残留試験の結果の中から、当該国の使用基準(GAP)に適合するものを選び、各々の休薬期間(PHI)における残留濃度を特定した。

さらに、Highest residue (HR)を決定し、以下に示すJMPRが活用している一点推定法の応用による摂取推定量と、残留濃度とわが国の国民健康・栄養調査による125食品の摂取量データを用いた確率論的推定法(摂食者のみについて算定)による97.5パーセンタイル摂取推定量を比較し、検討を行った。ただし、体重当たりの摂取量として計算し、その際、変動係数の使用の是非についても検討した。さらに当該基準値の適正さの判定規準の検討を行った。

ケース1: ユニット重量 < 25g

Estimate  $\mu$  g/kg bw/day

= (97.5パーセンタイル摂取量 g/bw/day) \* (HR mg/kg)

ケース2a: ユニット重量  $\geq$  25g かつ ユニット重量 < 97.5パーセンタイル摂取量

Estimate  $\mu$  g/kg bw/day

= ユニット重量/53.6 \* HR \* 変動係数 + (97.5パーセンタイル摂取量 - ユニット重量/53.6) \* HR

(53.6は平均体重)

ケース2b: ユニット重量  $\geq$  25g かつ ユニット重量  $\geq$  97.5パーセンタイル消費量

Estimate  $\mu$  g/kg bw/day

= 97.5パーセンタイル摂取量 \* HR \* 変動係数

ここで、97.5パーセンタイル摂取量は、調査が行われた特定の1日において当該の食品を摂取した者のデータから算出したものである。また、変動係数は3を使用することになっている。なお、本研究の1, 2年度で行った作物残留試験も、3が適切な数字であることを示している。

これらのシミュレーションには、@Risk version 4.5 (Parisade Co, USA)を使用した。また、基準値の適正さをなるべく機械的にできるよう、より簡単な式を用いることとした。

### C. 研究結果

1) 国民健康・栄養調査データの加工・解析による曝露評価データベースの作成

表1に示す食品グループについて、N=43,839(人)の1日摂取量データにより構成される第3次データベースを作成した。これは、解析作業全体のプロセスであることから、結果の詳細についての記述は省略する。

2) リスクシミュレーションの試行による急性参照量を規準とするMRLの適正さの確認

#### ① Endosulfan

2006年JMPRの評価では、一般人の短期摂取推定量がブロッコリとセロリにおいて急性参照量(20  $\mu$  g/kg bw)の210及び120%で、6歳以下の子供の場合、ブロッコリ、セロリ、チェリー、トマトにおいて、390、270、120、110%であった。そこで、ブロッコリについて、短期摂取量を推定した。

ブロッコリの作物残留試験のうち、当該国のGAPに適合するものは20あり、各々の休薬期間(PHI)における残留濃度は以下のごとくである。  
*0.17, 0.22, 0.26, 0.28, 0.29, 0.36, 0.37, 0.56, 0.57, 0.60, 0.74, 0.79, 0.88, 0.97, 1.07, 1.31, 1.32, 1.86, 2.04, 2.40 mg/kg*

ここで、HRは2.40 mg/kgである。ユニット重量としては、わが国がJMPRに提出して数値、150g

(可食部)を用いた。

食品の摂取量を対数正規分布に近似した場合の 97.5 パーセンタイル値は 2.57 g/kg bw/day であり、平均的な一人当たりの摂取量がわずかにユニット重量より少ない。そこで、ケース 2b にて計算したところ、一点推定法による短期摂取量推定値は、 $2.57 \times 2.40 \times 3 = 18.5 \mu\text{g/kg bw/day}$  であった。

一方、残留濃度も対数正規分布に近似させて、摂取量を 10 万回繰り返して計算させると、97.5 パーセンタイル値は、3.57、99 パーセンタイル値は、5.46、99.9 パーセンタイル値は、13.2、99.99 パーセンタイル値は 25.7 g/kg bw/day となった。予想通り、一点推定法より小さな値が得られた。

