

平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 食品の安全確保推進研究事業

食品に残留する農薬の管理手法の精密化と

国際的整合性に関する研究

研究分担報告書

残留データの統計学的な考察並びに解析

研究代表/分担者

国立医薬品食品衛生研究所食品部 渡邊敬浩

研究要旨

適正農業規範(GAP)により、健康に影響のない残留にしかつながらない、必要最小限の農薬の使用が規定される。農薬の最大残留基準値 (以下、残留基準値)は、GAP に沿った農業の実施を確認するための指標である。GAP に沿った農業により生産された農産品であることが残留基準値を指標に確認されれば、そのことが、農産品を原材料に生産される食品の摂食に伴う健康リスクの管理につながる。

食品流通のグローバル化が進む現在、残留基準値の設定は一国だけの課題ではなく、国際的な調和の下で各国が取り組むべき課題である。

本研究では、国際的な調和の下で、食品における農薬の残留基準値を設定するための原則や方法論をまとめ、手順を示す文書の開発を目的とした。また、残留基準値設定における主要な方法論である残留データの統計学的な取り扱いについて、開発する文書の別添として示すことを目的に検討した。

研究協力者

国立医薬品食品衛生研究所食品部 松田りえ子

A . 研究目的

農薬は、現在の食料生産に欠くことのできない資材であり、病虫害並びに雑草の防除を目的に、主として作物に投与される。この投与の結果として、農薬(有効成分)やその代謝・分解物が、取引される農産品に残留する場合が

ある。農薬は、目的を達成するために必要な最小の量と頻度を考慮して投与されることが原則である。農薬の投与に起因する有効成分やその代謝・分解物の残留は、上記農薬投与の原則を踏まえ、農産品の生産に必要な取り組みを規定した適正農業規範(GAP)に

沿った農業の結果である。もちろん、健康への影響が疑われる量の残留があってはならず、そのためには適正な GAP が設定され、それに沿った農業が確実に実行されなければならない。

農薬の最大残留基準値(以下、残留基準値)は、GAP に沿った農業が実施されたことを確認するための指標である。GAP の前提として、健康に影響のない残留にしかつながらない農薬の使用が求められる。そのため、残留基準値を指標とする GAP に沿って生産された農産品であることの確認は、農産品を原材料に生産される食品の摂食に伴う健康リスクの適正な管理につながる。

食品流通のグローバル化が進む現在、残留基準値の設定は一国だけの課題ではなく、国際的な調和の下で各国が取り組むべき課題である。ここでいう「国際的な調和」は、各国による同一の残留基準値の採用を必ずしも意味しない。各国が基本的な原則や方法論を共有し、データに基づく透明性の高い手順によって、合理的な残留基準値の設定が可能な状態を意味する。残留基準値の設定に関する諸外国との協議においては、合理的な設定がされていなければ、相手国に説明し理解を得ることは難しいだろう。最悪の事態として、係争に発展する可能性も否定できない。逆に合理的な設定がされて

いれば、相手国の設定に関する合理性の欠如を指摘することや、自らの合理性を示し交渉を有利に進めることが可能になる場合もあるだろう。ただし、国や地域によって気候等の環境条件が異なるため、病害虫並びに雑草防除の目的を達成するための農薬の使用条件が異なる。すなわち、国や地域によって、適正な GAP が異なる可能性がある。さらに、環境条件は残留の程度にも影響する。その結果として、各国が同一の残留基準値を設定することが合理的でなく、異なる残留基準値の設定がおのこの国にとって合理的となる場合もある。

本研究では、国際的な調和の下で、食品における農薬の残留基準値を設定するための原則や方法論をまとめ、手順を示す文書の開発を目的とした。また、残留基準値設定における主要な方法論である残留データの統計学的な取り扱いについて、開発する文書の別添として示すことを目的に検討した。

B . 研究方法

本研究では、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)のFAOパネルが作成し、残留基準値案の導出に使用している、原則と方法論をまとめたマニュアル[FAO Plant production and protection paper 225; Submission and evaluation of

pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed(以下、FAOマニュアル)]を詳細に検討し、我が国における残留基準値の導出に使用可能な手順を示す文書の開発を目指した。また、上記FAOマニュアルにおいても使用が求められ、実際にJMPRにおいても活用されている作物残留試験データの解析ツールであるOECD calculatorの使用方法及び統計学的な解説を付属文書の翻訳により試みた。

C.D. 結果及び考察

FAOマニュアルを詳細に検討し、残留基準値設定の原則、導出の方法論をまとめた文書を、「食品に残留する農薬の基準値設定 - 手順及び留意点 - (案)」(以下、手順案)として、本分担研究報告書に付属させて示す。手順案では、残留基準値がGAPに沿った農業の実施を確認するための指標であることを明確にすることを意図して、暴露評価を取り扱わなかった。暴露評価に加え、設定された残留基準値の定期的な見直しと、環境に残留し汚染物質として取り扱うべき物質の「外生的(Extreaneous)な最大基準値」の導出も扱わなかった。また、我が国において実行可能な各種試験の実際を考慮に加えておらず、他の分担研究課題において検討中の食品の分類やグルーピングの結論を反映し

ていない。そのため、今後さらに、修正と発展が必要であることを申し添える。なお、OECD calculatorの使用方法及び統計学的な解説は、手順案の別添とした。

手順案の開発では、残留基準値案の導出に至る実際の過程をたどれるような項立てを工夫した。工夫した工程に沿って、各過程の概要を示す。過程：残留基準値を設定する食品と農薬の決定、過程：残留の定義とそれに必要な各種試験、過程：作物残留試験の計画と実施、過程：サンプリングと分析、過程：作物残留試験データの取り扱いと解析、過程：最大残留濃度の推定と、残留基準値案の導出。

残留基準値の設定では、これらすべての過程について、必要な情報やデータを収集し、それらを踏まえて適正な解析や判断を行うことが必要となる。

E. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

食品に残留する農薬の基準値設定

- 手順及び留意点 -

(案)

目次

はじめに

1. 残留基準値を設定する食品の範囲

2. 残留基準値を設定する農薬

3. 残留基準値の設定において検討する情報や試験データ

3.1 食品となる作物や対象農薬に関する基本情報の検討

3.2 作物残留試験の適正を支える試験及びデータの検討

4. 残留の定義

4.1 一般原則

4.2 規制のための残留の定義の原則

5. サンプリング

6. 分析

6.1 作物残留試験において得られる分析値の品質への要求

6.2 分析法の性能に関する一般的な要求

6.3 分析値の取扱に関する注意

7. 作物残留試験データの検討

7.1 作物残留試験条件の比較

7.2 作物残留試験の独立性の確認

8. 残留基準値案の導出

8.1 作物残留試験の結果得られる残留濃度

8.2 作物残留試験の計画と実行

8.3 作物残留試験の例数

8.4 植物性農産品を対象としたグループ最大残留濃度、STMR と HR の値の推定

8.6 植物性農産品における最大残留濃度の推定

8.7 個別農産品を対象とした最大残留濃度の推定における特定の考慮

8.8 主要でない作物への残留データの外挿

8.9 作物残留試験により得られたデータに基づく、植物性農産品を対象とした最大残留濃度推定のための統計学的方法 (OECD MRL calculator による計算)

9. その他

9.1 GAP 情報の比較の詳細

9.2 分析における注意点

別添 1

残留基準値が設定される食品の分類群及び分析のためのサンプル調製のためのガイダンス

別添 2

作物残留試験においての使用が推奨されるサンプリング方法

別添 3

OECD MRL CALCULATOR: USER GUIDE

別添 4

OECD MRL CALCULATOR: STATISTICAL WHITE PAPER

はじめに

本文書は、食品に残留する農薬の最大基準値(以下、残留基準値)設定の手順を、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(The Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues ; JMPR)における検討の基本的な原則や考え方を踏まえて示したものである。手順の要点のみを示すため、FAO PLANT PRODUCTION AND PROTECTION PAPER 「Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed」(FAO manual)の最新版により適宜補完すること。また、必要に応じて関係省庁・機関との連携を図り、専門家の助言を仰ぐこと。

残留基準値の設定では、適正農業規範(GAP)に基づく農薬の使用方法、農薬の物理化学的特性、環境動態、作物及び家畜による代謝、農薬残留物を対象とした分析・サンプリング法及び分析値に影響するサンプル中での保存安定性といった各種のデータと情報また、作物残留試験(supervised trial あるいは supervised field trial)データを取り扱う。適正な検討を可能にするよう、これらの各種情報とデータを不足なく、農薬の製造・販売事業者等から入手する。食品消費による残留農薬への暴露量推定のためには、作物残留試験データの他、作物から食品への加工に関連するデータ、推定対象とする集団を代表する食品消費量や体重のデータを用いる。

入手された各種の情報とデータを手順に沿って適正に取り扱い、残留物を定義し、食品における最大残留濃度(maximum residue levels)、最高の残留濃度(highest residue; HR)、作物試験データの中央値(supervised trial media residue value; STMRs)を推定し、残留基準値(Maximum residue limit ; 最大残留基準値)案を導く。

GAP を遵守して栽培された作物に由来する食品の摂取が公衆衛生上の問題に繋がらないことを確認するために、推定暴露量を評価する。本文書は、危害要因となる可能性のある農薬の有効成分や代謝物の毒性、急性参照用量や許容一日摂取量等の評価、導出の手順を取り扱わない。

作物を栽培し食品となる農産物を生産するにあたり、病虫害や雑草の防除を目的に、農薬は意図して使用される。GAP は、この目的を達成するために必要な農薬の適正な使用方法を定めている。GAP に従い生産された農産物を原料とする食品が公衆衛生上の問題とならないことは、農薬による効能と合わせ、農薬使用の前提として GAP において考慮されることが基本である。

設定された残留基準値は、食品の流通段階における検査の指標として使用される。検査では残留基準値を指標とし、食品規格への適合が判定される。その目的は、対象とする農産物が GAP に正しく従って生産されているかの確認である。検査において GAP に正しく従い生産されていることが確認されれば、公衆衛生上の問題とならないことも同時に確認される。

流通段階で実施される検査の指標として機能するように、残留基準値は設定される。従って多くの場合、残留基準値は、流通する未加工の農産品に設定される。必ずしも、消費者の口に入る状態の食品に設定されるものではない。また、複数の食品に分かれる可能性のある作物の全体に設定されるのでもない。例えば、皮をむいて食べる果物であっても、皮つきのまま流通するのであれば、残留基準値は皮つき果物の単位重量当たりの量(濃度)として設定される。成熟し鞘の外れた豆が流通するのであれば、鞘付きの豆に対して残留基準値を設定することはそもそもできない。葉と根が別々の食品となり、それぞれにおける農薬の残留の程度が大きく異なることが予想される大根のような作物であれば、葉と根のそれぞれに残留基準値は設定される。

1. 残留基準値を設定する食品の範囲

残留基準値が設定される食品の範囲を示すために、Codex 委員会が作成したガイドライン「PORTION OF COMMODITIES TO WHICH MAXIMUM RESIDUE LIMITS APPLY AND WHICH ANALYZED (CAC/GL 41-1993)」をもとにまとめられ、FAO manual に収載された表を別添 1 に示す。

CAC/GL 41-1993 の他、農薬の残留(残留の仕方や程度)が類似する可能性を考慮した食品の分類(CODEX CLASSIFICATION OF FOODS AND ANIMAL FEEDS)が、Codex 委員会により示されている(2016 年現在、改訂作業中。)。また、我が国の農林水産省においても、CODEX CLASSIFICATION OF FOODS AND ANIMAL FEED に従うことを原則とした上で、我が国における農薬の使用方法や作物中の食品となる部位の異なりを考慮した分類が作成されている。これらの分類を参考に、農薬の残留が類似する複数の食品をまとめたグループごとに、単一の最大基準値を設定することも、合理的かつより効率的で効果的なリスク管理のために考慮する。なお、CAC/GL 41 と CODEX CLASSIFICATION OF FOODS AND ANIMAL FEEDS による分類また、農林水産省による分類が必ずしも一致しないことに注意する。FAO manual との一貫性を保つために、別添 1 に示した表には家畜用飼料を含む。

別添 1 から、残留基準値が設定される食品の分類群を以下に抜粋する。残留基準値の設定範囲には、各群に分類され、我が国における生産・流通量及び消費量の多い食品を優先して含める。消費の量が少なくまた頻度の低い食品についても、合理的かつ効率的な検査を実施可能としリスクの蓋然性を踏まえ適正に管理するために、下記食品群中に副群を設け、残留基準値の設定を検討する。

- ・根菜類及び塊茎類
- ・鱗茎菜類
- ・葉菜類
- ・アブラナ科(ケールあるいはキャベツ)野菜類

- ・ 茎野菜類
- ・ マメ科野菜類
- ・ 果菜類(皮を食べることができるもの)
- ・ 果菜類(皮を食べることができないもの)
- ・ 柑橘類
- ・ 仁果類
- ・ 核果類
- ・ 小果類とベリー類
- ・ 集果類(皮を食べることができるもの)
- ・ 集果類(皮を食べることができないもの)
- ・ 穀類
- ・ マメ科の油料種子類
- ・ 木の实類
- ・ (マメ科以外の)油料種子類
- ・ 熱帯・亜熱帯性植物の種子類
- ・ ハーブ類
- ・ スパイス類
- ・ 茶類
- ・ 肉類
- ・ 動物性脂肪
- ・ 肉類副産物(内臓等)
- ・ 乳類
- ・ 乳類の脂肪
- ・ 家禽類の肉類
- ・ 家禽類の脂肪
- ・ 家禽類の肉類副産物(内臓等)
- ・ 卵

2. 残留基準値を設定する農薬

残留基準値は、以下を対象に、食品の輸入や消費の量を指標とする優先度を考慮し設定する。また、飼料等に由来する動物性食品における残留についても考慮する。

- ・ 我が国において、食品原料となる農産品の生産に使用される農薬
- ・ 諸外国において開発され、輸入先国において登録されている又は登録申請の手続きが行われている農薬

国内における農産品生産への適用に誤解を生じないように、輸入先国からの申請に基づき設定された残留基準値については、その旨を明示する。

使用されなくなるなどしてリスク管理の必然性がなくなった農薬については、残留基準値の設定を見直す。

農薬としての使用は現在禁止されているが、過去の使用を原因として環境に残留し、時に食品を汚染する化学物質がある。このような化学物質を対象に設定する最大基準値と現在使用される農薬の残留基準値との区別を明確にする。

3. 残留基準値の設定において検討する情報や試験データ

残留基準値を設定するために、食品となる農産品や対象農薬に関する基本的な情報に加え、対象農薬の植物(及び家畜)による代謝、環境動態、残留に関する各種試験データを検討する。また一般に、試験データの検討に先立ち、データが適切であることを確認するために、分析とサンプリングの方法また、保存安定性といったサンプルの妥当性、分析値の品質保証に関する情報やデータを検討する。

3.1 食品となる作物や対象農薬に関する基本情報の検討

3.1.1 食品となる作物に関する情報

食品となる作物の植物としての特徴(分類学上の位置づけ、基本的な生理、植生の形態等)、作物としての栽培・収穫の方法、食品となる部位等、使用農薬の残留の仕方や程度を推測するために必要な情報を検討する。

3.1.2 対象農薬に関する情報

農薬の有効成分の名称(IUPAC 名等)、化学構造、異性体の有無、純度、水/オクタノール分配係数(Log Pow)、揮発性、光安定性といった、化学物質の同定と食品への残留の仕方や程度に影響する物理化学的特性に関する情報を検討する。

3.1.3 農薬の使用に関する情報

農薬の使用量、使用の時期と回数、投与方法、最終投与後収穫までの期間(収穫前期間)といった、食品への残留の仕方や程度に影響する農薬の使用に関する情報を、登録申請書類や製品ラベルから入手し検討する。剤型の異なる製品であってもその有効成分の含有量を確認し、使用量は有効成分の量として求める。

3.2 作物残留試験の適正を支える試験及びデータの検討

3.2.1 代謝試験

作物、家畜、そして土壤に投与された農薬が消失する主な機構は、化学的な分解と代謝である。代謝試験により明らかとなった農薬残留物の組成に基づき残留の定義がされる。また、作物残留試験において使用される残留物分析法の適正が評価される。そのため、代謝試験の結果を検討し、農薬残留物の組成、各組織への分布を確認する。

代謝試験では、放射性標識された有効成分を用いる。有効成分は、その分解物あるいは代謝物をトレースできるように、構造上の適切な位置で標識されていることを確認する。代謝試験の結果に応じて代謝物の特徴が明らかにされているあるいは代謝物が同定されていることを、表1に挙げるガイダンスに沿って確認する。

代謝試験に用いる分析法により、例えば遊離した残留物、コンジュゲートあるいは、抽出することのできない残留物の何れが分析可能であるかが特定されていることを確認する。

代謝試験の頑健性を確保するために、放射性標識した有効成分の安定性のデータについても確認する。

表1 作物において代謝された抽出可能な残留物の同定と特徴を明らかにするためのガイダンス

相対的な量 (%)	濃度 (mg/kg)	必要な対応
<10	<0.01	毒性上の懸念がなければ対応しない。
<10	0.01-0.05	特徴を明らかにする。参照化合物が入手可能あるいは、以前の試験結果によって同定されている場合には、同定を試みる。
<10	>0.05	どのくらいが同定されているかを考慮し、case-by-caseで特徴を明らかにする/同定する必要性を判断する。
>10	<0.01	特徴を明らかにする。参照化合物が入手可能あるいは、以前の試験結果によって同定されている場合には、同定を試みる。
>10	0.01-0.05	特に、代謝経路の確立が必要な場合には、特段の努力をもって同定を試みる。同定がいかようにもできない場合には、特徴を明らかにすることも受け入れられるだろう。
>10	>0.05	可能な手段の全てを使って同定する。
>10	>0.05 (抽出不能)	さらなる同定を試みるために、放射活性のある固形物から、放射性標識された物質が放出されるよう試みる。

植物代謝試験

植物代謝試験が、最大の残留量を与える GAP(クリティカル GAP; cGAP)に従った農薬の使用を代表する残留物が得られるように計画されていることを確認する。ただし、cGAPに従った農薬の使用によって、同定に十分な濃度の残留物が得られないと予想される場合には、より多くの農薬が投与される場合があることに注意する。農薬の使用方法が拡大されるような場合には、拡大された使用方法ごとに代謝試験は実施されなければならない。例えば、作物の葉への散布という使用方法を反映した植物代謝試験が実施されていたとしても、後日土壌への使用方法に拡大されるような場合にあっては、拡大された使用方法を反映した植物代謝試験が別途要求される。

放射性ラベルされた有効成分が作物に投与されていることを確認する。有効成分は、典型的な最終製品における剤型で投与されていることが望ましい。

農薬の使用が提案される作物のグループごとに、代謝試験が実施されていることを確認する。植物代謝試験においては、作物は下記の5つのグループのいずれかに属するものと考えることができる。代謝試験の目的においては、各グループに属する1つの作物

について試験が実施されていれば、その結果によって、同じグループに属する他の作物での試験が実施されたと見なすことができる。

- ・根菜類（根菜類及び塊茎類、鱗茎菜類）
- ・葉菜類（アブラナ科野菜、葉菜類、茎野菜、ホップ類）
- ・果実類（柑橘類、仁果類、核果類、小果類とベリー類、ブドウ類、バナナ類、木の実類、果菜類、カキ）
- ・マメ類と油料種子類（マメ科野菜類、マメ類、油料種子類、らっかせい、マメ科の飼料用作物、カカオマメ、コーヒー豆）
- ・穀類（穀類、飼料用グラス、フォレージ）

5つのグループの全てについて代謝試験が実施されたと見なすためには、3つの異なるグループのそれぞれから代表作物を選び、代謝試験が実施されていないと見なすことができない。同様の方法（例えば葉に散布し、散布後同様の時期に収穫するといった方法）で農薬を使用した場合に、代表作物間に代謝経路の違いが観察されている場合、その他のグループに属する代表作物での植物代謝試験が実施されていることを確認する。水稻のように、農薬の使用方法が特殊な作物については、その他の代謝試験が実施されていたとしても、その作物における代謝試験が実施されていることを確認する。

植物代謝試験に用いられたサンプルが、生鮮農産品(Raw Agricultural commodities; RACs)であることを確認する。オレンジや、メロン、バナナといった非可食部を含む農産品においては、非可食部への残留物の分布が検証されていることを確認する。

家畜代謝試験

農薬が直接家畜や家畜の飼育環境に使用される場合や、飼料となる作物あるいは農産品に著しい残留がある場合に、家畜代謝試験が行われていることを確認する。

通常、家畜代謝試験では、反芻動物と家禽類が被験動物となっていることが最も重要である。搾乳用のヤギもしくは乳牛、家禽類の場合にはニワトリが被験動物として推奨される。反芻動物の場合には1体、家禽類の場合には10羽が被験動物数として推奨されていることを踏まえ、試験結果を確認する。経口代謝試験においては、被験物質の最小投与量が、最大の残留が観察された作物を飼料として与えた場合の暴露量に概ね一致していることを確認する。経口試験の場合には、サンプルの濃度として10 mg/kg が最小投与量となる。皮膚に投与される農薬の場合には、ラベルにある最大量が最小投与量とされていることを確認する。代謝物の特性を明らかにするあるいは代謝物を同定する目的において、十分量の残留物を得るためには、過剰量の投与が通常は必要になる。反芻動物またはブタが被験動物である場合には、最低5日間、家禽類が被験動物である場合には最低7日間、毎日投与されていることを確認する。

家畜代謝試験では、排泄物、乳、卵が毎日2回採取されていることを確認する。採取すべき組織には、筋肉組織(反芻動物の場合にはロインと脇腹肉、家禽類の場合にはもも肉と胸肉)、肝臓(ヤギと家禽類については全器官、ウシやブタが被験動物となる場合には、肝臓の別の葉の代表的な部位)、腎臓(反芻動物のみ)、そして脂肪(腎脂肪、網状脂肪、皮下脂肪)が含まれる。

全ての組織、排泄物、乳、卵について、総放射性残存物(total radioactive residue; TRR)が定量されていることを確認する。なお、乳については、脂肪画分と水性画分とを分離後、それぞれの画分における TRR が定量されていることを確認する。

3.2.2 その他の試験(転作試験、環境動態試験)

転作試験

農薬を使用し栽培された作物の収穫後に食品や飼料となる作物が作付けされる(転作される)場合には、転作された作物における農薬の代謝と残留を検証するための試験(転作試験)が行われていることを確認する。

転作試験では、食品または飼料となる転作物に吸収される農薬残留物の特徴や量を検証する。以下に挙げる作物に限定されるものではないが、恒久的あるいは半恒久的に栽培される作物の場合には、一般に、転作試験は要求されない。

- ・ 転作試験が一般に要求されない作物；アスパラガス、アボガド、バナナ、ベリー類、柑橘類、ココナッツ、クランベリー、デーツ、イチジク、超セインニンジン、アーティチョーク、ブドウ類、グアバ、キウイフルーツ、マンゴー、マッシュルーム、オリーブ、パパイヤ、パッションフルーツ、パイナップル、プランテン、仁果類、ルバーブ、核果類、木の実類

特に、以下の目的を達成する内容で転作試験が実施されていることを確認する。

- ・ さまざまな RACs における土壌からの吸収を通じた TRR の推定値を得る。
- ・ 様々な RACs における最終残留物の主要な成分を同定する。そのことにより、残留物を定量するための試験において分析すべき成分を示す。すなわち、リスク評価並びにリスク管理の両方について、残留の定義を示す。
- ・ 転作される作物における有効成分の分解経路を明らかにする。
- ・ 残留物の吸収量に基づき、転作物を制限するためのデータを提供する。

下記の作物グループごとに代表作物が選ばれていることを確認する。

- ・ 根菜類及び塊茎類。例；ダイコン、ビーツ、あるいはニンジン。
- ・ 小粒の穀物類。例；小麦、大麦、オーツ麦、ライ麦。
- ・ 葉菜類。例；ハウレンソウあるいはレタス。

転作試験の結果は、もし必要であれば、転作する作物に対する MRLs の設定に使用する。あるいは、転作される作物において毒性上無視できる残留しか起こらないような転作期間の設定のために使用する。

環境動態試験

食品や飼料となる作物による吸収の可能性があるのであれば、環境動態試験が実施されていることを確認する。環境動態試験は、例えば種子の処理や貯蔵時の収穫後処理等、使用方法が限定されている農薬を除き全ての農薬に必要とされる。JMPR(FAO panel)によるこれまでの評価で扱われた複数の環境動態試験は、定義すべきあるいは濃度を推定すべき残留を支持していない。環境動態試験は、場合によっては農薬の使用パターン(土壌、葉への散布、種子処理)に依存して必要となり、水稻は特殊であることに注意すべきである。

環境動態試験において求められるデータの要約を表 2 に示す。

表 2 環境動態試験におけるデータへの要求

試験のタイプ	使用のタイプと要求(要求有:○、要求無:×、条件による)						備考
	葉への散布	土壌の処理	根、塊茎、鱗茎、ピーナッツ(可食部を含む部分が地中に潜行する際あるいは潜行した後)	種子の処理(ジャガイモの種芋の処理を含む)	除草(作物の中に生える雑草への処理)	水稻	
物理化学的特性	条件による	条件による	条件による	条件による	条件による	条件による	技術資料に提供されていない範囲に限定される。例えば加水分解や光分解など。
土壌中での分解(好気条件)	×	○	○	○	○	×	限られた転作作物の一部になるだろう。
土壌での光分解	×	○	○	○	○	×	
土壌中での分解(嫌気条件)	×	×	×	×	×	×	
土壌への持続性	×	×	×	×	×	×	
土壌での移動/到達度	×	×	×	×	×	×	
土壌の種類に応じた吸着	×	×	×	×	×	×	
加水分解率とその産物	○	○	○	○	○	○	滅菌された水系緩衝液中の加水分解。適切な場合には、非生物的な異性化。

4. 残留の定義

4.1 一般原則

残留農薬による摂食リスクの推定と残留基準値への適合をモニタリングするための基礎を提供するために、対象とする化合物(群)を残留の定義として明確に定める。

農薬の残留物は、農薬及びその代謝物、分解物、その他に変換した物質の組合せである。農薬残留物の一般の定義には、代謝物、分解物そして不純物が含まれる。しかしそのことは、残留基準値への適合判定と暴露量推定の 2 つの目的において、常に一定の代謝物あるいは分解物が残留の定義に含まれることを意味していない。「規制のための残留の定義」と「リスク評価のための残留の定義」とがある。

代謝物の毒性上の重要性また暴露評価の必要性を検討し、リスク評価のための残留が

定義される。また、作物残留試験データを整理し、代謝物の濃度を検討して規制のための残留が定義される。これら2つの残留の定義が異なる場合には、明記する。リスク評価と規制という、2つの目的における要求は時折一致せず、拮抗する要求の妥協の産物として、残留の定義が時折一意に定まらないかもしれない。このことを理由に、各国政府による残留の定義はしばしば合意に至らない。

残留の定義への基本要件事項は以下のとおりである。

- ・規制のための残留の定義は
 - 可能であれば単一の化合物に基づく。
(ルーチンに測定し、妥当なコストでの適合判定を可能にする指標となる単一の化合物)
 - GAPの遵守を確認する目的に最も適している。
 - 可能であれば、全ての農産品に対し同一とする。
- ・異なる農薬に由来する共通部分を規制の目的に使用することは避ける。
- ・リスク評価のための残留の定義には、毒性学上重要な化合物を含めなければならない。
(その由来によらず、毒性上の懸念のある代謝物や分解物を含む)

残留の定義では、以下を検討する。

- ・植物代謝試験及び家畜代謝試験において明らかとなった残留物の組成
- ・(リスク評価のために)代謝物及び分解物の毒性学上の特性
- ・作物残留試験において検討された残留物の特徴
- ・脂溶性
- ・規制の目的において使用される分析法の実行可能性
- ・他の農薬と共通する代謝物あるいは分析対象の生成の可能性
- ・ある農薬の代謝物の別の農薬としての使用登録
- ・ある国の政府によって既に確立されている残留の定義または長い歴史があり慣習上受け入れられてきた定義
- ・動物性農産品に農薬残留物として残るかもしれない化合物に対し、既にされているJECFAによる指標残留の定義

4.2 規制のための残留の定義の原則

規制(残留基準値に対する適合判定)のための残留を定義する際には、可能な限り現実的な内容とすべきである。親化合物、代謝物、あるいは分析操作によって生成する誘導体といった全ての重要な残留物のうち、指標(indicator)となる単一の残留成分に基づいて定義されることが望ましい。どの化合物を指標とできるかを検討するためまた、リスク評価の目的において、すべての残留物の組成及び各残留物の相対比に関する完全な情報を確認する。

2008年のJMPRで評価されたprothioconazoleは、規制のための残留の定義という観点において良例となるだろう。Prothioconazoleに由来する総残留物の組成は非常に複雑であるが、複数の一斉分析法が適用可能であり主たる代謝物でもあるdesthio-prothioconazoleが残留の指標として選択された。指標となる残留成分は、農薬の使用法(量や収穫前期間)を反映するものまた、できる限り一斉分析法が適用可能であるものとして選択されなければならない。

追加の残留成分をモニタリングすることは、分析のコストを増加させるに過ぎない。

残留の指標となる単一の化合物を(可能な限り一斉分析法により)分析することで、分析全体のコストが低減し、その分、より多くのサンプルの分析が可能になる。高額な機器を用いない、比較的簡便で迅速な分析が採用されることにより、より多くの試験所においてモニタリングのための分析が実施可能となる。

残留の定義は通常、特定の分析法に依存してはいけい。すなわち、残留の定義には「〇〇として定量する」という用語を含めてはいけい。しかし、dithiocarbamatesの場合には、残留を表す実質的な定義とするために、「〇〇を定量し、〇〇として表現する」という表現を含める必要があつた。将来的に、残留物に特異的な分析法を用いて作物残留試験データが取得されれば、残留の定義が見直される可能性もある。

例外はあるが、可能な限り同じ残留の定義を全ての農産品に適用する。例えば、動物性食品における主要な残留物が、動物に特異的な代謝物であるような場合、その代謝物を残留の定義に含めることが、規制の目的からは必要となる。しかし、作物における残留が認められないのであれば、作物を対象とした残留の定義に動物の代謝物を含める必要は無い。そのような場合は、動物性と植物性の農産品に分けて、残留を定義することが提案される。

・残留物が脂溶性の場合には、残留の定義にその旨明記すること

残留物が脂溶性である場合には、残留の定義においてその旨を明記すること。ただし、暴露評価のための残留の定義に関連した誤った解釈を避けるため、文章を区切るなどして明確に示す。

残留の定義において、残留物の脂溶性を明記することは、残留基準値の設定や設定された残留基準値への適合を判定するための検査(サンプリングと分析)にとって重要である。残留物が脂溶性であるか否かによって、検査のために採取されるサンプルが異なる。

家畜代謝試験等から得られた、筋肉組織と脂肪組織間での残留物の分布を、残留物の脂溶性の第一指標とすべきである。その他、残留物の脂溶性を判断する有効な情報が得られない場合には、 \log_{Pow} を指標に検討する。

・残留の定義の例

例1：2,4-Dの残留の定義

意味ある量の代謝物が存在することが知られているが、分析法によって総残留物が単一の化合物としてしか測定できない場合、残留物は親化合物として表現される。残留物に含まれる代謝物は列記すべきである。

例 2 : fenthion の残留の定義

Fenthion、その酸化類縁体またそれらのスルホキシド体やスルホン体の和を fenthion とする。

Fenthion、その酸化類縁体またそれらのスルホキシド体やスルホン体を全て単一の化合物(fenthion 酸化類縁体スルホン)に酸化し測定する。しかし、残留は親化合物の fenthion により定義する。

例 3 : Thiram の残留の定義

全ての dithiocarbamates を酸分解によって生じる CS₂(二硫化炭素)として定量し、mg CS₂/kg と表す。

残留物を親化合物とその代謝物との和として親化合物により表す場合には、総残留量を得るために足しあわせるまえに、代謝物の濃度をそれらの分子量に応じて調整しなければならない。

例 4 : Methiocarb の残留の定義

Methiocarb、そのスルホキシド体とスルホン体の和を methiocarb と表す。

幾つかのより古い化合物の残留の定義に関して、分子量に対する許容幅は認めない。そのような定義が広く受け入れられているため、定義の変更の必要性について慎重に検討された。定期的な見直しの際に既存の定義を再検討するのが最良である。

例 5 : 分子量による再計算を必要としない場合

・ DDT の残留の定義

p,p'-DDT、o,p'-DDT、p,p'-DDE、p,p'-TDE(DDD)の和

・ Heptachlor の残留の定義

Heptachlor と Heptachlor epoxide の和

異なる起源に由来する代謝物は一般に、定義が種々の起源を網羅しない限り、残留の定義からは除外する。例えば、p-nitrophenol は parathion と parathion-methyl の両方を起源とする。

例 6 : ある農薬の代謝物が第二の農薬として使用登録されている場合

ある農薬の代謝物が、第二の農薬として使用登録されている場合、2つの化合物に由来する分析対象が異なるのであれば、通常は個別の残留基準値が設定される。ある残留

の定義に含まれている化合物、代謝物あるいは分析対象がその他の定義に含まれないことが望ましい。

Triadimenol とその代謝物である triadimefon は共に農薬として登録されている。Triadimefon には triadimefon の、また triadimenol には triadimenol の残留基準値が設定されている。しかし、triadimenol の残留基準値は、triadimefon あるいは triadimenol のいずれかの使用に由来する triadimenol の残留を網羅している。

例 7：Benomyl、thiophanate-methyl、carbendazim の残留の定義

親化合物の化学的な安定性や分析法上の制約から、上記の原則に沿った適用ができない場合もある。そのような場合においては、残留は、安定する共通部分を基礎に定義される。Benomyl と thiophanate-methyl は共に、carbendazim に分解する。

- ・ benomyl の残留の定義：benomyl と carbendazim の和を carbendazim として表す。
- ・ carbendazim の残留の定義：carbendazim
- ・ thiophanate-methyl の残留の定義：thiophanate-methyl、carbendazim の和を carbendazim として表す。

注) Benomyl: benomyl の使用に由来する残留は、carbendazim に対する残留基準値によって網羅されている。

Carbendazim：Carbendazim を対象とする残留基準値は、carbendazim として直接使用された場合の残留と、benomyl あるいは thiophanate-methyl の代謝産物としての carbendazim の残留を網羅している。

Thiophanate-methyl: thiophanate-methyl の使用に由来する残留物は、carbendazim を対象とする残留基準値によって網羅されている。

例 8：Benthiocarb(抱合体を含む)の残留の定義

ある種の農薬については、遊離した状態の残留は速やかに消失し、その大部分が結合体もしくは抱合体となる。残留物が結合体あるいは抱合体であることは、そのことによって、GAP の遵守をモニタリングするためのよりよい指標となる。もし、残留が結合体もしくは抱合体として定義されていれば、規制のための分析者にとっては、それらをどのように測定すれば良いか、手順が明確になるに違いない。その一例として、特定の条件下で特定の溶媒を用いてサンプルから抽出する、あるいはサンプルを加水分解することから手順の検討を始めることになるだろう。しかし、このような方法(手順)は、様々なサンプルマトリクスにおいて放射性標識された残留物を用いずには妥当性確認できないため、可能な限り避けるべきオプションである。規制のための全ての試験所が、放射性標識された残留物あるいは ^{14}C 残留物を検出する試験環境のどちらも利用することができない。

植物性の農産品：抱合体でない benthiocarb

動物性の農産品：抱合体/抱合体でない bendiocarb、
2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-ol/N-hydroxymethyl-bendiocarb の和を bendiocarb として表す。

例 9：Myclobutanil の残留の定義

動物性及び植物性農産品を対象とする残留基準値への適合判定、また動物性農産品の消費による暴露評価のための残留の定義：Myclobutanil

植物性農産品の消費による暴露評価のための残留の定義：myclobutanil、
 α -(4-chlorophenyl)- α -(3-hydroxybutyl)-1H-1,2,4-triazole-1-propanenitrile(RH-9090)及び、その抱合体の和を myclobutanil として表す。

残留物は脂溶性ではない。

例 10：Spirotetramat の残留の定義

植物性農産品を対象とする残留基準値への適合判定のための残留の定義：
Spirotetramat 及びそのエノール代謝物である

3-(2,5-dimethylphenyl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one を spirotetramat として表す。

植物性農産品の消費による暴露評価のための残留の定義：Spirotetramat、そのエノール代謝物である 3-(2,5-dimethylphenyl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one、ケトヒドロキシ代謝物である

3-(2,5-dimethylphenyl)-3-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]decane-2,4-dione、

モノヒドロキシ代謝物である *cis*-3-(2,5-dimethylphenyl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]decan-2-one、エノール配糖体代謝物である

3-(2,5-dimethylphenyl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one の配糖体を spirotetramat として表す。

動物性農産品の残留基準値への適合判定及び消費による暴露評価のための残留の定義：Spirotetramat 及びそのエノール代謝物である

3-(2,5-dimethylphenyl)-4-hydroxy-8-methoxy-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one を spirotetramat として表す。

Spirotetramat のエノール代謝物は脂溶性ではない。

残留の定義に親化合物と 4 つの代謝物が含まれる。分子構造が複雑な場合には、不明瞭さをさけるために、残留物の成分の化学名を明瞭に与えるべきである。

例 11：Fenamidone の残留の定義

2 つの代謝物(RPA 412636 とその前駆体である RPA412708)の毒性学的な適切さが確認された。RPA412636 の毒性は、その親化合物に比べ 10 倍の毒性があると考えられている。

植物性農産品の消費による暴露評価のための残留の定義：Fenamidone、(S)-5-methyl-5-phenyl-3-(phenylamino)-2,4-imidazolidine-dion(RPA410193)の和に、(S)-5-methyl-5-phenyl-2,4-imidazolidine-dion(RPA412636)と(5S)-5-methyl-2-(methylthio)-5-phenyl-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one(RPA412708)の和を10倍して足す。計算は全て fenamidone として行う。

残留濃度 $C_{total}=C_{fenamidone} + C_{RPA410193} + 10 \times (C_{RPA412636} + C_{RPA412708})$

残留物は脂溶性である。

5. サンプリング

信頼できるデータは、試験の目的に沿って採取されたサンプルからのみ得られる。サンプリング法やサンプルの取扱法（包装、表記、運搬や保存）の選択には、最大限の注意を払わなければならない。一連の行動の全体を通じた一貫性を確かなものにするために、試験は計画されなければならない。サンプリングの方法とサンプリングの対象物は、試験の目的に応じて決まる。

作物残留試験では、商業流通する RACs 全体をサンプルとして採取すべきである。作物によっては、そこから1つ以上の RACs になることもある。例えば、トウモロコシからは穀粒(種子)、フォダー(ストーバー)、そしてフォレージが RACs になる。通常、サンプリング期間ごとに作物残留試験用に栽培されている区画から、それぞれの RAC ごとに1つのサンプルを採取する。

作物によっては、非可食部等を除いたり洗浄したりした後に流通するわけではない。そのため、そのような除去や洗浄の操作は、流通前の商業的な取り扱いとして行われる場合にのみ、サンプリングにおいても実施する。もちろん、リスク評価の目的においては、そのように処理されたサンプルから得られたデータが追加的に利用されるかもしれない。作物残留試験において推奨されるサンプリング方法を別添1に示す。

適合判定(検査)では、一次サンプルの数と重量への最低限の要求を満たした試験室サンプルから得られる残留濃度の平均値と残留基準値とを比較する。最大残留濃度を推定するための作物残留試験データを提供するためには、残留基準値が設定される農産品の部位をサンプルとして調製しなければならない。これとは別に、食品の消費による暴露量推定のためには、可食部における残留データが要求される。RAC と可食部が異なる農産品、例えばバナナでは、別々に分析する可食部と非可食部とに分けてさらにサンプルを調製しなければならない。

先行研究によって、植物性農産品の外側の部分に存在する残留物が内側の部分に接触することによって急激に分解することが示唆されている。ベノミル、キャプタン、クロロタロニル、ジチオカルバーメート、エトキサゾール、ホルベットが典型例として挙げられる。いろいろな植物性農産品を室温下で細切する数分間のうちに、残留する農薬の親化合物の 50-90% が分解するかもしれない。その他にも、サンプル調製の間に植物細

胞から放出された液体や植物がもつ酵素によって、様々な程度に分解する多くの残留物がある。可能な限り残留物の分解を最小限に留めるため、Codex ガイドライン(CAC/GL 33-1999)には、“バルクサンプルが必要とされる試験室サンプルに比べ大きい場合には、代表的な部分となるように分割すべきである。サンプリング器具や四分器を使ったあるいは、その他の適切な方法によりサンプルの減量が行われるかもしれない。しかし、生鮮の植物性農産品の単位あるいは全卵は切ったり壊したりすべきではない”と書かれている。

サンプル調製のためのガイダンスを別添 2 に示す。

6. 分析

6.1 作物残留試験において得られる分析値の品質への要求

新たな作物残留試験は、OECD の(あるいはそれに相当する)GLP 原則(GLP; Good laboratory practice、OECD、1995-2002)に沿ってあるいは、残留データの品質を確かなものにするため定められた国内の規制に適合した内容で、計画され、実施され、報告されなければならない。

6.2 分析法の性能に関する一般的な要求

残留基準値を設定するための評価の一部として、作物残留試験等の各種試験に使用される分析法の妥当性を規則的に評価する。

個々の分析法は、試験の目的や分析法により定量される化合物また、分析されるかもしれないマトリクスに対するその全般的な適正を、妥当性確認のためのデータや抽出効率を含む性能特性に基づき検証される。分析による回収に関するデータは特に重要である。試験や検証の対象となる農産品等を代表するマトリクスに対して、分析法の妥当性確認が要求される。JMPR において定量下限は、信頼できる回収(通常は 70-120%)と信頼できる併行分析時の相対標準偏差(通常は 20%以下)が達成されている場合の、残留物の最低濃度として推定される。様々なマトリクスに低レベルの残留物が存在することを示しはするが、定量データを与えないため、残留濃度の推定において検出下限は考慮されない。定量下限が、いつどのように推定されるかによって変わりうるものであることを認識する。

分析法は、食品の消費による暴露量推定、残留基準値の設定、加工係数の決定のためのデータを得るために使用される。残留基準値が設定されれば、分析法はその実効となる規制(検査)のためにも用いられる。分析法には、特定農薬の残留の定義に含まれる全ての分析対象を定量する能力が求められていることに注意する。暴露量推定の目的で使用される残留の定義は、検査の目的で使用される残留の定義と異なるかもしれない。そのため、異なる分析法が必要になることもある。結果的に、1つの分析法が特定の残留の定義に含まれる全ての化合物をカバーすることができない場合には、1つ以上の分析法

が必要になることもある。

技術的に可能な範囲で、主要な残留の成分は個別に定量されるべきである。特異性のない分析法の使用は一般に推奨されない。一部の分析対象や特定の残留物については、分析法が利用できないあるいは分析の実施が困難になるかもしれない。毒性学的に重要だと考えられる部分を全ての成分が含んでおり、単一成分が残留濃度の適切な指標にならない場合には、共通部分への変換が妥当である。このような状況下では、共通部分分析法が使用されるかもしれない。

試験所は一般に、存在する可能性のある全ての化合物に対する個別分析法を適用するための十分な余裕を持たないため、潜在的に回収率がより低くても、より多くの化合物を分析対象とする一斉分析法を、規制のための分析法として好む。一斉分析法に含めることができない分析対象の場合に、個別分析法を使用することになるだろう。