この例のように残留濃度の数値が 20 しかない場合、きわめて高いパーセンタイル値を出すのは適切とはいえない。さらに、対数正規分布はテールが長い傾向を示すので、きわめて高いパーセンタイル値では、非現実的に高い数値が出る可能性もある。一方、一般に急性毒性を持つ物質において、97.5 パーセンタイルでは十分な健康保護にはならないとされている。この場合、変動係数 3 を使用すると、99 パーセンタイル値が 16.1 となり、一点推計法に近い値となった。

このことから、わが国では、ブロッコリ摂食による Endosulfan の摂取量が急性毒性を上回る可能性は否定できないと考えられた。

## ②Fenamiphos

Fenamiphos は 1999 年 JMPR によって再評価され、ピーマン、トマト及びスイカで、一般人の短期摂取推定量が急性参照量 (0.003 mg/kg bw) の 100、100、120%、6 歳以下の子供の短期摂取推定量が 110、280、310% となり、そのために基準値がステップ 6 に留めおかれている。

2006 年 JMPR はこれらの食品についていくつかの新しい作物残留試験データを得て、再評価を行った。そのデータを活用してピーマンとトマトからの短期摂取量を推定する。本来ならスイカで行うべきであるが、国民健康・栄養調査は毎年 11

月に実施されており、調査時期の関係からスイカの摂食者が 14 名しかなく、意味のある検討ができると考えられないため、推計を行わなかった。

一方、ピーマンの作物残留試験のうち、当該国の GAP に適合するものは 18 あり、各々の休薬期間 (PHI) における残留濃度は以下のごとくである。

$<0.02, <0.02, <0.02, <0.02, <0.02, <0.02, <0.02, 0.02, 0.02, <0.05, 0.06, 0.06, 0.07, 0.08, 0.08, 0.11, 0.26, 0.35 \text{ mg/kg}$

ここで HR は 0.35 mg/kg であり、ユニット重量として 40 g を用いた。

ここでは、Endosulfan の場合とは異なり、定量限界以下の数値があり、その扱いについてリスク管理者の判断が必要となってくる。例えば、0 にする、LOQ/2 にする、LOQ 値にする、などのオプションがある。最も高い数字となる LOQ 値と仮定して計算した。ただし、分布の形は対数分布から離れる傾向が強くなる。

食品の摂取量を対数正規分布に近似した場合の 97.5 パーセンタイル値は 1.43 g/kg bw/day であり、平均的な一人当たりの摂取量はユニット重量より多かった。そこで、ケース 2a に基づいて計算したところ、一点推定法による短期摂取量推定値は、 $40/53.6 \times 0.35 \times 3 + (1.43 - 40/53.6) \times 0.35 = 1.02 \mu\text{g/kg bw/day}$  であった。

一方、残留濃度も対数正規分布と近似して、摂取量を 10 万回繰り返して計算させると、97.5 パーセンタイル値は、1.43、99 パーセンタイル値は、1.95、99.9 パーセンタイル値は、3.78、99.99 パーセンタイル値は、6.53 g/kg bw/day となった。

予想に反して、一点推定法より大きな値が得られた。この場合、変動係数 3 を使用すると、99 パーセンタイル値が 5.85 となり、一点推計法よりはるかに大きい値となった。

トマトの作物残留試験のうち、当該国の GAP に適合するものは 21 あり、各々の休薬期間 (PHI) における残留濃度は以下のごとくである。

<0.02, <0.02, <0.02, <0.02, <0.02, <0.02, <0.02,  
<0.02, <0.02, <0.02, 0.02, <0.05, <0.05, <0.05,  
<0.05, 0.09, <0.1, 0.13, 0.14, 0.15, 0.27 mg/kg

ここでHRは0.27 mg/kgであり、ユニット重量として150 gを用いた。

食品摂取量を対数正規分布に近似した場合の97.5パーセンタイル値は3.90 g/kg bw/dayであり、平均的な一人当たりの消費量がわずかにユニット重量より多かった。そこで、ケース2aにて計算したところ、一点推定法による短期摂取量推定値は、

$150/53.6 \times 0.27 \times 3 + (3.90 - 150/53.6) \times 0.27 = 2.57 \mu$   
g/kg bw/dayであった。