現実的に適切ならば、暴露評価用と残留基準値への適合のモニタリング用(検査用)として区別される2つの独立した残留の定義を決定できるようにするため、柔軟にデータを取得すべきかもしれない。そのような場合には、可能であれば、1つの共通部分の分析だけを行うのではなく、予想される残留の定義に含まれる個々の成分を別々に分析する。あるいは、最初に共通部分进行分析し次いで適切な指標となる分子を併行して分析する。

モニタリングを目的とする適切な分析法の有用性について、以下を考慮すべきである。
分析法は、

- ・ サンプルマトリクス中に存在する、残留の定義に含まれることになるだろう分析対象になり得る全ての化合物を定量する能力を持っていなければならない。
- ・ 曝露量評価の実施に必要な場合には、個々の異性体や類縁体を区別することができなければならない。
- ・ 十分な選択性を有していなければならない。その結果として、干渉する物質は定量下限の30%を超えてはならない。
- ・ 許容可能な回収と併行精度が示されていないなければならない。
- ・ 飼料として使用されるものを含む全ての作物、適切な場合には動物の組織、ミルクそして卵また、飼料として使用される場合にはそれらの副産物を分析の適用範囲としてカバーしていなければならない。
- ・ 農薬に処理された作物を家畜が消費するならば、可食可能な全ての動物性農産物を適用範囲としてカバーしていなければならない。
- ・ 検出可能な濃度の残留があるならば、加工画分も分析法の適用範囲に含まれなければならない。

規制の目的(検査)において使用される分析法は、技術的に可能であれば0.01 mg/kg以下の濃度の残留物の定量に適しているべきである。また、残留基準値が0.01 mg/kg以下

の場合には、最低、残留基準値の 0.3 倍となる濃度の残留物の定量に適しているべきである。ただし、後者の場合からは、残留物の濃度が検出することができない濃度である場合また、残留基準値が実質的に定量下限として設定されている場合を除く。

一般には、様々な試験に適用される残留分析法は、その目的に適していることを示すために、全てのマトリクスに対して妥当であるべきである。妥当性確認の程度は、既に利用可能であり報告されている情報に依存する。完全な妥当性確認のためのデータは、新規分析法に対してあるいは、既存の分析法が大きく変更される(例えば溶媒系や定量技術が変更される)場合にのみ必要とされるべきである。分析法を異なる農産品に適用する場合に、そのような変更が必要になることがある。

植物性のサンプルを分析する試験の場合には、試験すべき農産品の数は、試験結果の利用に依存する。妥当性確認データは分析される全てのサンプルマトリクスに対して提出されるべきである。また、規制用と暴露評価用の予想される残留の定義に含まれる全ての成分について妥当性確認がされるべきである。完全な妥当性確認のための実験は、代表的な農産品のカテゴリーから 1 つの RAC を選んで主に実施すべきである。

家畜が農薬処理された作物を食べる可能性がある場合には、また、給餌試験が要求あるいは提起されている場合には、家畜に由来する農産品における残留を決定するための分析法の妥当性が、以下のマトリクスについて確認されるべきである。ミルク、卵、そして全ての可食組織。組織には通常、ウシの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、家禽の筋肉、脂肪、肝臓が含まれる。多くの場合、ウシの農産品から得られた回収データを、ヤギ、ブタ、ウマ、ヒツジ、そして家禽に由来する製品について当てはめることが妥当である。

抽出効率の試験と確認、許容可能な性能パラメータの規準そして、報告様式を含む分析法の妥当性確認の方法の詳細は、幾つかの国際的に認められたガイダンス文書に与えられている。

完全な妥当性確認のためのスキームの最小要件は以下のとおりである。

- ・最低 2 つの濃度レベル(定量下限と定量下限の 10 倍)に対して、5 回の回収実験を実施する。
- ・2 つの管理用サンプルを分析する。
- ・方法の分析範囲をカバーした、5 濃度レベルに対し 1 点ずつ準備した検量線あるいは、3 濃度レベルに対し 2 回注入し準備した検量線。

以前に完全な妥当性確認がされた既存の分析法を、同一のカテゴリーに含まれる比較可能な他の農産品に適用する場合、通常は、実施内容を減らすあるいは限定した妥当性確認のデータがあれば十分である。

実施内容を減らした妥当性確認のためのスキームの最小要件は以下のとおりである。

- ・最低 2 つの濃度レベル(定量下限と定量下限の 10 倍)に対して、3 回の回収実験を実施する。
- ・2 つの管理用サンプルを分析する。
- ・方法の分析範囲をカバーした、5 濃度レベルに対し 1 点ずつ準備した検量線あるいは、3 濃度レベルに対し 2 回注入し準備した検量線。

分析を実施している間の分析法の性能は、適切な品質管理試験によって検証されていなければならない。

受け入れ可能な分析法の、最小限の一般性能規準は以下のとおり。

- ・検量範囲内での濃度と応答(信号)が直線関係であるべき。(溶媒標準溶液、マトリクスマッチド検量線のいずれもあるいはどちらかで)
- ・分析工程の全体を通じて、抽出液と検量線溶液の濃度が変化しない。
- ・平均回収と併行精度が表 3 の限界を満たしている。

表 3 農薬分析のための分析法の性能評価規準

濃度レベル	併行精度(相対標準偏差%)	平均回収(%)の範囲
≤ 1μg/kg	35	50-120
> 1μg/kg ≤ 0.01 mg/kg	30	60-120
> 0.01mg/kg ≤ 0.1 mg/kg	20	70-120
> 0.1mg/kg ≤ 1.0 mg/kg	15	70-110
≥ 1.0 mg/kg	10	70-110

定量される化合物、分析法の適用が推奨される農産品の明確な概要を含め、分析法は要約されていなければならない。さらに、分析法の特異性、併行精度、定量下限、分析法の妥当性が確認されている残留濃度の範囲、定量下限を含む個々の添加濃度ごとの平均的な回収と回収の相対標準偏差などが提供されなければならない。

提出される情報には、作物残留試験やその他の試験に用いられた分析法の原理・概要だけでなく、分析されるサンプルの正確な記述を含む分析手順の全体、サンプル調製時の残留物の安定性、抽出効率を立証するための試験、様々な濃度レベルにおける回収、定量下限、検出下限、サンプル(残留のあるサンプル、作物残留試験のコントロールサンプル)のクロマトグラム、そして定量下限と検出下限の推定方法が含まれていなければならない。

使用した分析法に関する主要な情報をまとめた要約表があるとよい。

事業者によって開発された分析法に加え、規制当局による検査での使用が適切な公開された分析法もまた提出されなければならない。CCPR は、規制の目的において使用可能な公開された分析法がない場合には、残留基準値の承認プロセスを進めないことがある。

6.3 分析値の取扱に関する注意

6.3.1 複数のデータが1件の作物残留試験の結果として提出された場合のデータ特性に応じた取扱

1つの作物残留試験の結果として、複数の残留濃度が提出される場合の原因に考えられる可能性を以下に例示する。最大残留濃度、STMR や HR の値の推定に、独立性の確認された作物残留試験が複数件必要であるという観点から、複製の種類を特定する。その上で、複数の残留濃度を適切に取扱う。

- a. 1つの試験室サンプルから分析サンプルが複製され分析された。
- b. 作物残留試験が実施された圃場全体から採取されたサンプル(圃場サンプル)の一部が分割され、試験室サンプルが複製された。
- c. 圃場サンプルが複製され、独立して分析された(個々の圃場サンプルは、農薬が散布された区画の全体から、ランダムに独立して採取された。)
- d. 1つの圃場中に区画が複製され、あるいは分割され、あるいは圃場の一部が区画とされ、そのそれぞれからサンプルが採取された後、独立して分析された(圃場全体を通じて同一の散布方法が採られたが、圃場全体が2つ以上の地域に分割され、分割された地域ごとに別々にサンプルが採取された。)
- e. 作物残留試験が複製され、複製された試験ごとにサンプルが採取された後、区別して分析された(同一地域で実施された作物残留試験は独立しておらず、複製試験と考えられるだろう。)

a と b の場合には、得られた結果の平均値が、1つの試験室サンプルにおける残留濃度の最良推定値と考えられる。c と d の場合には、得られたサンプル中での平均残留濃度が、最大残留濃度、動物への負担の計算のための高残留濃度、STMR の全ての場合に使用される。しかし、複製サンプルから得られた残留濃度のうち、最大の値が HR として使用される。全ての場合において、平均残留濃度は、丸める前の測定値から計算すべきである。

6.3.2 定量下限値未満での残留

一般的な規則として、対応する作物残留試験において得られた残留データの全てが LOQ 未満であった場合、STMR の値は、残留濃度が“本質的にゼロ”である科学的根拠が無い限り、LOQ に相当する濃度として想定されるだろう。支持する科学的根拠には、より短い PHIs であるいは、より高濃度の投与によって実施された作物残留試験での残留データが含まれるだろう。しかし、関連のある投与率あるいはより多くの投与回数、代謝試験からの推測あるいは関連する農産品から得られた作物残留試験データは含まれない。

異なる LOQs で報告されている2つもしくはそれ以上の作物残留試験データがあり、

いずれのデータでも LOQ を超える値の残留が報告されていないとする。この場合、STMR の値を選択する目的においては、最も低い LOQ の値を採用するのが通常である。取り扱う全ての作物残留試験データに、LOQ の最小の値を支持するデータがどのくらい含まれているかを、考慮し判断すべきである。

残留物の濃度が“本質的にゼロ”である根拠がある場合には、HR の値についても同じようにゼロを割り当てるべきである。

6.3.3 分析値の丸め

作物残留試験データに基づく STMR あるいは HR の特定において、数値の丸めを行うことなく、報告された実際の残留物濃度の値がそのまま、暴露量の推定には使用されるべきである。これは、実際の値が、規制目的に対して適切と考えられる実際的な LOQ を下回っている場合にも当てはまる。STMR や HR の値は、暴露量推定のための計算の途中で使用されるため、残留濃度の値を丸めることは不適切である。計算された値の丸めに関する一般的な規則として、数値の丸めは計算の最後の過程(最終的な結果を報告する直前)においてのみすべきである。

7. 作物残留試験データの検討

7.1 作物残留試験条件の比較

7.1.1 一般原則

最大残留濃度を推定する際には、報告された GAP を反映した作物残留試験により得られた全てのデータを検討する。信頼できる最大残留濃度推定の前提条件として、適切な数の独立した作物残留試験の実施が必要となる。また作物残留試験においては、地形の異なりや、栽培・管理の方法の違い、栽培する季節の違いを考慮した、よく計画されたプロトコルに従い実施されていることや、cGAP の採用が求められる。

作物残留試験データの検討では、はじめに、GAPs を反映した残留濃度の集団の均一性あるいは連続性を検討する。コンポジットサンプルにおける残留濃度の変動が大きいことや、適切な統計学的手法によって残留濃度の乖離が大きいことが示唆される場合には、検討しようとしている残留データの中に、異なる集団が含まれていることが疑われる。そのような場合には、最大残留濃度また、STMR や HR の値を推定する前に、残留データや作物残留試験の条件をより厳密に解析する。

天候や栽培の実施内容また、土壌の状態を要素とする地理的な場所の違いによって、農薬の減衰速度は変化しうる。実際的な条件において、対象とする農産品に対して実施できる作物残留試験の数は限定される。しかし、統計学的な代表性があるつまり残留濃度の集団として異ならないより大きなデータセットがあれば、一つの cGAP から得られる唯一の残留濃度を代表する作物残留試験から得られた小さなデータセットに比べ、より精確な最大残留濃度の推定の基礎となる。

残留データの選択における一般原則を以下に示す。

- ・推奨、登録等された使用の最大、すなわち最大の投与率、最大の投与回数、最小の収穫前期間での使用(すなわち、cGAP)に従い実施された作物残留試験の結果のみを、最大残留濃度の推定において検討する。
- ・1つの地理的条件について、cGAPを反映した十分な数の作物残留試験データがある場合には、最大残留濃度はそれらデータのみに基づき推定する。
- ・事前の経験によって、農業の実施内容や気候条件が同様な残留濃度をもたらすことが示されているならば、ある国におけるcGAPを、cGAPは適合しているが別の国で実施された作物残留試験の評価に適用することができる。
- ・合理的な理由が十分でない限り、異なるGAPsに従い実施された作物残留試験から得られたデータは統合しない。
- ・異なる残留データの統合を検討する場合には、残留データの分布を注意深く検討し、比較可能なGAPに基づく同一の母集団から得られるデータであることが期待できる場合にのみ統合する。検討においては、Mann-Whitney U-test や Kruskal-Wallis H-test のような適切な検定と専門家の判断が助けとなる。
- ・作物残留試験データの比較性を確立する際には、STMRの過小なあるいは過剰な推定に繋がるかもしれない、投与率、投与回数、収穫前期間(pre harvest interval; PHI)といった1つ以上のパラメータがcGAPから逸脱することによる、残留濃度への組合せ効果について考慮する。例えば、組合せの効果によって残留濃度の過小評価に繋がる、cGAPに比べ低い投与率、長いPHIに従って実施された試験のデータは通常採用しない。
- ・GAPに含まれる範囲で条件を変更した同一の試験において、複数の残留濃度が得られている場合には、より高い値を選択する。例えば、GAPにおいて最小PHIが21日と規定されており、作物残留試験においてPHIを21日、28日、35日と変化させて残留濃度が調べられた結果、35日のPHIで得られた残留濃度が最も高かった場合には、その値を採用する。

7.1.2 投与率

作物残留試験における実際の投与率は、GAPにおける最大投与率の $\pm 25\%$ 以内でなければならない。

cGAPに沿って農薬が使用されており、作物残留試験の条件がそれを許すならば、予想される残留濃度に残留データを調整するためにプロポーシヨナリティ(propportionality)の原則が適用される。

- ・プロポーシヨナリティのコンセプトは、比率としてGAPの比率の0.3倍から0.4倍の範囲で実施された作物残留試験から得られたデータに適用される。プロ

ポーションナリティの適用は、データセットに含まれる定量された残留濃度のみ妥当である。

- ・プロポーションナリティの原則に沿って調整された残留濃度のばらつきは、実際の残留濃度のばらつきの $\pm 25\%$ 以内であると考えることができる。

- ・プロポーションナリティの原則に沿った調整は、投与率が cGAP からのばらつきである場合にのみ適用される。 $\pm 25\%$ 以内だからといって、PHI 等そのほかの GAP のパラメータにこのコンセプトを適用することは受け入れられない。残留濃度の推定の全体において、不確かさを増加させないためにも、グローバルな残留データの利用など、不確かさをさらに大きくするような行為については、case-by-case の検討が必要である。

- ・現時点では、プロポーションナリティのコンセプトを、収穫後の農薬の処理には適用することができない。またデータがないため、水耕栽培される作物についても同様に適用しないことが推奨される。

- ・プロポーションナリティのコンセプトは、主要作物と主要でない作物の両方に適用することができる。残留データに関していえば、主要作物と主要でない作物との違いは、要求される作物残留試験の例数だけであり、残留濃度のプロポーションナリティとは直接関係がない。代表作物にプロポーションナリティが適用されたとしても、その結果を農産品のグループあるいはサブグループに外挿することへの懸念はない。

- ・加工農産品について、農薬の投与率の範囲また結果としての残留濃度の範囲で、加工係数は一定であると想定されている。そのため、調整したデータセットに対して加工係数を使用することができる。

- ・プロポーションナリティのコンセプトは、最大残留量の推定に十分でないデータセットにも適用可能であり、とても有用である。コンセプトの使用は、データの評価機関において case-by-case で判断されているが、ある場合にはすべてのデータが調整され、そのセットに基づき最大残留濃度が推定されることもあるだろう。

7.1.3 収穫前期間 (PHI)

PHI の変化をどの程度許容できるかは、残留物の減衰率による。残留濃度の $\pm 25\%$ の変化と関連づけるべきであり、減衰試験の結果から推定されるであろう。減衰率は徐々に小さくなる。そのため、ある PHI を中心に考えると、残留濃度が $+25\%$ になる PHI までの日数は、残留濃度が -25% になる PHI までの日数に比べ、より少なくなる。残留物濃度の減少がより緩やかであるほど、農薬のラベルに与えられた PHI を中心に考えられる作物残留試験での PHI に許容される期間の幅はより広くなる。

7.1.4 投与回数

作物残留試験における投与回数と登録されている投与回数とを比較する場合には、残留物の持続性と投与の間隔が要素となる。作物残留試験における投与回数が大きい(5、6回以上)としても、残留物の持続性が高いあるいは投与の間隔が異常に短くなければ、最終的な残留濃度への寄与が大きいと考えるべきでない。

時には、農薬の最終的な処理の前後の残留データが提出される。このデータは、その処理以前に処理された農薬の残留物が、最終的な残留にどれだけ寄与しているかを知るための直接的な証拠となる。また、農薬の最終的な投与から考えて3半減期以前に投与された農薬の最終残留への寄与は、重要でないと考えることができる。

7.1.5 剤型

多くの場合、剤型の違いはその他の要素に比べて残留濃度の変動に影響を及ぼさず、そのため、異なる剤型の農薬を用いた作物残留試験のデータは比較可能であると考えることができる。使用前に水で希釈する剤型が最も一般的であり、EC(Emulsifiable concentrate)、WP(Wettable powder)、WG(Water dispensible granule)、SC(Suspension concentrate)、SL(Soluble concentrate)が含まれる。これらの剤型が類似の残留を導くことは、実験的に明らかにされている。

作物栽培の遅い段階で、水に剤を溶かして葉面に処理する場合には、製品に有機溶媒あるいはオイルが含まれているかと PHI の2つを要素として、追加データの必要性を判断する。PHI が7日より長い場合には、残留の観点からは有機溶媒あるいはオイルを含むかについて特別に考慮する必要はない。WGを除き、PHI が7日かそれより短い場合には、これら剤型の使用による残留濃度が同等になることを示すためのデータが通常求められる。

作物栽培の中期あるいは後期に、有機溶媒あるいはオイルを含む剤型すなわち、ECあるいはEO(Emulsion, water in oil)が使用される場合については、それら剤型を使用した結果の残留がその他の剤型を使用した結果の残留と比較可能かを検証する必要がある。

7.1.6 作物残留試験データを解釈するための一覧表

複数の国で実施された作物残留試験のデータが利用可能な場合には、それぞれの作物残留試験の条件を一覧表にまとめ比較する。この比較により、残留濃度に影響する条件の違いを明らかにする。cGAPの代わりとなるGAPを評価するために使用される作物残留試験データにも、このこのコンセプトが利用できるかもしれない。

表にまとめることで、単一のcGAPに沿って各国で得られた残留データを概観することができる。次の段階として、残留濃度の集団について検証しデータをまとめるかを判断する。

表 4 には、一例として、複数の国において実施された作物残留試験の条件を一覧にして示す。

表 4 作物残留試験ごとの条件の違いの一例

作物	国	作物残留試験の条件					備考
		kg ai/ha	kg ai/hL	投与回数	PHI	残留物(folpet)濃度	
トマト	A(GAP)	1.7	0.15		7		
	A(作物残留試験条件)	1.7	1.5	7	7	2.4	
	B(GAP)		0.13		14		
	B(作物残留試験条件)	0.65	0.13	3	14	<0.05	
	B(作物残留試験条件)	0.65	0.13	3	14	<0.05	
	B(作物残留試験条件)	0.65	0.13	3	14	<0.05	
	B(作物残留試験条件)	0.66	0.13	3	14	<0.05	
	B(作物残留試験条件)	0.63	0.12	5	14	<0.02	
	C(GAP)	2.0			制約無し		
	C(作物残留試験条件)	2.0	0.67	5	2	1.0	
	C(作物残留試験条件)	2.0	0.71	5	2	1.6	
	C(作物残留試験条件)	2.0	0.66	5	2	1.8	
	C(作物残留試験条件)	2.0	0.71	5	2	0.45	
	C(作物残留試験条件)	2.0	0.72	5	2	1.3	
	D(GAP)		0.13		7		
	D(作物残留試験条件)	1.3	0.16	4	7	0.34	
	D(作物残留試験条件)	1.3	0.16	4	7	0.58	
	E(GAP)		0.15		10		
	F(作物残留試験条件)	1.2	0.13	4	10	0.60	
	F(作物残留試験条件)	1.3	0.13	4	10	0.70	
F(作物残留試験条件)	1.3	0.13	4	10(14)	0.80	PHI14での濃度が PHI10での濃度 (0.62 mg/kg)を超過	
F(作物残留試験条件)	1.2	0.13	4	10	0.43		
E(作物残留試験条件)	1.6	0.20	6	10	1.3		
E(作物残留試験条件)	2.5	0.16	6	10	1.2		

7.2 作物残留試験の独立性の確認

最大残留濃度、STMR と HR がどのような値で推定されるかは、同一の cGAP に従い実施された試験の残留データの選択に依存する。独立した作物残留試験の 1 件につき、1 つのデータポイント(1 つの残留データ)を選択する。栽培環境や栽培方法の変動を示すためには、十分な件数の作物残留試験が必要である。

個々の作物残留試験が、別々に処理された十分に独立したものと考えられるかの判断が必要となる。作物残留試験の独立性の確認では、以下の条件について検討する。

- ・ 地理的条件：地理的に異なる場所で行われた作物残留試験は独立していると考えられる。
- ・ 作付け及び投与日：作付けや農薬の投与日が 30 日を超えて異なる場合には、独立した作物残留試験であると考えられる。
- ・ 剤型：7.1.5 を参照
- ・ 処理の方法(例えば葉面散布、種子処理、直接投与)：同一の地理条件(site)に設置した異なる区域(plot)で、異なる処理方法によって作物残留試験が実施された場合、それらは区別されるものと考えられる。

- ・界面活性剤の添加：もし対応する農薬のラベルにアジュバントの使用が明記されていないのであれば、界面活性剤の添加は、独立して処理されたのと同じだけの、十分な違いを生じるかもしれない。
- ・投与率及び散布濃度：明らかに異なる投与率あるいは散布濃度で実施された作物残留試験であっても、実施が同一地域である場合には、独立ではない。最大の残留濃度を導く作物残留試験を選択するために、プロポーショナルリティの原則が適用されるだろう。
- ・作物の品種：単一の地域で異なる作物品種が栽培される場合も、独立した作物残留試験とは考えることができないだろう。
- ・投与の仕方：同一の地域で同一の散布方法によって実施された作物残留試験は独立しているとは考えることができない。
- ・投与用器具：同一の地域で投与用の器具だけを変えて行った作物残留試験は独立しているとは考えることができない。

天気(天候ではない)は、作物残留試験において得られる残留濃度を決定する主要因の一つになる。そのため同じ試験地域内(field site)に複数の区画をもうけて試験が平行して実施されたとしても、1つの試験地域あたり1つの作物残留試験データが選ばれる。

8. 残留基準値案の導出

8.1 作物残留試験の結果得られる残留濃度

最大残留濃度の推定は、主に、対応する cGAP を反映した農薬の使用により実施された作物残留試験から得た、信頼できる残留データに基づく。

cGAP に従い栽培・生産された農産品における残留が、短期曝露量に関する懸念につながる場合には、より残留濃度が低くなると予想される GAP に従い実施された作物残留試験のデータを最大残留濃度推定のために検討する。(短期曝露量に関する懸念につながるような残留濃度を与える GAP を cGAP として採用しない。)

作物残留試験は、家畜用飼料を含む生鮮農産品における農薬残留物の濃度を決定するために実施される。作物残留試験は、可能性のある最大の残留濃度につながる農薬の使用パターンを反映するように計画すべきである。

作物残留試験の課題は以下の通りである。

- ・提案または確立された GAP に従い農薬が処理された結果として、残留すると予想される農産品における濃度の範囲の定量
- ・適切な場合には、農薬残留物の減衰速度の決定
- ・曝露量評価を実施するための、STMR や HR といった値の決定
- ・残留基準値の導出

作物残留試験の用語には、目的とされたあるいはオーソライズされた使用方法とほぼ同じ農薬の投与が含まれている。つまり作物残留試験には、屋外また屋内(ガラスやプラスチックで覆われた)で生育させた作物や、収穫後に農薬を処理した作物における残留の検討、果実のワックスあるいはディップ処理による検討が含まれる。さらに作物残留試験には、そこで採用される手順を注意深く管理することや、信頼することのできる実験計画の策定とサンプリングが求められる。OECD 試験ガイドラインの記述に沿って実施される残留試験が、作物残留試験であると考えられている。

残留基準値は、登録されたあるいは承認された農薬の使用方法に基づく使用の結果として生じる残留物の特徴や濃度を決定するために計画された、作物残留試験によって得られた残留データに主として基づく。農薬の使用が意図される植物性農産品に対応する、すべての有用な作物残留試験が実施されるべきである。GAP に沿った作物残留試験の例数が限られている場合には、残留物の減衰試験や LOQ 未満での残留しか認められない場合に実施されるより高い頻度や濃度での試験といったそのほかの管理された試験の結果が、補足情報を提供することになる。残留データは一義的には通常収穫される成熟した作物に対して取得されるべきである。しかし、農薬の投与時に作物可食部の大部分が出現している場合には、通常収穫された農産品から得られた残留データを補完するために、いくつかの残留物の消失試験が要求される。

作物のうち可食部(ヒト並びに家畜の可食部)の形成期あるいは、食品または飼料となる農作物に残留が起こる可能性のある収穫期前あるいは収穫期に近い段階で農薬が投与される場合には、残留物の減衰データが必要となる。残留物の減衰データは残留物の評価において以下のような目的で使用される。

- ・ GAP によって要求される PHI よりも長い PHI において残留濃度がより高くなるかの検証
- ・ 残留物の半減期の推定
- ・ GAP に示された PHI に対し、PHI の変更が残留濃度に影響を与えるかの検証
- ・ 作物残留試験において採用された内容に直接相当するものがない、PHI を含む農薬の使用パターンを支持するための外挿の程度の case-by-case での割り当て
- ・ より GAP の実際に近い条件下での農薬の代謝への理解を助けるためのまた、残留の定義において適切な残留物が選択されていることを支持するための、全期間を通じた残留プロファイルの決定
- ・ ジャガイモあるいは落花生のような作物に投与される浸透性の化合物が最大残留濃度に達するまでの間隔の検証

国際的に取引される農産品における農薬残留物の最大の濃度を推定するために、理想的には、すべての輸出国に普及している典型的な農業の実施内容、生育や気候条件を代表している作物残留試験の結果が検討されるべきである。そのため、農薬のオーソライ

ズされた使用に起因する最大の残留濃度を残留基準値がカバーすることを確かなものとした。残留物の長期的また短期的な曝露量の現実的な推定値を得るために、対応する妥当なすべての作物残留試験データと補足情報を提出することがデータ提出者の責任である。

しかし、JMPRにおいても、データセットが十分であると判断されたならば、そのデータセットが世界全体を代表した農薬の使用を反映しているのかあるいはある地域に限定された使用を反映するのみかによらず、提出された情報を評価し最大残留濃度を推定していることは、強調しておく。

気候条件や作物栽培システムの多様性が考慮された幅広い範囲の地域において作物残留試験が実施されているならば、1つの季節の残留データだけであっても十分だと考えられるかもしれない。

8.2 作物残留試験の計画と実行

作物残留試験の計画、実施また報告について考慮すべき一般原則の概略を以下に示す。

作物残留試験

作物残留試験は、商業的により多くの作物が栽培されている地域で実施されるべきである。また、例えばバナナに袋がけをするのかしないのかや、地上部の溝に沿ってあるいは作物上部から水やりをするのか、ブドウの葉の剪定の仕方など、残留濃度に無視することのできない影響を及ぼす場合には特に、主たる作物の保護と農業の実施内容を反映させるべきである。例えば、サンドロームやサンディーロームのような土壤の種類を特定し、作物残留試験を実施したすべての地域について報告すべきである。農薬が直接土壤に投与されるのであれば、異なる種類の土壤を持つ複数の土地で作物残留試験を実施すべきである。

作物の種類

作物の種類によって、農薬の有効成分の吸収と代謝の能力が異なるかもしれない。作物残留試験の報告書では、試験にどのような作物品種を使用したか特定すべきである。一連の作物残留試験では、たとえば、果物として食べるブドウとワイン用のブドウのような商業的に重要な作物の品種、たとえば冬小麦と春小麦のような季節により異なる栽培品種、たとえば成熟の早いあるいは遅い果物といった栄養成長期の異なる品種や成熟期の異なる品種、チェリートマトのような形態的に異なる品種の選択を検討すべきである。このような作物品種の選択は、現実の農業の状況を反映した農薬の使用条件の幅を与えることになるだろう。

区画の広さ

作物残留試験が実施される畑の面積は、作物ごとに違うだろう。しかし、通常の農薬の使用方法を反映あるいはシミュレートできるだけの十分な広さがなければならない。これは十分に代表性のあるサンプルを採取するためであり、一般に、畝を設けて栽培す

る作物の場合には最低 10 m²、樹木性あるいはツタ作りをする作物の場合には典型的には 4 本の木もしくは 8 つのツタが必要である。もし可能であれば、機械的なサンプリングや収穫時のコンタミネーションを避けるための十分な広さも必要である。生育管理を類似・同一の条件で行うために、管理区画(未処理区画)は、処理区画の直近に確保すべきである。それと同時に、クロスコンタミネーションを避けるために区画を離したり区画間に干渉地帯をもうけたりすることも重要である。

被験物質(農薬)の投与

農薬の投与は、使用する器具の校正ができる限り、片手持ちで使うあるいは商業化された器具を使用し行われるだろう。作物残留試験において農薬の投与に片手持ちの器具を使用する際には、実際の商業栽培での実施を模倣した使用方法とする。

作物残留試験では、農薬の有効成分をラベルにある最大の比率、最大の投与回数また最小の投与間隔で(すなわち cGAP に従って)投与する。

投与のタイミング

農薬投与のタイミングは、病害虫やたとえば開花前あるいは花蕾の 50% が出現するといった生育の段階に関する管理への必要性、またあるいは、収穫前の何日目であるといったことによって決められる。たとえば、“収穫前の 14 日より短い日にこの製品を投与してはいけない”といった特定の PHI がラベルによって指定されている場合にはどのような場合であっても、cGAP の一つの要素として作物残留試験における PHI として守らなければならない。このことに比べると、投与時における作物の生育段階の重要性は小さい。逆に、たとえば出芽前、作付け時、開花前、指標となる葉あるいは花蕾の出現時といった作物の生育段階が GAP の決定的な要素になる場合がある。このような場合には、PHI の重要性は二次的になる。たとえば一年草に対する出芽前処理の場合を考えると、作付けから成熟までの期間が異なる品種を可能な限り多く含めることが、PHI の適切な幅を評価するために重要である。基本的に、すべての作物残留試験において、投与した作物の生育段階と PHI の両方を記録すべきである。

収穫前に行われたすべての農薬の投与に対し、投与率すなわち、単位面積あたりの農薬製品または農薬の有効成分の量を、たとえば kg ai/ha といった内容で表現する。また適切な場合には、濃度たとえば kg ai/100 L(=kg ai/hL)といった内容で表現する。

畝作りの作物

畝作りで栽培する作物(ジャガイモ、小麦、大豆など)への典型的な投与にはブロードキャストスプレーが用いられ、そのような場合には区画面積(縦 x 横)が考慮の主題となる。これに対し、ナッツ類、果樹、支柱で支えた野菜やツタのようないくつかの作物では、作物の高さ、樹冠の高さあるいは木の高さすなわち、農薬が処理された葉のある高さが、作物の畝の容量(row volume)あるいは木の畝の容量の推定あるいは、必要に応じて単位面積あたりの投与率を計算するために記録されるべきである。たとえば果樹やツタ作物、ホップやグリーンハウス栽培されるトマトのように、背の高い作物の葉面に

対する投与では特別な考慮が必要になる場合がある。これらの作物に対する農薬の投与方法としては、平面へのブームスプレーは共通な方法ではなく、(空気で助成し)霧状にして散布する器具が一般的に使用される。これら作物を対象に作物残留試験を計画し実行する場合には、様々な作物の生育段階における噴霧用溶液の濃度 kg ai/L と、スプレーした噴霧用溶液の容量 L/ha の両方を考慮し報告することが重要である。

種子への処理

種子処理に対する投与の率は、「 g ai/1000 kg 種子 」として表す種子の単位重量あたりの農薬の有効成分量と「 kg 種子/ha 」として表す播種率を用いるのが通常である。

残留物減衰試験

残留物減衰試験では、目的とする PHI に加え、3~5 のサンプリングのための間隔を設定すべきである(可能であれば投与後 0 日目のサンプリングを含める)。サンプリングする間隔は等間隔程度とすべきである。商業的な成熟度にある幅が許容されるのであれば、可能であれば、目的とする PHI に対して相対的により長いあるいは短い間隔をとってサンプリングを実施すべきである。GAP に複数回の農薬投与が含まれている場合には、以前の農薬投与の寄与や残留物の半減期への効果を検討するために、最後の農薬投与の直前にサンプリングすることが望ましい。

残留物減衰試験の計画として受け入れることのできる別の計画としては、“reverse decline”と呼ばれる計画がある。この計画では、区別した区画に目的となる商業的な収穫期から異なる間隔をとって農薬を投与する。商業的な収穫日となる同じ日にすべてのプロットからサンプルを採取することにより、収穫から異なる間隔で最後の農薬投与がされたことになる。短い期間に収穫されるような作物にとって、この実験計画は適しているだろう。たとえば、成熟に近い収穫前の乾燥葉の使用といった、投与後短い期間に収穫しなければならないような場合において計画を検討できるだろう。

残留物減衰試験を実施する際には、作物あたり一つ以上の農産品あるいはマトリクスのサンプリングが必要になるかもしれない。穀類のフォレージやフォダー、穀粒や藁といったように、作物の異なる生育段階で食品や家畜用飼料となる異なる農産品が生産されるような場合が該当する。その結果、1 回の残留物減衰試験の中に、2 組以上のサンプリング期間の設定がされることになる。

剤型

作物残留試験で試験される農薬の剤型は、可能な限り、商業的に利用可能で、その作物の生産に最終的に使用される製品に近いものであるべきである。

アジュバント

湿潤剤、展着剤、非イオン性界面活性剤また、作物油濃縮物のようなアジュバントを使用した結果、農薬残留物のより強い沈着、浸透、持続が起こるかもしれない。そのため、そのラベルによって不特定のアジュバントの使用が認められている農薬については、作物残留試験においてもアジュバントのラベルにある推奨される使用方法に従ってア

ジュバント(そこで利用可能なアジュバント)を使用しなければならない。特定のアジュバントの使用をラベルによって推奨している農薬については、作物残留試験においても、アジュバントのラベルによって推奨される使用方法に従って、特定されているアジュバントあるいは類似のアジュバントを使用しなければならない。

8.3 作物残留試験の例数

現在のところ、最大残留濃度、STMR や HR の値を推定するための前提となる、作物残留試験の例数に国際的な合意はされていない。異なる国が、農薬の使用登録に要求する最小限の作物残留試験の例数を決め、適切な最大基準値を設定している。

JMPR もまた、最大残留濃度、HR また STMR を推定するために要求する最小限の作物残留試験の例数を特定してはいない。(通常 6 から 8 例となる)作物残留試験とサンプルの数は、農薬の使用条件の多様性、残留データの乖離の程度、生産、取引また食品消費の観点からの農産品の重要度に依存する。上記の例数は、最大残留濃度の推定に必要な作物残留試験の最小限(absolute minimum)の数である。残留データ数が少ないほど信頼できなくなるので、最大残留濃度をより頑健に推定するためには、より多くの例数(主要作物については最小が 8 例、理想的には最低 15 例)が推奨される。

また主要でない作物については、その作物の分類に応じて、4 例あるいは 5 例の作物残留試験により得られたデータから最大残留濃度を推定することで、Codex 委員会並びに JMPR の意見は一致している。ほかに考慮すべき材料(過剰な率で投与しても検出可能な残留がないなど)がある場合には、case-by-case で、より少ない例数でも受け入れることができるだろう。

8.4 植物性農産品を対象としたグループ最大残留濃度、STMR と HR の値の推定

個々の農産品に対する最大基準値に対比されるものとして、農産品グループ残留基準値の設定は、国内的なまた国際的なレベルの両方において、長い間受け入れ可能な手段と考えられてきた。このアプローチの使用は、あるグループに含まれる全ての個別作物について作物残留試験を実施することが経済的には正当化することができない可能性の認識に基づいている。またこのアプローチは、柑橘果実のようなある作物のグループに使用方法が登録される場合には、国内的な登録のシステムにも論理的に適っている。原則として、このアプローチでは、あるグループに含まれる主要な作物に対する適切なデータがあれば、そのグループ全体に対する最大残留濃度を推定するのに十分かもしれないと認識される。

異なる状況下で異なる挙動をとる農薬があるかもしれない。その結果として、グループ残留基準値の設定につながるデータを常に得ることができる農産品を厳密に決めることはできない。もし、残留物の濃度が最も高くなる状況が特定できるのであれば、それに対応するデータを信頼して、その他の作物に外挿可能である。この外挿によって、

ある農産品における残留濃度が過剰推定されるかもしれないことが認識されている。許容可能な一例として、ガーキンについて得られた残留データのキウリへの外挿が挙げられる。しかし、表面積と重量との比が異なる結果としてガーキンにおける濃度がより高くなると予測されるために、逆向きの外挿(キウリの残留データのガーキンへの外挿)は不可能である。

外挿するためには、その土地での農業への取り組みや作物の生育パターンに関する詳細な知識が必要になる。例えば、世界中のどこでも、コムギには似た様な栽培方法が採られるが、ブドウには幅広く変化するさまざまな育て方がある。後者のブドウのような作物の場合には、対応する GAPs が比較可能であるかの確認に注意を払わなければならない。農産品の表面の特質、形状、生育の仕方、生育また季節ごとの耕作の比率、また表面積と重量の比率が果たす重要な役割における違いが大きいという観点から、適切な対応する情報が入手された時に、case-by-case で、外挿の判断はされるべきである。

現在、Codex における食品分類が CCPR において見直されている最中であり、Type 1 果実グループの分類が完了した。見直された分類では、サブグループごとにそのグループを代表する農産品挙げられている。CCPR は、代表する農産品の選定に下記の原則の使用を決めている。

- ・ 残留物の濃度が最も高くなるだろう農産品を代表とする。
- ・ 生産と消費が共にあるいはそのいずれかが主要な農産品を代表とする。
- ・ グループもしくはサブグループに含まれる関連する農産品と、形態、生育の仕方、害虫に関する問題、可食部の点において最も類似した農産品を代表とする。

上記 3 つの原則の適用は、グループもしくはサブグループごとに、そこに属する全ての農産品が同様の使用パターンあるいは GAP に従い農薬により処理されるという想定に基づいている。CCPR は、残留基準値のための農産品グループの世界的な使用を促進することで合意している。食品消費量と特定農産品の生産あるいはそのいずれかにおける地域的な違いを原因として変わる、異なる国あるいは地域において実施される残留農薬研究の使用に対する柔軟性を与えるために、代替りの代表作物が選択されることもある。

CCPR により適用される原則について、時折矛盾を生じ、同時には適用できないことが JMPR により指摘されている。例えば、形態的な観点から代表とされた農産品が、グループ内でより高い残留濃度を与えることが常に保証できない。また、CCPR による代表作物の選択は、残留というよりはむしろ、主に生産と消費もしくはそのいずれかによるものであるとも指摘されている。

Codex による食品と飼料の分類は、あくまで、個別のあるいはグループ化された農産品に対する最大残留濃度を推奨するための基礎として、case-by-case に JMPR では使用される。グループ残留基準値設定の前提は、代表作物に対するデータが利用可能ならば、

そしてグループに含まれる個々の農産品の間で GAP や慣習となった農業が同様であるならば、残留濃度は大きくは変化せず、同じグループに含まれるデータの利用できないその他の農産品に対しても十分にあり得る最大残留濃度が推定できるというものである。

データ評価のプロセスの透明化を進め、様々な状況での一貫した適用を促進するためには、JMPR では、過去の経験を考慮・評価し、農産品グループに対する残留濃度の推定において以下の原則に従い判断している。

- ・農薬がある農産品のグループあるいはサブグループに対して登録されており、農産品のグループ分類について Codex と国内との違いが許される場合にのみ、グループ最大残留濃度は推定される。

- ・cGAP を反映した残留濃度データのセットが 1 つにまとめられるだろう。個別の農産品に対するデータセットをいったん確立したら、農産品グループに対する残留濃度の推奨について、以下の原則に応じて検討されるだろう。

- ・一般に、各農産品の残留濃度の中央値が 5 倍の範囲に収まっている場合に、農産品グループ残留濃度の確立が検討されるだろう。

- (i) その農産品グループに含まれる個々の農産品における残留濃度の分布が統計学的に異なる場合には、グループでの残留濃度を推定するために、残留データを統合することができる。

- (ii) 個々の農産品における残留データに統計学的な違いが認められる場合には、十分なポイントの残留データが利用可能であることを条件として、最も高い最大残留濃度を与えるデータセットがグループに対しては使用されるだろう。

- (iii) (ii)により特定されたデータセットが、グループ最大残留濃度の推定に必要な十分なデータポイント(8 以上が望ましい)を含んでいない場合、その農産品の除外が検討されるべきである。

- ・あるひとつの個別農産品のデータセットについて残留濃度の中央値がその他の農産品における残留濃度の中央値に比べ 5 倍以上違う場合には、その農産品をグループには含まず除外し、除外したことを示す。

- ・グループに含まれる 1 つ以上の農産品について、残留濃度の中央値がその他の農産品における残留濃度の中央値に比べ 5 倍以上違う場合には、グループ残留濃度の推奨が適切でない可能性があり、入手可能な全ての情報に基づく判断が必要になる。

残留データの大きな変動が、その農薬やその他の要因に依存しているという観点からは、利用可能な残留データの case-by-case の評価の検討が必要になる。

利用可能な情報の case-by-case の評価のために、JMPR の経験に基づく以下の一般原

則と観察が考慮される。

- a. 一般に、農薬の使用パターンが類似していなければならない。作物グループの全体に適用可能でなければならない。農薬の使用パターンは異なっているが残留の程度が類似している場合には、グループ最大残留濃度が推奨されるだろう。
- b. 残留物の性質としての浸透性あるいは非浸透性、分解/消失の比率
- c. 作物グループと農産品グループの乖離を明確に示すべきである。例えば、“パイナップル”の用語が、ある文脈では圃場に植わった作物を意味し、別のある文脈では果実を意味するといったように、作物と農産品を表現するのに同じ用語が使われることがあるため、作物グループと農産品グループとの違いは常に明確ではない。圃場での使用では、農薬は作物に投与されるのであり、そのため、農薬製品のラベルには、作物あるいは作物グループが表記されるべきである。残留基準値と残留物は農産品に対して表現されるものであり、そのため残留基準値の表には、農産品と農産品のグループが表記されるべきである。
- d. 例えば果実、野菜といった Codex の大分類に対して最大残留濃度を推定することは控えられている。通常、残留データと許可された使用方法は、例えば仁果類や柑橘類といった、より小さな Codex のグループあるいはサブグループに対してのものである。
- e. 1つの農産品に対する十分なデータがない場合、最大残留濃度の推定を支援するために、GAP が類似した、例えば洋ナシとリンゴ、あるいはブロッコリーとカリフラワーのような類似した作物から得られたデータが使用される場合がある。
- f. 短期の暴露量推定が目的の場合には、最大残留濃度に基づく農産品の HR をグループ全体の単一農産品に対し適用すべきである。グループ HR の使用により ARfD を超える場合には、グループ最大残留濃度は推奨されるべきではない。
- g. 例えば仁果類などの農産品のグループに対して残留基準値が推奨されている場合には、単一の STMR の値が農産品のグループに対して計算されるべきである。
- h. 暴露量の評価後、農産品グループ残留基準値が、下記の最小条件に沿って提案されるかもしれない。
 - ・ 対応する適切な残留データが、そのグループにとって主要な農産品の少なくとも1つに対して利用可能である。(しかし、同じグループの農産品に対する対応するデータの全てが考慮されるべきである。) もし提案されるグループ残留基準値が本質的に幾つかの農産品や登録された使用方法にとって不適切だと分かる場合には、グループ残留基準値を改めるためのあるいは、特定の農産品残留基準値を提案するための追加データの提供が妨げられるものではない。