一方、残留濃度を指数分布と近似して、摂取量を10万回繰り返して計算させると、97.5パーセンタイル値は、0.28、99パーセンタイル値は、0.43、99.9パーセンタイル値は、0.99、99.99パーセンタイル値は、2.28 g/kg bw/dayとなった。やはり、一点推定法より小さな値が得られた。この場合も、変動係数3を使用すると、99パーセンタイル値が2.97となり、一点推計法に近い値となった。

#### D. 考察

本研究課題は「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」(1998年)での課題を解決し、コーデックスなど国際的な場でより科学的な暴露評価として活用されて初めているプロバビリティーモデルによる残留農薬の短期曝露量について、わが国でも推計するための試行を行うことを目的としている。特に、シミュレーション手法が、我が国で適合可能かどうかを検証することが重要な課題となっている。

わが国においては、毎年大規模集団を対象として行われる国民健康・栄養調査における詳細な食品摂取量データが利用可能である一方、調査が11月に行われることによって季節変動の大きな農作物に由来する暴露評価が十

分に行うことが出来ない等、制限事項も大きい。季節変動の考慮については、現在独立行政法人国立健康・栄養研究所において、国民健康・栄養調査とは別に、四季にまたがる複数日における食品摂取量調査を継続的に行っており、そのデータベースの完成と活用が待たれるところである。

今回、現状の食品摂取量データの利点及び欠点を勘案して2農薬の短期暴露評価手法の試行を行ったが、それにより得られた重要事項は以下の通りである。

ブロッコリ中のEndosulfanとトマト中のFenamiphosは予想に近い結果となったが、ピーマン中のFenamiphosは予想から大きく外れた結果となった。ユニット重量と97.5パーセンタイル消費量が大きく違うため、一点推定法との差が大きくなった可能性がある。

今後の課題として、いくつかの改良点を下記に示す。

- ・ 摂食者の平均体重と対象者全員の平均体重が同じではない。
- ・ 残留濃度のデータポイントが少なく、対数正規分布から外れる。これは、実際の数値を抽出して計算に使うほうがよい可能性を示している。どちらにしても、2点では問題にならない。また、LOQ以下の数値をどう取り扱うかを決定する必要がある。
- ・ 今後、加工品も計算に入れるならば、加工係数が必要となる。
- ・ 基準値の適正さを見るのではなく、可能な最も高い摂取量を算出する方法を検討する。この場合は、摂食者だけでなく、すべての対象者を含めて、対象者をランダムに抽出し、各人の消費量を用いて計算するが、この場合もユニット重量と消費量の関係について検討する必要がある。
- ・ 今回のスイカの例のように、調査の時期に由来する数値の偏り(季節変動)が見られるので、これを克服すべくデータ収集の方法に



改良が必要である。

#### E. 結論（まとめ）

2006年10月に公表された最新の国民健康・栄養調査データ（1次DB）を加えて、2001～04年分合わせて43,839日・人（約236万フードアイテム）のデータセットを整えた。短期暴露評価の目的に最も適うように、加工食品等を農薬が使用される個々の農作物に分解するとともに、コモディティーの大きさ、バルク等に応じて分類整理した（食品（群）として125グループに分類）。

農薬については、2006年度にJMPRで評価された物質のうちから、EndosulfanとFenamiphosを選び、各農作物の残留濃度データを抽出した。これらのデータベースに基づき、モンテカルロ法によるリスクシミュレーションツール@RISKを使用して、シミュレーションを試行し、わが国においてもこのような手法が適用できることを確認した。しかし、ブロッコリ中のEndosulfanとトマト中のFenamiphosは予想に近い結果となったが、ピーマン中のFenamiphosは予想から大きく外れた結果となった。ユニット重量と97.5パーセントイル消費量が大きく違うため、一点推定法との差が大きくなった可能性があった。

#### F. 研究発表

##### 学会発表

- 1) 石脇亜紗子、藤井絃子、齋藤京子、野末みほ、由田克士、吉池信男：食品中の化学物質の急性暴露評価のための特定食品の“多食者”の把握。第60回日本栄養・食糧学会大会；静岡市，2006.05
- 2) 小西良子，高鳥浩介，佐藤敏彦，斉藤史朗，吉池信男：我が国に流通するチョコレートのオクラトキシンAおよびアフラトキシンの汚染実態と曝露評価。日本食品衛生学会第92回学術講演会；春日井市，2006

##### 論文発表

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

なし