・そのグループに含まれる1つ以上の農産品について、IESTIの計算によって短期間での暴露量がARfDを超える可能性がある場合には、代わりとなるGAPや単一農産品への残留基準値の設定などの代替案が検討また推奨される。

- i. その他の検討が許されるならば、あるグループに含まれる残留濃度が高くなる可能性のある1つ以上の主要な農産品に関するデータが、そのグループに含まれる主要でない農産品に外挿される最大残留濃度の推定を可能にするかもしれない。
- j. 夏に急速に生育する作物に対する残留データを、あまり望ましくない条件下でゆっくりと生育する同じあるいは関連する作物に外挿することはできない。(例えば summer squash から winter squash への外挿など)
- k. 1つ以上の作物における農薬の代謝や消失に関する詳細な知見を、グループ残留基準値の設定において考慮しなければならない。
- l. JMPRにより推奨され、受け入れ可能だと思われるグループ残留基準値の設定に関する例を表5に示す。
- m. 他の条件が同じならば、場合によっては、未成熟な状態で採取されたが急速に生育する作物から得られた残留データが、表面積と重量の比率がより小さな近接に関連する種の作物に外挿されるかもしれない。作物の生育による残留濃度の希釈があるために、推定された最大残留濃度をガーキンからキウリに外挿することはできても、その逆の外挿はできない。
- n. 最終的な残留が予想されず、このことが代謝試験の結果から支持されているならば、個別の残留基準値をグループに外挿することがより容易にできる。例として、生育の非常に早い段階での投与、種子の処理、樹木性作物に対する除草剤の処理などが挙げられる。

Caseに応じてこれらの原則に従いまた、対応するサブグループに対する代表的な農産品の適用性を検証する。代表的な農産品に対応する十分な残留データが利用可能な場合には、残留基準値の推奨はそれらデータに基づくだろう。

表5 農産品グループの例と最大残留濃度推定のための相互支援(mutual support)

化合物	残留基準値を支持するデータのある農産品	最大残留基準値の設定が推奨されるグループあるいは農産品
ピリミカーブ	マンダリン、オレンジ	柑橘類
ピフェナゼート	リンゴ、西洋なし	仁果類
フルジオキシニル	リンゴ、西洋なし	仁果類
ピリミカーブ	リンゴ	仁果類
チアクロプリド	リンゴ、西洋なし	仁果類
ピフェナゼート	アプリコット、チェリー、もも	核果類
ピリミカーブ	チェリー、ネクタリン、もも、プラム	核果類
ピラクロストロピン	チェリー、もも、プラム	核果類
チアクロプリド	もも、スイートチェリー	核果類
ピリミカーブ	スグリ、グーズベリー、ラズベリー	ベリー及びその他の小粒果実類(ブドウといちごを除く)
チアクロプリド	スグリ、ラズベリー、いちご	ベリー及びその他の小粒果実類(ブドウを除く)
エンドスルファン	アボカド、カスタードアップル、マンゴー、パパイヤ	相互支援:アボカド、カスタードアップル、マンゴー、パパイヤ
エンドスルファン	ライチ、柿	相互支援:ライチ、柿
ピリミカーブ	ブロッコリー、芽キャベツ、カリフラワー、キャベツ	アブラナ科野菜
ピフェナゼート	カンタローブ、キウリ、サマースクワッシュ	ウリ科果菜類
プロパモカルブ	キウリ、メロン、サマースクワッシュ	ウリ科果菜類
ピリミカーブ	キウリ、サマースクワッシュ	ウリ科果菜類(メロンとスイカを除く)
チアクロプリド	メロン、スイカ	相互支援:メロン、スイカ
ピリミカーブ	スイートペッパー、トマト	ウリ科を除く果菜類(マッシュルーム、菌類、スイートコーンを除く)
ピリミカーブ	まめ(bean, pea)	マメ科野菜(大豆を除く)
プロパルギット	乾燥したまめ(bean)、そらまめ、ひよこ豆、ルピン豆	相互支援:乾燥したまめ(bean)、そらまめ、ひよこ豆、ルピン豆
ピリミカーブ	乾燥した豆(bean, pea)	乾燥した豆類(pulses)(大豆を除く)
エンドスルファン	ジャガイモ、サツマイモ	相互支援:ジャガイモ、サツマイモ
ピリミカーブ	ニンジン、ジャガイモ、テンサイ	根菜類及び根茎類
エンドスルファン	ヘーゼルナッツ、マカデミアナッツ	相互支援:ヘーゼルナッツ、マカデミアナッツ
ピフェナゼート	アーモンド、ピーカンナッツ	ナッツ類
チアクロプリド	アーモンド、ピーカンナッツ、クルミ	ナッツ類
アミノピラリド	大麦、オーツ麦、小麦	大麦、オーツ麦、小麦、ライ小麦
ピリミカーブ	大麦、トウモロコシ、小麦	穀類(コメを除く)
ピリミカーブ	大麦の藁、トウモロコシのフォダー、小麦の藁	コメを除く穀類の藁及びフォダー
アミノピラリド	大麦の藁、オーツ麦の藁、小麦の藁	大麦、オーツ麦、小麦、ライ小麦の藁

8.5 異なる地域で実施された作物残留試験から得られた残留データの統合

Zoning report*の検討結果として、農薬残留物に対する気候区分(climatic zones)の影響は小さいとの結論に合意がされており、同様の使用方法また生育条件下で得られた残留データは、その作物残留試験がどのような地理的な場所で実施されたかに依らず比較されうる。

*Report of the OECD/FAO Zoning Project Series on Pesticides, Number 19, ENV/JM/MONO (2003)4 16 May 2003

JMPR は、RAC を生産するための生育や調製の実施が比較可能であることを条件に、残留濃度を推定するために利用可能な作物残留試験データを世界的規模で利用することの原則を定めた。

第一段階：その国あるいは地域の cGAP を反映した作物残留試験によって得られた残留物が考慮されまた、対応する残留物が選択されるだろう。

- ・ある特定の国あるいは地域から、cGAP を代表した十分な数の残留データが得られた場合には、そのデータセットを残留濃度の推定に使用する。
- ・事前の経験によって、その農業の実施や気象条件が同様の残留をもたらすことが示されているならば、その cGAP に適合しているが別の国で行われた作物残留試験の評価に、ある一国の cGAP を適用することができる。
- ・その国あるいは地域で実施された作物残留試験により得られた残留データが十分でなくても、異なる投与率で実施された作物残留試験が考慮されるだろう。そして、最大の可能性のある残留濃度のデータセットを得るためにプロポーシヨナリティのアプローチに基づき残留濃度が調整されるだろう。

第二段階：第一段階によって十分な残留データが得られなかった場合には、cGAP に適合する作物残留試験を実施したその他の国から得られた相当する残留データあるいは、cGAP に対するプロポーシヨナリティによって調整された相当する残留データを得る。得られたデータは、第一段階で得られたデータと共に検討することができる。

第一段階と第二段階とで得られたデータセットは、それらの中央値が 5 倍の範囲に含まれていれば統合することができる。統合されたデータセットに含まれる個々の残留濃度が、中央値の 7 倍の範囲を超えて乖離している場合には、残留濃度を推定するためのデータセットとしての適正を、相当する情報を考慮してさらに注意深く検証する必要がある。この 7 倍という設定は、1950 件の残留データのセット(個別の残留濃度として 25766 データ)を詳細に解析した結果に基づいている。このデータセットの解析結果として、その残留データが単一の国から得られたものかあるいは異なる地域の国から得られたものかによらず、対応するデータセットの中央値の 7 倍の範囲に約 90% の残留データが含まれることが明らかにされている。

8.6 植物性農産品における最大残留濃度の推定

JMPR では、提出された情報と作物残留試験のデータから選ばれた残留濃度の値に基づき、最大残留濃度推定の可能性が検討される。この検討に引き続き、GAP に従って使用された農薬の農産品における最大残留基準値が提案される。

最大残留濃度の推定では、全ての対応する情報、特に作物残留試験によって得られた残留濃度、また作物残留試験の条件と確立された GAP との一致が考慮される。Codex における最大基準値(Codex MRL)の推定と勧告の手順は、国レベルでの推定と勧告の手順とは若干異なるかもしれない。これは、Codex MRL が世界的にオーソライズされた農薬使用によってもたらされる残留をカバーし、そのことによってさまざまな農業の実

施と環境条件を反映しているためである。国レベルの残留基準値は、その国における GAP により密接に関連している。

作物残留試験は、そのときに普及する GAP に従い実施されるが、GAP は投与の比率、剤型、投与方法、投与回数と PHI の変更によってしばしば修正されうる。GAP が修正されたときには、プロポーシヨナリティの原則が当てはまるかも考慮しつつ、作物残留試験の条件が対応する修正された GAP に未だ十分に近いと言えるかの判断が必要になる。

8.6.1 最大残留濃度の推定で考慮される情報

作物残留試験における農薬の単位面積当たりの投与量は、商業的な実践における可能性のある変化を含め、GAP による投与量の約±25%以内であれば、GAP と一致していると考えられるのが通常である。ほとんどあるいは全く残留がない場合には、より高い投与率で実施された試験により得られたデータが重要になるだろう。cGAP に適合した作物残留試験によって得られた利用可能なデータが最大残留濃度の提案に十分でなく、残留濃度を cGAP によって調整可能な場合には、プロポーシヨナリティの原則が適用される。

・投与方法と投与回数

農薬の投与方法は、残留濃度に極めて大きな影響を及ぼす可能性がある。例えば、直接投与と全面散布とを比較することはできない。また、地上部への投与と地面への投与も比較することができない。

持続性のない農薬にとって、投与の回数は残留濃度に影響を及ぼしにくいだろう。持続性のある農薬にとって、投与の回数は、残留濃度に影響を及ぼすと予測される。作物の特性も考慮すべきである。例えば、サマースクワッシュは開花後数日以内に収穫されるだろう。そのため、開花前に投与した非浸透性農薬の残留濃度は低くなることが期待され、投与の回数は残留濃度に対してほとんど効果を持たないだろう。

・収穫前期間(PHI)

農薬の投与後収穫するまでの期間(収穫前期間)は、必ずではないが通常、残留濃度に影響する。

・検出することのできない残留

種子の処理や生えてくる前の除草剤処理のような、いくつかの農薬の使用方法では、最終的に収穫される農産品でその残留物が検出されないことが通常である。しかし、たくさんある作物残留試験の結果の中には、時折、残留物が検出されているものもある。GAP に従った使用の結果としての残留が、多くの場合に検出できない一方で、最大残留濃度の推定の際には、時折検出される残留を無視すべきではない。ジャガイモにおけるホレートと作付け前のグリホサート処理に起因する残留は、このような場合対応する 2 例となる。

・気候

ある国において確立された GAP に従いかつ、その国の中での気候条件や作物管理実施内容の変化を反映して作物残留試験が実施されていた場合に、その作物残留試験に気候条件が適切に反映されていることのより高い確からしさが与えられる。同様の気候条件と作物管理実施内容をもつその他の国において実施された作物残留試験は、case-by-case に受け入れられるだろう。気候条件の評価は難しく、多くの農薬の持続性にとってより重要であるために残留濃度にとっても重要となる、温度あるいは日光の強度のようないくつかの気候条件の違いに注意した評価が必要になる。

・作物の記述

GAP の実行と GAP への適合を管理可能にするため、CCPR は取引される状態の農産品に対して Codex MRLs を設定する。そのために、最大残留濃度は実行可能な限り農産品の全体に対して推定される。

国内 GAP で特定されている作物と同一の作物を使用して、作物残留試験は実施されるべきである。作物残留試験において使用される作物の適切な記述は、実施された作物残留試験に使用された作物と農薬のラベルに記載する作物とを一致させるために重要である。Codex による分類は、収穫された農産品に対して使用すべきである。“まめ類”といった作物の記述は、幅広い種類の“まめ類”が栽培されているため、解釈を困難にする。より具体的な記述が必要である。結球レタスと非結球レタスでは、同じように葉面投与しても、残留濃度が異なるかもしれない。そのために、単純に“レタス”とだけ作物を記述した作物残留試験の結果は利用できなくなるかもしれない。

国内の農薬製品のラベルにある葉菜類、キャベツ類、マメ科の豆といった作物グループが Codex の農産品グループと同じとは限らない。国内ラベルの作物グループに含まれる特定の作物を確認することが必要である。

・残留濃度の変動

残留濃度に予想される変動への注意が必要である。商業栽培時にあり得る条件、投与方法、季節そして栽培の実施内容の幅を真に反映したデータであるならば、無視することのできない残留濃度の変動が予想される。評価済みのデータを JMPR が解析した結果からは、圃場間での残留濃度の相対標準偏差は、時に 110%を超えていた。豊富なデータが利用できる場合には、残留濃度の乖離や変動を考慮することが、最大残留濃度の推定値における小さな違いの解釈を誤らないようにするために役立つ。大多数の作物残留試験データ(多くの場合に 6-8 データセット)に当てはまる、限定されたデータしか利用できない場合には、実際の変動が低く推定される可能性があり、現実的であり実用的でありそして一貫している推定値を得るための判断が必要になる。批判的な意味ではなく、データは幅広く乖離し変動する。もし複数の場所で数年にわたり作物残留試験が行われ、結果が得られたならば、それは商業栽培の実施内容をよりよく表していると同時により広い範囲でばらつくだろう。気候、農業の実施内容、病害虫の状況や農薬の推奨される

使用に関して一定と想定することのできる限定された区画内での残留濃度の変動に加え、例えば地中海や熱帯地域といった気温の異なる国等、条件が幅広く異なる区画間での一層大きな残留濃度の変動があるだろう。使用条件の違いが非常に大きくなるならばその結果は、異なる残留濃度の分布となる。

たくさんのデータや情報が利用可能な場合でさえ、状況はしばしば複雑になる。代わりとなる解釈も可能であり、だからこそ現実的であり実用的でありそして一貫している推定値を得るために判断が必要になる。

8.6.2 最大残留濃度を推定するための残留データ選択の原則

最大残留濃度の推定では、報告されている GAP を支持しているあるいは反映している作物残留試験によって得られた全ての残留データを検討する。

残留濃度の分布が複数であることが疑われる場合には、高い残留濃度を含む分布を示す限定的なデータが、その分布(そして農薬の使用パターン)を反映した最大残留濃度の推定に十分でなくなるかもしれない。そのような場合には、利用可能な残留データが十分にある、農薬の使用方法だけを反映した最大残留濃度が推定されるかもしれない。一方で、以前の推定値の元となった GAP が変更されるあるいは、最大残留レベルの推定に使用されたデータを取得したオリジナルの作物残留試験が現時点で再考され不適切でない限り、より低い残留濃度を示す新たな少ないデータセットによって以前の推定値を再考したり低く設定し直したりすることはできない。

Codex による定義と JMPR の一般原則とに従い、最大残留濃度は一義的に、最大の残留濃度を与える GAP(cGAP)、すなわち、1 つの GAP(ラベル)に指示された通常許される最大の投与率と最短の PHI に従い農薬が投与された結果として予想される最大の残留濃度を代表する作物残留試験の結果に基づき推定される。このことは、最も高い濃度の残留を与えると予想される国内的に勧告され、オーソライズされ、登録された農薬の使用方法に従った作物残留試験の結果だけが最大残留濃度の推定には含まれることを意味する。すなわち 1 国当たり cGAP は 1 つだけ、そして様々な国の cGAP のうちの 1 つだけが、最大残留濃度推定のためのデータの選択では使用されることを意味する。最大残留濃度を推定するために選択された残留濃度の独立性を確かなものにするため、1 つの試験が複数の区画(plot)で併行して実施された場合には、試験の実施された地区(site)あたり唯一 1 つの圃場(field)で行われた試験の結果のみが通常選択される。

暴露量の問題が特定されている場合には、cGAP の代わりとなる GAP の評価が焦点となる。そのような場合においては、残留データが許容するのであれば、代わりの国内 GAP が考慮され、その GAP を支持する残留データのセットが急性毒性への懸念に繋がらない最大残留濃度の推定に使用される。

同様の残留パターンを示すことが明らかにされているあるグループに含まれる農産品を網羅するために、最大残留濃度の推定値は外挿に基づくかもしれない。1 つの農薬

と農産品との組合せに対するデータセットの評価に使用される原則が、1つの農産品グループ内での評価に適用されるかもしれない。例えば、1つの農産品について得られた最大残留濃度データに基づくあるグループの最大残留濃度の推定のために、“1つのGAPの原則”が適用されるかもしれない。

ここに概要を述べている一般原則によって網羅することのできない状況があるかもしれない。そのような場合には、case-by-caseの考慮が必要となり、利用可能な全ての情報と以前の経験に基づく専門的な判断が必要となる。

少数の残留データしか利用できない場合には、最大残留濃度の推定値について以下を考慮する。

- ・作物残留試験により得られた利用可能なデータセットにおける最大値と中央値。
- ・ラベルにある率以外の率で投与された結果としての残留濃度。(例えば、ラベルにある最大の率で投与しても検出される残留がないことを支持するために2倍の率で投与されたサンプルにおけるLOQ未満の残留濃度の使用、あるいはPHIに規定されたよりも長い間隔を置いて採取したサンプルから得られた最大の残留濃度の使用。)
- ・作物残留試験によって得られる残留データの典型的な分布に関する経験。
- ・代謝試験から得られた残留物の挙動に関する知見。例えば、表面への残留か否か、葉から種子あるいは根に転流するかなど。
- ・比較可能な作物について実施された作物残留試験から得た知見。

8.7 個別農産品を対象とした最大残留濃度の推定における特定の考慮

8.7.1 果実類並びに野菜類

果実類並びに野菜類を対象とした最大残留濃度の推定において、これまでに述べた一般的な考慮事項の全てが適用される。果実類並びに野菜類に対する農薬の投与は、植物の生育過程のどのような段階でも、また播種の前後の土壌に対しても行われる可能性があり、残留濃度は処理の方法に高く依存する。

収穫前期間(PHI)は通常、GAPの重要な要素の1つであり、残留濃度に大きな影響を与える。果実類並びに野菜類にとって、収穫に近い時期での葉面投与は特に重要である。

果皮と果肉の重量がわかっているならば、果実全体としての残留濃度は、場合によっては果皮と果肉別に得られた残留データから得られるかもしれない。

8.7.2 穀粒並びに種子

穀粒あるいは種子に対する残留基準値は、農産品の全体に適用される。ある種の穀粒と種子は殻(husk)付きであり、また別の穀粒と種子は殻無しであるため、農産品がどのような形状であるかを区別できることと、codex分類に従って生鮮と加工された農産品を記述することが重要となる。時折、精米の残留データが提出されることがある。農産品がどのように分類されるかによって、残留濃度は通常大きく異なる。最大残留濃度は、

国際的に取引される状態の農産品における残留濃度に基づき推定される。

穀粒と種子が粉碎されている場合、それらは加工農産品に属する。

8.7.3 フォレージ並びにフォダー

農薬は、家畜飼料となるフォレージやフォダー用の作物の生産にも必要であり、その結果として、フォレージやフォダーでの残留も予想される。作物の水気が多い段階はフォレージとして知られ、多くの場合生えている状態のまま家畜が直接食べるか、刈り取ってすぐに家畜に与えられる。トウモロコシのフォレージやアルファルファのフォレージ、マメ科作物のツタが例として挙げられる。作物の乾燥したあるいは水分含量が低くなった段階はヘイ、藁、あるいはフォダーとして知られ、商取引用の農産品として容易に貯蔵や輸送される。

Codex MRL が必要となる国際的に取引される農産品ではないため、JMPR はフォレージに対する MRL を勧告しない。しかし、フォレージにおける残留データは評価され、家畜への暴露量を推定に用いられる。

主要な作物への勧告がない場合、家畜用飼料や加工された農産品に対する勧告もされないだろう。

国際的に取引される乾燥した飼料用農産品に対する最大残留濃度は乾燥重量として表現・勧告される。

8.8 主要でない作物への残留データの外挿

主要作物やあるグループにおける最大残留濃度を推定するために適切と考えられたデータは、一般に、主要でない作物を含むグループの全体に対する最大残留濃度を推定するために十分であると考えられる。

しかし、適切な情報があれば、一つ以上の主要作物から主要でない作物への外挿は、case-by-case に判断される。適切な情報には、対応する作物に対する GAP の情報、元となる最大残留濃度を支持するために使われた残留データへの参照、そして外挿に対する論理的な説明が含まれる。

主要でない作物への外挿を支持するために提出されるデータには、以下の情報が含まれていなければならない。

- ・ 以下に関する背景となる情報：その作物を主要ではないとする理由、病害虫管理の観点から農薬を使用することの重要性、農薬の使用の程度、そして国際的な取引における問題あるいは可能性のある問題の特徴。
- ・ 以下に関する記述：主要作物の生産における慣習的な実施内容、主要作物について承認あるいは登録された農薬の使用方法。
- ・ 以下に関する記述：主要でない作物の生産における慣習的な実施内容、ラベルを含む承認あるいは登録された農薬の主要でない作物に対する使用方法、主

要作物での残留濃度と同様の残留が主要でない作物で起こると予想することの理由。

- ・最大残留濃度の推定が可能な、主要作物に対し実施された作物残留試験の結果あるいは、その結果がすでに評価済みである場合には、それへの参照。

利用できる場合には、下記の補足情報をデータの提出に含めるべきである。

- ・主要でない作物を対象に行われた承認あるいは登録された使用方法による作物残留試験から得られたデータ。
- ・農薬がすでに使用されていると知られている場合には、典型的な商業栽培条件下で生産された主要でない作物のモニタリングデータ。

8.9 作物残留試験により得られたデータに基づく、植物性農産品を対象とした最大残留濃度推定のための統計学的方法 (OECD MRL calculator による計算)

いくつかの規制当局は、最大残留濃度のハーモナイズされた推定を促進するために、すなわち同一の残留データセットであれば評価者が異なっても同一の最大残留濃度の推定値が得られることを目的として、統計学に基づく計算方法を使用している。適切かつ妥当性の確認された統計学的方法の適用が、最大残留濃度推定の透明性を向上させ、結果的に国際的に幅広く受け入れられることにつながるだろうと、示唆されている。

OECD MRL calculator*は、上記の目的を達成するために開発され、JMPR における最大残留濃度の推定においても使用されている。1)潜在的な残留濃度分布の 95% タイルを反映し、そのことによって、GAP に従って農薬を使用し生産された農産品が規格に不適合になる機会が減少することになる、最大残留濃度を推定するためのツールの提供、2)同一のデータであれば、異なる専門家や国によって検討されたとしても、ハーモナイズされた最大残留濃度が推定されるメカニズムの提供を、OECD MRL calculator は目指している。

*OECD MRL Calculator: User Guide Series on Pesticides No 56, 2011.

LOQ 以上の値を含むデータセット(not fully censored datasets)に対しては、3 つの計算結果の最大の値が、残留基準値案としてさらなる検討に進められる。

- ・残留基準値案が常に最大残留濃度以上の濃度となることを保証するため、最高の残留濃度(HR)が“フロア値”として使用される。
- ・データセットの算術平均と標準偏差の値が計算される; “算術平均に標準偏差の 4 倍の値を加算した値”が、基礎提案値として評価される (Mean + 4 x SD 法と呼ぶ)
- ・“3 x Mean x CF”法における CF は、補正因子(correction factor)であり、最大残留濃度推定のために選択されたデータセットにおける残留濃度の分布にあわ

せ、データセットの相対標準偏差が最低 0.5 になることを保証する。

残留濃度の全てが LOQ の値を下回った場合には、LOQ の最も高い値を最大残留濃度の推定値とする。

作物残留試験において1つの区画から2つの複製サンプルが採取されている場合には、残留濃度の平均値をスプレッドシートに入力する。計算された最大残留濃度が、2つの複製サンプルの分析値のいずれかの値よりも低い場合には、最大残留濃度推定のために選択されたデータセットにおける残留濃度の分布を考慮に加え、推奨する残留基準値案が調整されるべきである。

データセットが 3~7 個の残留濃度の値で構成されている場合、OECD MRL calculator によって“データセットが小さいため、最大残留濃度の推定値の不確かさが大きい ; High uncertainty of MRL estimate due to [small dataset]”というメッセージが表示される。これは、そのようなデータセットに対して計算されるどのような統計量にも無視することのできないレベルの不確かさが付随していることへの注意を OECD MRL calculator の使用者に対し促すためである。8 個の残留濃度で構成されたデータセットに対する、推定される失敗の率(すなわち、最大残留濃度が残留濃度分布の 95% タイルを下回る確率)は、約 25%に達する。残留濃度分布の 95%タイル値を過小でも過剰でもなく最適に推定するためには、理想的には 15~20 個の妥当な残留濃度の値が必要となる。

OECD MRL calculator の使用に関する詳細と、それに採用されている統計学的な原則は、OECD MRL Calculator User Guide(別添 3)と OECD MRL Calculator Statistical White Paper(別添 4)に記述されている。

9. その他

9.1 GAP 情報の比較の詳細

GAP の情報は、農薬の最大残留濃度を推定するための基礎となる。GAP の情報は、最大の残留濃度を導く農薬の使用に関するシナリオを特定するために使用する。(そのような GAP はクリティカル GAP; cGAP あるいは最大 GAP と呼ばれる。)

登録あるいは承認された GAP は、国と国との間で大きく変わるだろうし、特に気候の大きく異なる地域間では、使用方法がしばしば大きく異なる。生育条件と作物のタイプは、農薬の使用方法が大きく異なる原因になる。GAP の定義に従い、農薬は残留濃度が実行可能な限り最小となるように使われるべきである。実行可能な最小量を超える残留濃度は、不必要に高い投与率あるいは、不必要に短い PHI の結果であり、GAP のコンセプトに反している。

検討されている現在の GAP 情報が提供されていなければならない。cGAP は、同一の国における同一の作物に対する同一の農薬の最大投与率、最も短い PHI を含む現在登録されている使用のセットであり、作物残留試験における農薬の使用方法はこの cGAP

を反映したものでなければならない。GAP 情報は、標準化された様式に従い、系統的に示されなければならない。GAP 情報が様式に従い示されることで、作物残留試験条件との比較を容易にする。

GAP 情報の要約は、提出されたデータを評価する上での補助となり、認証されたラベルに加えて提供されるべきものである。GAP 情報の要約に加えて、認証されたオリジナルラベルの複製も提出されるべきであることを強調しておく。

GAP 情報の要約には、ラベルに依って特定されていない、いかなる使用情報も含めてはいけない。(例えば kg ai/ha とのみ特定されている場合に、kg ai/hL という使用情報を含めてはいけない。特定の生育段階での投与が認められているからといって、PHI を計算してはいけない。特定されている間隔と PHI から投与回数を計算してはいけない。)

Codex 分類に示された農産品グループの農産品を代表していない限り、葉菜類や果物といったグループに含まれている作物は、個別に明記すべきである。妥当なラベルが提供されないならば、その化合物の特定の使用について評価することはできない。

現在の GAP を反映したラベルは「提案される」ラベルとは明確に区別されるべきである。さらに、GAP の要約、作物残留試験との相互比較を容易にするラベルのインデックス化が評価をしやすくする。

農薬の使用方法は、データの提出者によって、以下 2 つの観点から要約されていなければならない。観点 1：生物学的な効き目。観点 2：剤型及び投与方法。生物学的な効き目については、管理する主要な害虫や病気をリスト化することあるいは表にまとめることによって示すことができるだろう。表によってまとめる場合、その表には作物、管理する害虫、農薬の投与に関する情報が必要になるだろう時期の作物の成長段階を含めなければならない。表 6 に一例を挙げる。

表 6 農薬の効能に関する情報の一例

作物	管理する害虫/病気	投与のタイミング
バナナ	アブラムシ、穿孔虫、ソウムシ、線虫	年に2-4回
ワタ	土壌の害虫、ハリガネムシ	植え付け時に畦の溝に処理
ジャガイモ	black maize beetle、ハリガネムシ	植え付け時に畦の溝に処理
サトウキビ	線虫、pink spittlebug、サトウキビアワフキムシ、West Indian canefly、コガネムシの幼虫、ハリガネムシ	植え付け時あるいは追肥時に、畦の溝に処理。PHIは4ヶ月

剤型、投与方法、農薬有効成分の一回当たりの投与量の割合を表にまとめる。GAP に従った使用として妥当な、特定の情報(害虫に応じた投与量、繰り返し投与する場合の特定の最長間隔、成長期を通じて投与される有効成分の総量、灌水処理あるいは空中処理における制限)は、注記する。表 7 に一例を挙げる。

表 7 GAP 情報比較の一例

作物	国	剤型	投与		散布			PHI, 日
			方法	率 kg/ai/ha	濃度 kg ai/hL	回数	間隔	
大麦	A			1.5				21
マメ類	B	WP 800 g/kg	葉面散布	0.6-1.5	0.1-0.25	3-4		7
マメ類	C	WP 800 g/kg	葉面散布		0.13	1-2		7
マメ類(鞘付)	D	WP 800 g/kg	葉面散布	1.6	0.16			21
アブラナ科野菜	E	WP 800 g/kg	葉面散布	0.35-0.40				10
レタス	A	WP 800 g/kg	葉面散布	0.64				21-41
レタス	F	WP 800 g/kg	葉面散布	2		1週間ごと		11

9.2 分析における注意点

9.2.1 分析における残留農薬の抽出効率への注意と検証

データがある場合には、分析法で使用されるサンプルからの抽出の効率について、代謝試験により得られるサンプル中の残留成分に対する放射能測定の結果と比較する。

抽出効率は分析法開発の鍵となる要素であり、通常使用される溶媒と条件(温度、pH、時間)に対してデータが提出されるべきである。不十分な抽出効率は、分析法バイアスの主たる要因となるため、抽出効率は、分析結果の確からしさに重大な影響を及ぼしかねない。しかし、分析前の短時間に添加したサンプルを用いて実施される従来の回収検証では確認することができない。残留の定義に含まれる全ての残留物が効率よく抽出されていることの厳密な妥当性確認は、サンプルへの通常の残留の仕方を反映して含まれるに至った分析対象を含むサンプルを用いてしか実施することができない。一般に代謝試験がそれに当たる。代謝試験では、放射性標識された分析対象の平均値によって抽出の効率を求めることができる。

植物並びに動物に由来する食品における結合した外因性化学物質の残留物に対する IUPAC の報告書では、“残留物分析法において用いられる抽出の手順は、表記あるいは適正農業規範に沿った方法で放射性標識された化学物質が投与された試験において得られたサンプルを用いて妥当性確認すべき”と推奨されている。

理想的には、代謝あるいは転作試験により得られる農産品が、規制のための分析法並びに作物残留試験や転作試験に用いられる分析法の抽出効率を決めるために確保されるべきである。なぜその作物を選択したかの正当性の根拠は、試験報告書に含まれるべきである。対象となる分析法の抽出手順を、確保された農産品に適用すれば、放射化学的な手順(燃烧分析や液体シンチレーションカウンティング、放射能検出器を使用したクロマト解析)によって、抽出効率を容易に決定することができる。抽出効率は、分析対象となる可能性のある全てではないかもしれないが大部分の物質を取り除くために計画された厳密な抽出手順によって農産品が操作される代謝試験から得られる、抽出された相対的な量に対して比較することができる。この比較は、放射性物質による妥当性確認(radio-validation)として知られ、可能であれば全ての分析法に含まれる抽出スキームに対して実施されるべきである。Radio-validation の代わりとして、アセトン+水、酢酸

エチル、アセトニトリルといった頻繁に使われる抽出溶媒を含む抽出効率の比較試験を、残留の定義に含まれると予想される化合物を対象に、作物残留試験によって得られたサンプルに対して実施することが可能である。対応する規制のための分析法に使用される溶媒の抽出効率に関する情報が提供されるべきである。

新たな分析法開発において使用することのできる、代謝試験によって得られたサンプルが既に無くなってしまっている場合には、2つの溶媒系の“橋渡し”をすることが可能である。第一段階目の検討として、例えば作物残留試験で得られた実際にサンプルに含まれている残留物を、代謝試験で採用された条件と同じ条件で溶媒により抽出する。ついで第二段階目の検討として同じ残留物を検討しようとしている条件で溶媒により抽出する。これら2つの検討により得られた分析結果の直接比較によって、検討しようとした条件での抽出能力に関する情報を得ることができる。

抽出効率に関する検証は、代謝試験もしくは分析法開発検討いずれの一部でもあり得る。どんな場合にも、(登録前また登録後に必要となる)両方の分析法の開発にとって必要となるため、検証結果が分析法の妥当性確認において引用されるべきである。

9.2.2 保管された分析用サンプル中での農薬残留物の安定性への注意と検証

家畜給餌試験、食品加工試験、作物残留試験で得られた残留のあるサンプルを、分析の前に一年やそれ以上の期間、凍結条件下で保存することが日常的に行われる。そのような状況下では、保管されたサンプル中での残留物が、新鮮なサンプル中と根本的に同一であることを確かなものとするために、冷凍保存安定性試験が必要になる。分析前の保存期間中に、もし残留物の30%以上が失われているとしたら、同様の期間保存したサンプルから得られた残留物のデータは妥当とは言えなくなるかもしれない。

作物残留試験データの妥当性を判断するために、保存安定性試験の結果と条件を、作物残留試験で採用された分析サンプルの保管の期間と条件と比較しなければならない。

保存安定性試験の期間中、以下のことに注意すべきである。

- ・ 試験計画 (期間中、サンプルを分析する間隔、サンプル(分析)の複製、操作回収試験の数)
- ・ 保存容器 (大きさ、材質、密閉の程度)
- ・ 試験されるサンプルの特徴 (農産品の種類、細切されているか否か。均質化されているか否か)
- ・ 残留物の特徴 (単一の化合物か、複数の化合物の混合物か)
- ・ 自然の残留物か、添加した残留物か (添加の濃度はどのくらいか)
- ・ 操作回収と操作回収の変動
- ・ 保管の温度 (設定温度と実際の温度の記録)

操作回収(保管しておいたサンプルを分析するのと同じタイミングで添加サンプルを分析する)は、そのときに行われる一連の分析の妥当性を判断するために使用すべきで

ある。保管サンプルの分析結果を操作回収によって補正すべきではない。

保存安定性試験では、“%回収”の用語が、“%分析あるいは操作による回収”や“%保存後の残存”の意味合いで用いられることがある。混乱を避けるため、JMPR の評価書では、残存する濃度あるいは、保管サンプルの保管期間後に残存した%、そして操作回収試験により得られた操作回収%を報告している。

多くの場合、残留データをざっと見ただけでも試験された期間中残留物が安定であったか否かは分かる。しかし、データがかけ離れていたり、安定性の程度が中程度であったりとそれほど明確な結果ではない場合には、さらにデータ解析をして確証を得る。

一次減衰が想定されるのであれば、 $\ln(\text{残留濃度})$ を時間に対してプロットすれば半減期が分かる。

$$\text{半減期}=\ln(0.5)/\text{傾き}$$

残留物の 30%の消失にかかる保存期間=0.51 x 半減期 (おおむね 0.5 x 半減期)

この期間を超えて保管されたサンプルの妥当性は疑うべきである。

理想的には、代謝試験において得たサンプルまた、残留物分析のためのサンプルは、-18 以下で保存すべきである。それ以外の温度で保存する場合には記録を残し、正当な理由を示す必要がある。サンプルを冷やして保存したとしても、残留物の分解や消失にはたくさんのルートが考えられるので、保存安定性試験が要求される。

残留物試験の多くの場合、分析に先立つある期間、サンプルは保管される。この保管期間に、残留の定義に含まれる農薬の残留物とそれらの代謝物は、揮発や酵素による分解などによって減衰する可能性がある。そのため、サンプルが分析される時に、サンプルが集められた時と残留の程度が同一であることの確証を得るために、保存による残留の程度への影響を評価するための管理試験が必要となる。保存安定性試験は、分析されるサンプルが凍結保存される間、農薬の残留物が安定であることを示すためあるいは、保存期間中の残留物の減衰の程度を示すために行われる。

保存安定性試験は、保存されたサンプル中での残留物の安定性を明確に決定できるように計画されなければならない。分析法が“総残留量”を求めるような場合、保存安定性試験では、総残留量だけでなく、残留の定義に含まれる可能性のある全ての化合物の個別分析を含まなければならない。

通常、サンプルは、サンプリング後 24 時間以内に凍結すべきである。しかし、これに当たらない場合、保存安定性試験の計画において、周辺と同じ温度あるいは冷蔵で保存される期間について考慮しなければならない。

保存安定性試験の対象とする農産物の状態、例えば均質化された状態、粗切りされた状態、農産物の全体のままといった状態、抽出された状態は、対応する作物残留試験におけるサンプルの状態と可能な限り同一にすることが望ましい。場合に依っては、1 つ

以上の状態のサンプルを、保存安定性試験で用いることが必要になるかもしれない。例えば、作物残留試験において、サンプルが均質化された状態で数ヶ月保存された後、抽出され、抽出された状態で分析前の数週間保存されるのだとしたら、そのような保存のされ方を反映した保存安定性試験が必要となる。

残留物が安定だと考えられる場合、サンプル採取の間隔として、0、1、3、6、12ヶ月が採用されるべきである。また作物残留試験におけるサンプルが、2年を超えるような長期間にわたって保存されるのであれば、保存安定性試験におけるサンプル採取の間隔もそれに応じて延長する。対照的に、残留物が比較的急速に減衰することが疑われるのであれば、サンプル採取の間隔として、0、2、4、8、16週間が採用されるだろう。それまでに安定性に関する知見が得られていない場合には、上記間隔を組合せてサンプルを採取する。

残留の定義に含まれる全ての化合物を、各サンプル採取のタイミングにおいて、全ての作物について2つのサンプル(duplicate sample)を準備し分析することが要求される。しかし、20%を超えるような顕著な違いが同時に採取された duplicate sample の分析結果に観察された場合には判断し、その時点におけるサンプルをさらに追加で採取し得られた結果を考慮する。

実際に残留のあるサンプルが保存安定性試験で使用される場合には、残留の定義に含まれる全ての化合物がサンプルに含まれていることや、それら化合物濃度が減衰を観察するのに十分なレベルであることを確かめておく。この場合大事なことは、まず採取直後の新鮮な状態のサンプルを分析し、その後の適切な間隔において保存安定性のための分析を行うことである。凍結保存された、新鮮でない実際に残留のあるサンプルでは、既に残留物が分解し、濃度が安定な状態に達してしまっているかも知れず、新鮮なサンプルを保存した場合の安定性を反映した結果が得られないかもしれない。

農薬を投与していない農産品に、試験室において被験物質が添加される場合、農薬の有効成分と(または)特定されている適切な代謝物が添加されるのが一般である。残留の定義に1つ以上の化合物が含まれている場合には、個々の化合物の安定性を示せるように試験を計画する必要がある。ある化合物が別の化合物に変換されるようなことがあっても、その事実を観察することができなくなるため、結果的に混合添加溶液の使用は推奨されない。そのため、保存安定性試験は、個々の農産品について、残留の定義に含まれる個々の化合物を添加し、独立したサンプルについて実施しなければならない。

保存条件下での残留物の安定性を適切に決定するために、保存安定性試験で使用するサンプルには分析法の定量下限の10倍(10 x LOQ)の濃度で個々の分析対象物を添加しなければならない。この方法を用いる場合、回収の変動が大きいと、残留物の安定性の決定の妨げになる。添加の方法は、分析法の妥当性確認、例えば回収データの取得に使用するサンプルへの添加の方法と同一にすべきである。そのようにすることができない場合には、データの実用性に関する完全な理由付け、あるいは正当化の根拠が提出され

るべきである。作物残留試験で得られた農産品に検出可能な残留物が含まれていない場合、あるいは、残留レベルが分析法の LOQ に近接している場合、実際に残留のあるサンプルではなく、添加した管理用農産品を保存安定性試験では採用すべきである。

家畜由来の農産品に残留基準値の設定が必要な場合には、家畜の組織、ミルクや卵中での保存安定性試験を実施すべきである。

作物由来の農産品を含む試験の場合には、特定の農産品のカテゴリーに含まれる農産品間の外挿(extrapolation)の原則が支持される。農産品のカテゴリーを以下に示す。

- ・ 水分含量の高い農産品
- ・ 酸の含量が高い農産品
- ・ 油脂(油)の含量が高い農産品
- ・ タンパク質の含量が高い農産品
- ・ デンプンの含量が高い農産品

試験された全ての農産品において、残留物の安定性が高いことが示されているならば、5つの農産品のカテゴリーのそれぞれから1つの農産品を選んで試験することを受け入れることができる。そのような場合においては、同一の保存条件と保存期間であれば、他の全ての農産品において残留物は安定であると仮定すべきである。

残留基準値の設定が5つの農産品のカテゴリーのうち、唯一1つのカテゴリーについてのみ検討されているのであれば、そのカテゴリーに含まれる2~3種類の農産品における安定性が検証されるべきである。分析対象の安定性が確認されたならば、そのカテゴリーに含まれるその他の作物を用いたさらなる試験は不要である。

5つの農産品のカテゴリーを通じて、残留物の減衰が観察されなかった場合には、加工食品を対象とした特別な保存安定性のデータは必要とされないだろう。しかし、ある一定期間保存した後の不安定性が示されたならば、幾つかの農産品(RAC もしくは加工された農産品)が示された期間内の安定性を示すために分析されるべきである。

採取、調製、保存を通じて、サンプルの一貫性が保たれているかを検証しなければならない。検証条件は、作物残留試験によって得られたサンプルの取扱やその条件を反映していなければならない。サンプルからの抽出物が分析の前に24時間以上保管されるのであれば、残留物の安定性は、同様の条件下で実施される回収試験によって示されなければならない。

無傷のサンプルにおける残留物の濃度が、そのサンプルが均質化される(つぶす、細切する、挽く)過程において顕著に変化する可能性もある。抽出前の短時間に、均質化された分析サンプルに規定量の標準品を添加することによって行われる、通常の添加試験の観察結果から、つねに残留物の分解や揮散が観察できるとは限らない。相当な量の被験物質が均質化の過程において消失していたとしても、受け入れ可能な回収が得られることもあるだろう。安定な化合物と安定性の分かっている他の幾つかの化合物を含む

被験物質の混合液を投与した果物や野菜を用いて実施された系統的な試験により、凍結サンプルを凍結した状態のまま均質化することによって、残留物の分解を相当な割合で減少あるいは完全におきないようにすることができることが明らかにされている。

サンプルを調製し保管する間の残留物の安定性に関する詳細な報告が提出されるべきである。

作物残留試験により得られたサンプルが、凍結した状態で保存され 30 日以内に分析されるのであれば、残留物が揮発しないあるいは不安定でないことを示す物理的なまた化学的な特性データ等の提供により正当化されることを条件に、保存安定性試験を実施しないことが認められる。

作物残留試験においての使用が推奨されるサンプリング方法

1. 一般推奨事項

試験下における農薬残留物の挙動に関する最良の情報は、その試験区画の全ての生産物を分析して得られる。しかし、そのようなことは実際的ではない。そのため、代表サンプルを採取しなければならない。労力を費やしてサンプルを採取するからには、サンプリングの詳細について相当の注意を払うことが必須である。妥当な分析結果は、サンプルが適切に採取、輸送され、分析までの間適切に保存されて始めて得られる。

サンプルを採取する地点とサンプリング方法を選択する際には、試験区画の全体をカバーする残留の分布に影響する全ての要素を検討しなければならない。どのような試験区画であっても、最良のサンプリングへの取り組みは、要求される残留データの重要性和有用性を認識できる能力を持ち、結果を解釈することのできる十分に訓練された人物によってのみ決めることができる。

サンプルは、そこから得られる分析結果を試験単位の全体に適用できる、代表性を有していなければならない。ある試験区画からより多くの数の植物体が採取されることで、そのサンプルはより代表的なものになるだろう。しかし、大きなサンプルを取り扱うことに関連した経済的なまた実際的な問題が、サンプリングプログラムの規模に影響する。示されたサンプルサイズ(サンプルの数)は、代表性のある妥当なサンプルに必要な、経験的に示された最小の値である。サンプルサイズは通常、分析法によって規定されない。分析法は、時に、少量のサンプルに含まれる残留物の最小量を決定する。

サンプリング法

一般的に、その試験区画を代表するサンプルを調製するための部分(一次サンプル)の選択は、以下の詳細に従うべきである。

- ・無作為に選択する。例えば、乱数を使用する。
- ・系統的に選択する。例えば、アルファベットの X や S になぞらえて試験区画の全体から一次サンプルを採取する場合がある。
- ・事前にサンプルを採取する位置が決められているような場合には、層別無作為サンプリングに従い選択する。例えば、天蓋に覆われている部分とそうでない部分に実った果実のサンプリングにおける選択が挙げられる。すなわち、層別化した果樹のそれぞれの層には、直接農薬にスプレーされた果実と、葉に隠れて直接農薬がスプレーされなかった相対的に大部分を占める果実とがあるが、1つの層からサンプルを採取する際には、そのように異なる果実が等確率で採取されるようにする。

考慮すべきポイントは、

- ・試験区画の始まりの地点あるいは最終の地点(農薬をスプレーする始まりの地点と最終の地点)からサンプルを採取することは避ける。
- ・試験圃場では、必要な数あるいは量のサンプルの採取と袋詰めだけを行う。採取したサンプルからのサブサンプリングは、分析のための試験所等、外部からの残留農薬による汚染等が疑われることのない場所で行う。
- ・ヒトあるいは家畜によって消費される可能性のある作物の全ての部位をサンプルとして採取する。
- ・下記表に示された通常商業取引される農産物を構成する作物の部位をサンプルとして採取する。
- ・適切な場合には、通常の GAP を反映した商業的な収穫の習慣も考慮する。

サンプルの複製

通常は、1 試験区画当たり 1 サンプルで十分である。安全を理由に、追加のサンプルが採取・保持されることがあるかもしれない。安全を理由にとは、輸送中のサンプルの損失や損壊の可能性に対して保険をかけるということであり、作物残留試験への投資を確実なものとし無駄にしないためのものである。

全工程(サンプリングから分析結果を得るまでの試験の全工程)を通じて、サンプルの一貫性を保たなければならない。

サンプルの取扱

- ・サンプルを取扱、包装し、調製する間、農産品の外部(表面)に存在する残留物を除いてしまわないよう注意する。
- ・残留濃度に影響する可能性のあるサンプルへのいかなるダメージや劣化も避ける。
- ・生鮮農産物を代表するサンプルを得るために、根作物のようなある作物に付着した土壌は除去すべきかもしれない。もし必要な場合には、ブラッシングや冷えた流水ですすぐなどして付着した土壌を除去する。
- ・農薬処理区に先立ち、農薬を処理しないコントロール区からサンプルを採取する。

2. コンタミネーション

試験下での農薬によるあるいは、サンプリング、輸送またそれに引き続き行われる取扱時におけるその他の化学物質によるいかなるコンタミネーションをも避けることは、最も重大である。そのため、下記のような特別な注意を払う必要がある。

- ・サンプリングに用いる器具や袋が、農薬やその他化学物質の付着等がないきれいなものであることを確実にする。コンタミネーションを避けるために、適切な大きさと強さ

を持った新しいバッグと容器を使用する。袋や容器は、分析に干渉しない材料によって作られていなければならない。

- ・農薬に触れる可能性のある手や衣服からのコンタミネーションを避けなければならない。
- ・サンプルが農薬の輸送や保存に使用される容器や器具(輸送のための乗り物を含む)と接触することを許してはならない。
- ・残留の程度が代表的でないかもしれないため、試験区画の縁からのサンプリングは避ける。
- ・商業的な機械的収穫の方法を採用する場合には、コンタミネーションを避けるための特別な注意を払う。
- ・作物サンプルと土壌サンプル間でのクロスコンタミネーションを避ける。
- ・サンプリングは、コントロール区、低濃度処理区、高濃度処理区の順に行う。

3. コントロールサンプル

どのような場合であっても、コントロールサンプルは処理区から採取するサンプルと同様に重要である。例えば果実の成熟度やフォレージのタイプなど、コントロールサンプルの品質は、処理区から採取したサンプルの品質に類似していなければならない。

常にコントロールサンプルを採取する。減衰期間が14日までの減衰試験においては、コントロールサンプルは処理後0日に相当する日と減衰期間の最終日に採取すれば十分である。

4. 減衰試験また通常の収穫期におけるサンプリング

減衰試験と通常の収穫期に実施する作物残留試験とでは、代表的かつ妥当なサンプルを採取するためのプロトコルが異なる可能性がある。

作物残留試験におけるサンプリング

最初のサンプリングは農薬を散布した当日に行われるかもしれない。この最初に採取されるサンプルは、農薬を散布した直後に採取しなければならない。農薬がスプレーによって散布された場合には、スプレーした溶液が乾いた直後に採取しなければならない。

- ・コンタミネーションに最大の注意を払う。
- ・その試験区で成長している作物の平均的な大きさや重量を代表するようにサンプルを採取する。

通常の収穫期でのサンプリング

- ・典型的な収穫を代表するようにサンプルを採取する。
- ・通常であれば収穫されないであろう、病気にかかったあるいは大きさの小さい作物の

部位あるいは農産品を採取することは避ける。

詳細なサンプリング手順

特に言及されない限り、下記の推奨は通常の収穫期における成熟した作物のサンプリングを指示している。

果物のサンプリング方法

食品(一次農産品)	例	サンプルの数(量)、収集の方法
柑橘類	オレンジ、レモン、マンダリン、ボメロ、グレープフルーツ、クレモンティーン、タンジェロ、タンジェリン、キンカン	4つの独立した木の、幾つかの箇所から、計12個の果実を収集する。
仁果類	リンゴ、ヨウナシ、マルメロ、セイヨウカリン	(この方法で収集された1つのサンプル:12個の果実をまとめたものが、2 kg未満の重さである場合には、2 kgとなるまで追加で果実を収集する。)
大型の核果類	アプリコット、ネクタリン、モモ、プラム	
集果類(Miscellaneous(assorted) fruits)	アボカド、グアバ、マンゴー、パパイヤ、ザクロ、カキ、キウイ、ライチ、パイナップル	
(亜)熱帯性果実類(皮を食べることができるもの)	ナツメヤシ、オリーブ、イチジク	4つの独立した木の、幾つかの箇所から、計1 kgを収集する。
小型の核果類	ザクランボ	4つの独立した木の、幾つかの箇所から、計1 kgを収集する。
ブドウ類		全量として最低1 kgになるように、区別できる蔓から、12房、あるいは12房の一部を収集する。
スグリ、ラズベリー、その他の小型のベリー類		区別できる12箇所または6つの茂みから、計1 kgを収集する。
ストロベリー、グースベリー		区別できる12個体あるいは6つの茂みから、計1 kgを収集する。
小型の集果類	オリーブ、ナツメヤシ、イチジク	4つの独立した木の異なる箇所から、計1 kgを収集する。
パイナップル		12個の果実
バナナ、プランテン		24個の果実。収穫可能な4つの房のそれぞれ上部、中部、下部から2本ずつ収集する。
木の果実類	クルミ、クリ、アーモンド	1 kgを収集する。
ココナッツ		12個を収集する。
果物ジュース、ワイン、リンゴ酒		1 Lを収集する。

鱗茎菜、根菜類、塊茎類のサンプリング方法

食品(一次農産品)	例	サンプルの数(量)、収集の方法
テンサイのフォダー、サトウダイコン		12個体を収集する。
ジャガイモ、サツマイモ		12個の塊茎を収集する。(収集された1つのサンプル:12個の塊茎をまとめたものが、2 kg未満の重さである場合には、2 kgとなるまで追加で塊茎を収集する。)
その他の根菜類	ニンジン、レッドビート、エルサレムアーティチョーク(キクイモ)、サツマイモ、セロリアック、カブ、スイード(ルタバガ)、パースニップ、ホースラディッシュ、サルシフィ、チコリ、ダイコン、キクゴボウ(キバナバラモンジン)、タビオカ、タロイモ	12個の根を収集する。(収集された1つのサンプル:12個の根をまとめたものが、2 kg未満の重さである場合には、2 kgとなるまで追加で根を収集する。)
リーキ、タマネギ		12個体を収集する。(収集された1つのサンプル:12個の個体をまとめたものが、2 kg未満の重さである場合には、2 kgとなるまで追加で個体を収集する。)
葉タマネギ		24個体を収集する。(収集された1つのサンプル:24個の個体をまとめたものが、2 kg未満の重さである場合には、2 kgとなるまで追加で個体を収集する。)
ニンニク、エシャロット		12個体から12個の鱗茎を収集する。(収集された1つのサンプル:12個の鱗茎をまとめたものが、2 kg未満の重さである場合には、2 kgとなるまで追加で収集する。)

その他野菜のサンプリング方法

食品(一次農産品)	例	サンプルの数(量)、収集の方法
大型のアブラナ科作物	キャベツ、カリフラワー、コールラビ	12個体を収集する。
ブロッコリー、オクラ		12個体から1 kgを収集する。
芽キャベツ		12個体から1 kgを収集する。個々の個体の最低2つの葉からボタン(芽キャベツそのもの)を採取する。
キウリ		独立した12個体から12個のキウリを収集する。
ガーキン、ズッキーニ、スクワッシュ		12個体から12個の実を収集する。(収集してひとまとまりにしたサンプルの重量は最低2 kgとする。2 kgにするために必要な場合には、より多くの実を収集する。)
メロン、コウガオ(gourds)、パンプキン、スイカ		独立した12個体から12個の実を収集する。
ナス		独立した12個体から12個の実を収集する。
スイートコーン		12本を収集する。(収集してひとまとまりにしたサンプルの重量は最低2 kgとする。2 kgにするために必要な場合には、より多くの本数を収集する。)
キノコ		12個(アイテム)を収集する。(収集してひとまとまりにしたサンプルの重量は最低0.5 kgとする。0.5 kgにするために必要な場合には、より多くの個数で収集する。)
トマト、ペッパー		小さな実をつける品種の場合には24個の実を、大きな実をつける品種の場合には12個の実を収集する。全ての品種で12個体から実を採取する。(収集してひとまとまりにしたサンプルの重量は最低2 kgとする。2 kgにするために必要な場合には、より多くの個数で収集する。)
エンダイブ		12個体を収集する。
非結球レタス、結球レタス、立ちレタス(ロメインレタス)、エンダイブ/エスカロール(英)/ス加ール(仏)、ホウレンソウ、チコリの葉		12個体から1 kgを収集する。
ケール、カラードグリーン(Collards)		12個体のそれぞれから2枚ずつの葉を収集し併せて2 kgとする。
小型のサラダ用作物	コショウソウ(cress)、タンポポ、コーンサラダ(リジシャ)、ラムサラダ(コーンサラダの別称)、パセリ、ミント	12個体(または1区画中の12箇所)から採取し、併せて0.5 kgとする。
セロリ		12個体を収集する。
アスパラガス、ルバーブ		独立した12個体から12個の茎。(収集してひとまとまりにしたサンプルの重量は最低2 kgとする。2 kgにするために必要な場合には、より多くの個数の茎を収集する。)
アーティチョーク(グロブアーティチョーク; エルサレムアーティチョークとは異なる)		12部位(head)を収集する。
エンドウマメ、インゲンマメ	サヤインゲン(french bean)、乾燥したインゲンマメ(きんときまめ; kidney bean)、ペニバナインゲン(runner bean; 乾燥したマメ、未成熟な鞘付の状態を欧米では食べることもある。)	1 kgを収集する。(新鮮な鞘付のもの、あるいは適当であれば乾燥した種子)
乾燥マメ(pulses)	乾燥ソラマメ、field bean(乾燥マメが一次農産品となる、マメ科作物の総称)、レンズマメ、ダイズ	1 kgを収集する。
フォダー作物		栽培区画の独立した12地点から2 kgを収集する。(機械的に収穫される作物であれば、作物の刈り取りを通じて刈り取り機から収集することができる。)
ハイ		栽培区画の独立した12地点から0.5 kgを収集する
フォダー作物、ワラ		栽培区画の独立した12地点から0.5 kg-1 kgを収集する
フォレージ		栽培区画の独立した12地点から1 kgを収集する
油料種子	ナタネ種子、カラシナ種子、ケシの実(popy seed)	栽培区域の独立した12地点から2 kgを収集する。(機械的に収穫される作物であれば、作物の刈り取りを通じて刈り取り機から収集することができる。)

穀物のサンプリング方法

食品(一次農産品)	例	サンプルの数(量)、収集の方法
穀粒	小麦、大麦、オーツ麦、ライ麦、ライ小麦とその他の小粒穀物、トウモロコシ(穂軸から外したものの)、コム、ソルガム	1 kgを収集する。(機械的に収穫される作物であれば、作物の刈り取りを通じて刈り取り機から収集することができる。)
上記穀物のワラ		0.5 kgを収集する
トモロコシのワラ、フォダー、フォレージ(穂軸を除く成長した植物体)		12個体を収集する((各個体の茎を葉が付いたまま3等分する。))12個体から採取した12本の茎全ての部位がサンプルに含まれるようにするため、4本ずつから上部、中部、下部を切り取り混合する。)
青刈りしたあるいはサイレージ用トウモロコシ		12個体を収集する(茎の適当な部位についた穂軸を残したまま、茎と付属物を切り取る。)
トウモロコシの穂軸		トウモロコシ12本を収集する。(収集してひとまとまりにしたサンプルの重量は最低2 kgとする。2 kgにするために必要な場合には、より多くの本数で収集する。)

フォレージ用作物と家畜飼料

食品(一次農産品)	例	サンプルの数(量)、収集の方法
アルファルファ、クローバー、マメ科植物の青刈りしたフォレージあるいはサイレージ作物、マメ科植物のフォレージ、ベッチ、サインフォイン(イガマメ)、ハス、ダイズのフォダーとフォレージ、ライ麦のフォレージ、フォダー穀物、ソルガム		栽培区画の独立した12地点から1 kgを収集する。(機械的に収穫される作物であれば、作物の刈り取りを通じて刈り取り機から収集することができる。)
上記作物の乾燥したヘイ		0.5 kgを収集する。

ハーブ、スパイス、茶葉、ホップ、ビールのサンプリング方法

食品(一次農産品)	例	サンプルの数(量)、収集の方法
庭園ハーブ、薬用植物 茶葉(乾燥した葉) ホップ(乾燥したコーン) ビール	バセリ、タイム	新鮮な産品 0.5 kgを収集する。乾燥した産品は 0.2 kgを収集する。 0.2 kgを収集する。 0.5 kgを収集する。 1Lを収集する。

5. 動物の組織、ミルクと卵のサンプリング

家畜動物の給餌試験あるいは外生的な動物への処理試験は、肉、ミルク、卵そして脂肪、また肝臓、腎臓といった食べることのできる肉の副産物における残留物の濃度を定量するために、農薬の使用に引き続き実施される。

サンプリングプロトコルは、各試験における特別な課題・目的を考慮して計画されなければならない。採取しなければならないサンプルの最小量を下表に示した。

反芻動物のサンプリング方法

食品(一次農産品)	例	サンプルの数(量)、収集の方法
肉		0.5 kgを収集する。(ロイン、ともバラあるいは後ろ足を約等量になるように集める。)
脂肪		0.5 kgを収集する。(皮下脂肪、腸管脂肪、腎臓周囲脂肪を約等量となるように集める。)
肝臓		0.4 kgを収集する。(器官全体もしくはそれを代表する部位、例えば葉の切片を集める。)
腎臓		0.2 kgを収集する(両方の腎臓から一部を採取する。)
未調整乳		0.5 Lを収集する(それぞれの個体から別々に乳を集める。)

家禽類のサンプリング方法

食品(一次農産品)	サンプルの数(量)、収集の方法	分析試料の調製方法
肉	0.5 kgを収集する。(もも肉と胸肉とをほぼ等量で集める。)	三羽のメス鳥から集めた柔らかい肉をミキサーに入れ、注意深く混合する。
脂肪付の皮	0.05 kgを収集する。(最低三羽のメス鳥から全ての腹腔内脂肪を集める。)	三羽のメス鳥から集めた脂肪をたたき混ぜる。
肝臓	0.05 kgを収集する。(臓器の全体を集める。)	三羽のメス鳥から集めた肝臓をたたき混ぜる。
卵	3ユニットを集める。	三羽のメス鳥から集めたからのきれいな卵を割り、白身と黄身を混ぜ、殻は捨てる。ある種の化学物質の分析時には、白身と黄身を分ける。

ブタのサンプリング方法

食品(一次農産品)	例	サンプルの数(量)、収集の方法
肉		0.5 kgを収集する。(ロイン、バラ肉あるいは後ろ足を約等量になるように集める。)
脂肪		0.5 kgを収集する。(皮下脂肪、腸管脂肪、腎臓周囲脂肪を約等量となるように集める。)
肝臓		0.4 kgを収集する。(器官全体もしくはそれを代表する部位を集める。)
腎臓		0.2 kgを収集する(両方の腎臓から一部を採取する。)
皮		0.5 kgを収集する。(背、脇腹、腹から約等量になるように集める。)

6. 加工農産品のサンプリング

収穫から市場に並ぶまでの間に、農産品が通常加工される場合、例えば製粉、圧搾、発酵、乾燥や抽出をされる場合には、それら加工農産品に対するデータが要求されるかもしれない。保存や取扱履歴の付随するサンプルとともに、加工方法の詳細が提供されるべきである。加工農産品の場合には、残留濃度が適切なサンプルが提供されるように試験が計画されるべきであり、そうすることによって加工工程における残留物の動態を調べることができる。家畜用飼料として使われる植物性農産品の外皮や副産物も別々にサンプリングする。Codex が勧告するサンプリング方法に記載されているようなサンプルの最小量は実際的であるとして見るべきである。

7. 貯蔵された農産品のサンプリング

貯蔵された農産品のポストハーベスト処理に関する試験は、貯蔵施設の広い範囲を網羅するよう実施すべきであり、もし妥当なサンプルを得ようとするならばサンプリングのための技術を注意深く選ばなければならない。貯蔵された1つの単位に含まれる大部分の農産品から妥当なサンプルを採取するための手順は、十分に確立されていなければならない。そのような手順が農薬残留物分析のためのサンプリングでは受け入れられる。適切な参照が与えられていれば、それが使われるかもしれない。

通常、貯蔵される農産品の3種類に対してサンプリング手順は計画される。

バルクからのサンプリング

(大きな)バルクコンテナ、例えば穀粒のバルクコンテナ等から代表サンプルを採取することは難しい。可能であれば、コンテナからコンテナに農産品が移動する際に、頻繁な間隔をもってサンプルを採取すべきである。サシで抜き取られたサンプルは代表的なものではないが、以下の場合であれば許容可能かもしれない。

- ・ 貯蔵用コンテナの全ての部分に(サンプルを採取する人員が物理的に)到達可能である。
- ・ 混合前に多数の個別サンプル(一次サンプル：インクリメントサンプル)が採取可能であり、最終的なサンプルの調製のために減量することができる。

ダストとなる部分での残留濃度は通常より高くなる。サンプリング手順においてはこ

のことが認識されているべきである。

袋詰めされた農産品からのサンプリング

袋詰めされた農産品のサンプリングは無作為でなければならない。たくさんの袋が積み重ねられた状況下では、全ての袋に(サンプルを採取する人員が物理的に)到達可能である場合にのみ、代表サンプルを採取することができる。実際には、このようなことが常に可能ではなく、その代替え方法として、無作為に選択した幾つかの袋からサシによってサンプルを採取する。袋の表面に対して農薬が直接処理されることがあるため、袋の位置による効果や、農薬の袋への浸透を知るための選択的なサンプリングが必要になるかもしれない。

包装作業所における果実と野菜のサンプリング

包装作業所において果実や野菜にポストハーベスト処理がされる場合には、処理工程のばらつきに起因する残留濃度の範囲を明かにするために、適切な数のサンプルを採取しなければならない。温度、処理と乾燥の期間やその後の取扱による残留濃度への影響を考慮する必要があるかもしれない。

ポストハーベスト処理された果物あるいは野菜は、そのままあるいは袋詰めされて商用のコンテナあるいはかごに入れ、通常の商業における取扱に従って周辺と同じ温度あるいは低温に置かれなければならない。ポストハーベスト処理から流通されるまでに予測される時間を代表する適切な間隔で、分析のためのサンプルが採取されなければならない。ある種の農薬の消失あるいは分解の率は、農産物を密閉したあるいは部分的に密閉した容器に入れた場合と、密閉せず外気に触れさせた場合とで異なる。

8. サンプル量の減量

特に、凍結や長距離輸送がされる場合など、大きなサンプルは経済的に取り扱うことができない。最小のサンプルの数(量)を示した試験計画に指示された数量のサンプルのみを採取する。

コンベアベルト上であるいは、ある大きなコンテナから別のコンテナに移す際に採取された穀粒を除き、圃場でのサンプルの混合や減量は推奨されず避けるべきである。サンプリングから試験所において分析するまでの間の、残留物濃度の変化を避けるあるいは限定する手段をもたなければならない。

9. サンプルの包装と保存

サンプルの性質に応じて、一度包装されラベルがつけられたサンプルは、保存されるか直ちに残留物の分析のために試験所に送付されるだろう。輸送の条件、例えば凍結するのかあるいは外気温と同じ温度とするといった条件は、残留物の安定性と実施される試験の内容を考慮して選択しなければならない。

包装され発送された後に、例えば分解、物理的な損傷、コンタミネーション、残留物の損失、水分含量の変化といったいかなる変化もおこらないようにして、できる限り速やかに(通常 24～36 時間以内)に分析のための試験所に到着する方法によって、サンプルは包装され輸送されなければならない。

サンプルの保存と輸送は常に超低温条件下で行わなければならない。

サンプルの包装

個々のサンプルは、例えばポリエチレン重袋のような適切なコンテナに入れ、必要ならばさらにそれを厚紙袋の中に入れ、関係する化学物質の性質を念頭に置いて、サンプル採取後できるだけ速やかに凍結あるいは冷蔵しなければならない。ポリエチレン袋だけを使用すると、ドライアイスとの接触により脆くなり、サンプルを損失する可能性がある。

その他のプラスチック製のコンテナやプラスチックのラインがはいたキャップなどの使用は避ける。ただし、テフロン製や分析に干渉しない不活性なプラスチック製の製品は除く。PVC 製の袋は用いない。もし缶を使用するのであれば、最初に油膜、ラッカー、はんだづけした箇所からの樹脂のコンタミネーションがないことを示すための確認をすべきである。これらは、分析において干渉する。

液体サンプルに対しては、ガラス製のコンテナを使用すべきである。ガラス製のコンテナは、農薬を含まないアセトン、イソプロピルアルコール、ヘキサンといった溶媒で一回以上の洗浄とゆすぎを十分に行い、使用前に乾燥させる。農薬は、コンテナの壁面に移行し、吸収されうる。たとえガラス製のコンテナであっても、サンプルを入れた後には、そのコンテナを使って抽出が行われるので無い限り、溶媒でゆすぐべきである。

まとめると、どのようなコンテナあるいは包装用資材であっても、分析法との干渉また、分析法の定量下限での干渉の可能性について事前に検証すべきである。

サンプルの輸送

試験所到着に必要な時間を超えて安定だと知られている残留物を含む腐敗しない農産物は、凍結しない状態で輸送することができる。しかし、サンプルは分解やコンタミネーションを起こすかもしれないいかなる効果に対しても保護されていなければならない。

サンプルを凍結しなければならない場合、可能であれば、適材であることからポリスチレンフォーム製の輸送用コンテナを使用する。難しい場合には、わずかに大きさの違うボール紙製の箱をいれこにして使用する。間には断熱材を入れる。サンプルを凍ったまま試験所に送付することを確実にする適切な断熱材である必要がある。試験所が受け取った時に、一部が残る程度の十分な量のドライアイスを使用する。通常、サンプル 1 kg あたり、1 kg のドライアイスが必要になる。サンプルを中に含む輸送される荷物は、

輸送に関する規制に適合していなければならない。

凍結したサンプルが、輸送の前あるいは輸送の間に決して融解するようなことがあってはならない。

サンプルのラベルと記録

サンプルを適切に同定する内容のラベルを、それぞれのサンプルにつける。濡れてもにじまない材質のラベルとインクを使う。輸送の間に紛失しないようにしっかりとラベルをつける。濡れない場所にラベルをつける。

要求された試験の詳細の全てとともに明確かつ正確にサンプリング報告書(残留データシート)を作成する。そのようなサンプリング報告書が無いことが、データが受け入れられなくなることに繋がるかもしれない。サンプリング報告書はポリエチレン製の袋に入れて保護した上で、サンプルと一緒に送付すべきである。サンプルの送付者は報告書を複製し手元に保管する。

サンプルの受け取りとその後の取扱

サンプル到着後、受け取った試験所の人間は、速やかに以下のことをすべきである。

- ・サンプリング報告書がサンプルと共に送付されていることの確認。
- ・サンプルの状態の確認と報告。
- ・サンプルがサンプリング報告書の記載と一致していることの確認。
- ・サンプリング報告書の正確さ(特に散布率と期間のデータ)及びサンプリング報告書に含まれる情報が完全であることの確認。
- ・特別な処理又は試験が指示されていないかを判断するためのサンプリング報告書の確認。

重要な内容に何らかの乖離が合った場合や、サンプリング報告書が同時に送付されてこなかったあるいは不完全だった(サンプリング報告書ないもしくは不完全であると、適切な比較が不可能)場合には、農薬の残留物と作物を保護する最も単純な方法でサンプルを保存する。試験の統括者はその後どのように進めるかを定めるためにすぐに連絡すべきである。

サンプルの保存

サンプルは集められた後、物理的なまた化学的な変化が起こる前に、できる限り速やかに分析しなければならない。長期間保存せざるを得ない場合には、一般に-20 以下の低温で保存することが望ましい。このような低温で保存することにより農薬を分解する可能性のある酵素と残留物との反応が避けられ、組織中で残留物が結合物になることも防がれる。残留物の安定性の適切な確認無しに、サンプル(サンプル調製前の全体も

しくは均質化した)を保存しない。燻蒸剤の使用による残留物の損失を防ぐためには、
-20 での保存は不適當かもしれない。

保存期間の全体と保存温度の条件で、代表的な残留物とマトリクス(農産品)を使用し、
残留物のサンプル中での安定性を検証しなければならない。保存における残留物の安定
性が疑われる場合には、サンプルもしくはその抽出物に標準品を添加した管理用サン
プルを、同一の保存条件で保持しなければならない。

光は多くの農薬を分解する。そのため、サンプルや分析に要する各種溶液や抽出物を
不必要に光にさらさない方がよい。水以外のサンプルは、普段から-20 以下のフリー
ザーに保管すべきである。そのようにしても、物理的なあるいは化学的な変化がサン
プルと検証する残留物のいずれかに起こる可能性がある。フリーザーに長期間保存すると、
水分がサンプルの表面に、さらにはフリーザーのコイルにと侵出していき、結果、ゆっ
くりとサンプルは乾燥する。水分含量が分析に影響する場合や残留濃度の計算に影響す
る場合には、この凍結期間中におこるサンプルからの水分の損失が重要になるかもし
れない。凍結した結果としてコンテナが破裂するのを避けるために、水サンプルは凍結し
ないぎりぎりの温度で保存すべきである。

残留基準値が設定される食品の分類群及び分析のための サンプル調製のためのガイダンス

(1～6群/全 33 群)

食品(一次農産品)の分類	Codex MRLが適用される部位(分析部位)
1群: 根菜及び塊茎野菜類	
根菜及び塊茎野菜類は、多様な植物種がもち多くの場合地下にあり、肥大した固まりとしての根、茎、球茎、地下茎に由来するデンプンに富んだ食品。全体を食べる。	
テンサイ、ニンジン、セロリアック、パースニップ、ジャガイモ、ダイコン、ルタバガ、サトウダイコン、サツマイモ、カブ、ヤマイモ	上部を除いた後の全体。必要であれば、土や付着物を除くため、冷えた流水中で柔らかなブラシを用いて洗い、洗った後は清浄なティッシュペーパーで余分な水分を軽く除いて乾かす。ニンジンの場合には、乾かした後、外側の葉柄と根が繋がる部分の茎に対して最も下部で注意深く切り離す。切り離す際に、環状の根の組織もハロークラウンルートから切り離されてしまった場合には、その部分を根と合一する。
2群: 鱗茎菜類	
鱗茎菜類は、ユリ科 <i>allium</i> 属の鱗茎葉や成長した芽に由来する辛みがあり、においの強い食品。紙状の外側の部分を除いて鱗茎の全体を食べる。	付着した土を(例えば、流水中ですすぐあるいは乾いたもので優しくブラッシングするなどして)除く。
ニンニク、リーキ、タマネギ、葉タマネギ	鱗茎、乾燥タマネギ、ニンニク: 根と簡単に剥がすことのできる紙状の外側の部分を除いた全体。リーキ、葉タマネギ: 根と付着した土を除いた全体。
3群: 葉菜類	
葉菜類(4群の野菜を除く)は1群野菜の葉の部分を含む、食べることのできる幅広い植物の葉に由来する食品。葉の全体を食べる。	
ビーツの葉、コーンサラダ(ノジシャ)、エンダイブ、レタス、ダイコンの葉、ホウレンソウ、サトウダイコンの葉、スイスチャード、コラード、ケール、マスタードグリーン(カラシ菜)	明らかにしおれていたり傷んでいる葉を除いた全体。
4群: アブラナ科(ケールあるいはキャベツ)野菜	
アブラナ科(ケール)葉菜は、一般にそして植物学的にアブラナ科に分類されケール野菜としても知られる植物の、葉や茎、未成熟な花蕾に由来する食品である。全体を食べる。	
ブロッコリー、芽キャベツ、キャベツ、ハクサイ、赤キャベツ、サボイ、カリフラワー、コールラビ	明らかにしおれていたり傷んでいる葉を除いた全体。カリフラワーとブロッコリーでは、葉を除いた花蕾と茎(未成熟な花序のみ)。芽キャベツでは、ボタン(芽キャベツそのもの)のみ。
5群: 茎野菜	
茎野菜は、多様な植物の食べることが可能な茎あるいは芽に由来する食品	
アーティチョーク、セロリ、チコリ、ルバーブ	明らかにしおれていたり傷んでいる葉を除いた全体。ルバーブとアスパラガスは茎のみ、セロリとアスパラガスでは、土を除く(例えば、乾いたものでやさしくブラッシングしながら流水中で洗うなどして。)
6群: マメ科野菜	
マメ科野菜(legume vegetables)は、乾燥したあるいは水気の多い種子と未成熟な鞘あるいは一般にbeanやpeaとして知られるマメ科の植物に由来する食品である。水気のあるものは、鞘のままあるいは鞘を除いて消費される。乾いたもの(完熟したもの)(pulses)は鞘の付いていない豆として消費される。	
豆(bean;インゲンマメ)、ソラマメ、カウピー(ササゲ)、dwarf bean、french bean、green bean(サヤインゲン)、(kidney bean)インゲンマメ、ライマメ、navy bean、runner bean、snap bean、ダイズ、エンドウマメ、sugar pea	全体。

(7～14群/全33群)

7群果菜類(皮を食べることができるもの)	
果菜類(皮を食べることができるもの)は、通常一年性のつる性あるいは背の低い多くの植物の、未成熟あるいは成熟した果実に由来する。果菜類の全体を食べる。	
キウリ、ナス、ガーキン、オクラ、トウガラシ、サマスカッシュ、トマト、マッシュルーム	茎を除いた全体。
8群果菜類(皮を食べることができないもの)	
果菜類(皮を食べることができないもの)は、通常一年性のつる性あるいは背の低い多くの植物の、未成熟あるいは成熟した果実に由来する。可食部は皮(薄い皮:skin、外皮:husk)によって守られており、消費の前に取り除かれ廃棄される。	
カンタローブ、メロン、パンプキン、スクワッシュ、すいか、カボチャ	茎を除いた全体。
9群柑橘類	
柑橘類は、 <i>Rutaceae</i> 科の木になる、芳香の油に富んだ皮に包まれ、球状で、内部には果汁で満ちた果肉をもつ。成長期を通じて、果実に農薬が散布される。果肉はそのままあるいはジュースとして消費される。果実全体として保存される。	
オレンジ、レモン、マンダリン、ポメロ	全体。
10群仁果類	
仁果類は、バラ科(<i>Rosaceae</i>)の <i>Pyrus</i> 属にあたる木の実。種を含む薄い紙状の心皮からなる中心部分を、新鮮な組織が取り囲んでるのが特徴。中心部分を除いた果実全体がそのままあるいはさらに加工した後に消費される。	
リンゴ、ヨウナシ、マルメロ	茎を除いた全体。
11群核果類	
核果類は、バラ科(<i>Rosaceae</i>)の <i>Prunus</i> 属にあたる木の実。単一の堅い殻に覆われた種を新鮮な果肉が取り囲んでるのが特徴。種を除いた果実全体がそのままあるいは加工された後に消費される。	
アプリコット、サクランボ、ネクタリン、モモ、プラム	種と茎を除いた後の全体。ただし、残留濃度は茎を除く全体に対して表す。
12群小果類とベリー類	
小果類とベリー類は、表面積に対する重量割合が高いという特徴を持つ様々な植物の果実。果実の全体またはしばしば種を含んだまま、そのままあるいはさらに加工した後に消費される。	
ブラックベリー、ブルーベリー、ボイセンベリー、クランベリー、スグリ、ディューベリー、グーズベリー、ブドウ、ローガンベリー、ラズベリー、イチゴ	へたと茎を除いた全体。スグリは茎ごと。
13群集果類(皮を食べることのできるもの)	
集果類(皮を食べることのできるもの)は、熱帯あるいは亜熱帯地域の木あるいは低木になる様々な植物の、未成熟あるいは成熟した果実。そのままあるいはさらに加工した後に消費される。	
ナツメヤシ、イチジク、オリーブ	ナツメヤシやオリーブ、類似した堅い種子をもつ果実:種と茎を除いた後の全体。ただし、残留濃度は茎を除く全体に対して表す。イチジク:全体。
14群集果類(皮を食べることができないもの)	
集果類(皮を食べることのできないもの)は、熱帯あるいは亜熱帯地域の木あるいは低木になる異なる植物の、未成熟あるいは成熟した果実。可食部が皮(skin, peel, husk)によって守られている。そのままあるいは加工された後に消費される。	
アボガド、バナナ、グアバ、キウイ、マンゴー、パパイヤ、パッションフルーツ、パイナップル	指定がなければ全体。パイナップル:冠を除いた後。アボガドやマンゴー、それらに類する堅い種のある果物:種を除いた全体。ただし残留農薬濃度の計算には種を含む。バナナ:冠組織と茎除いた後。

(15～21 群/全 33 群)

食品(一次農産品)の分類	Codex MRLが適用される部位(分析部位)
15群 穀類	
穀粒は、第一にイネ科(<i>Gramineae</i>)に属する多様な植物によって生産されるデンプンに富んだ種子に由来する食品。消費する前に皮(husk)を除く。	
オオムギ、トウモロコシ、オーツムギ、コメ、ライムギ、ソルガム、スイートコーン、コムギ	全体。新鮮なコーンとスイートコーン:皮(husk)を除いた穀粒とひげ
16群 幹と茎(stalk and stem)作物	
飼料用としてまた砂糖生産のために幅広く栽培される、多くがイネ科に属する多様な植物の幹や茎。飼料用の茎や幹は、新鮮な飼料(forage)やサイレージ(silage)、乾燥させたフォダー(fodder)やヘイ(hay)として消費される。砂糖生産用の作物は加工される。	
オオムギのfodderや藁。イネのfodder、トウモロコシのfodder、ソルガムのfodder。	全体。
17群 マメ科の油料種子類	
直接消費あるいは搾油用に栽培されたマメ科植物から得られる成熟した種子。	
ラッカセイ	殻を除いた全体。
18群 マメ科の動物用飼料	
動物の飼料(forage)、grazing(放牧して食べさせる飼料)、フォダー、ヘイ、あるいはサイレージ用の種子つきあるいは種子を除いたマメ科の様々な種。新鮮な飼料あるいは乾燥させたフォダーあるいはヘイとして給餌される。	
アルファルファのフォダー、インゲンマメのフォダー、クローバーのフォダー、ピーナッツのフォダー、エンドウマメのフォダー、ダイズのフォダー	全体。
19群 木の実類	
油料種子を堅い非食用の殻が覆うことが特徴の、様々な樹木や低木の種子。木の実の可食部は新鮮なまままたは乾燥させて、あるいは加工された状態で消費される。	
アーモンド、クリ、filbert(ハシバミの実;ヘーゼルナッツ)、マカデミアナッツ、ピーカンナッツ、クルミ	殻を除いた全体。クリ:皮(skin)の内側全て。
20群 油料種子類	
食用油を生産するために用いる、様々な植物の種子。重要な油料種子の幾つかは、繊維や果実作物の副生産物。	
綿の種子、亜麻の種子、菜種の種子、紅花の種子、ひまわりの種子	全体。
21群 熱帯性植物の種子(tropical seeds)類	
その多くが飲料やお菓子の生産に使用される熱帯性や亜熱帯性の樹木や低木から採れる種子。熱帯性植物の種子は加工後に消費される。	
ココアマメ、コーヒーマメ	全体。

(22～24 群/全 33 群)

食品(一次農産品)の分類	Codex MRLが適用される部位(分析部位)
22群 ハーブ類	
その他の食品の香り付けのために比較的少量が使用される様々な種類の草本性植物の葉、茎、そして根。その他の食品の一部として新鮮なままあるいは乾燥した状態で消費される。	
ハーブ	全体。
23群 スパイス類	
その他の食品の香り付けのために比較的少量が使用される様々な種類の植物から採れる香りの強い種、根、果実やベリー。その他の食品としてほとんどが乾燥した状態で消費される。	
スパイス	全体。
24群 茶類	
原則的には <i>Camellia sinensis</i> だが、数種類の植物の葉に由来する。元気になるための飲料(嗜好飲料? :stimulating beverage)として消費するために煎じて使う。抽出物あるいは加工した製品が消費される。	
茶	全体。

(25～33群/全33群)

食品(一次農産品)の分類	Codex MRLが適用される部位(分析部位)
25群 肉類	
その全部が商用として流通するよう準備された枝肉から採られる、付着した脂肪組織を含む筋肉組織。製品全体が消費される。	
枝肉(と枝肉脂肪)、ウシの枝肉、ヒツジの枝肉、ウマの枝肉、ブタの枝肉、羊ヒツジの枝肉	全体。(脂溶性農薬の場合には、枝肉脂肪が分析され、枝肉脂肪に対してMRLsが適用される。)
26群 動物性脂肪	
動物の脂肪組織から溶かし出されたあるいは抽出された脂肪。製品の全体が消費される。	
ウシの脂肪、ブタの脂肪、ヒツジの脂肪	全体。
27群 肉類副産物	
その全部が商用として流通するよう準備された、屠殺された動物から得られる肉と動物性脂肪以外の食べることのできる組織や器官。例: 肝臓、腎臓、舌、心臓。製品全体が消費される。	
ウシの肉副産物、ヤギの肉副産物、ブタの肉副産物、ヒツジの肉副産物	全体。
28群 乳類	
通常家畜化された、搾乳用草食性反芻動物の乳房からの分泌物。全体が消費される。	
乳	全体。
29群 乳類の脂肪	
乳から溶かし出されたあるいは抽出された脂肪。	
乳脂肪	全体。
30群 家禽類の肉類	
その全部が商用として流通するよう準備された、家禽の枝肉から得られる付着した脂肪や皮を含む筋肉組織。全体が消費される。	
家禽類の肉	全体。(脂溶性農薬の場合には、枝肉脂肪が分析され、枝肉脂肪に対してMRLsが適用される。)
31群 家禽類の脂肪	
家禽の脂肪組織から溶かし出されたあるいは抽出された脂肪。全体が消費される。	
家禽類の脂肪	全体。
32群 家禽類の肉類副産物	
屠殺された家禽から得られる肉と脂肪を除いた食べることのできる組織と器官。	
家禽類の副産物	全体。
33群 卵	
鳥類が繰り返し生むものうち、食べることのできる新鮮な部分。殻を除いたあとの卵白と卵黄を含む食べることのできる部分。	
卵	殻を除いた後、卵白と卵黄を合わせる。

OECD MRL CALCULATOR: USER GUIDE

序 文

2008 年、農薬に関する OECD ワーキンググループの残留化学専門家グループは、OECD 全体にわたって MRL の計算をハーモナイズすることを目標として、新たな MRL 計算手順の提案を、専門家グループに依頼した。この手順を作成するにあたって従うべき原則は以下のとおりであった。

- ・ 堅実な統計学的方法を現実的に実施すること。
- ・ 単純であって、使用者が広範囲な統計学的な知識を必要としないこと。
- ・ 作物残留試験から得られるデータセットの大部分に対して、明快で曖昧さのない MRL 提案値を与えること。
- ・ 可能な限り、EU 及び NAFTA の手順と整合していること。

農薬に関するワーキンググループは、2010 年に OECD MRL calculator 案及びその使用ガイドを、OECD が公開することを考慮するために、化学物質委員会と化学物質、農薬及び生物学ワーキングパーティの合同会議に進めることを提言した。

化学物質委員会と化学物質、農薬及び生物学ワーキングパーティの合同会議は、本文書及び OECD MRL calculator を機密扱いとせず、公開されることに同意し、合同会議の責任のもとに公開した。

OECD MRL calculator は OECD 公開ウェブサイト(<http://www.oecd.org/env/pesticides>)の *Pesticide Publications/Publication on Pesticide Residue* で入手できる。

目次

OECD MRL calculator

OECD MRL calculator スプレッドシートの使用法

Calculator により示される解説メッセージ

OECD MRL calculator はどのように機能するか

LOQ 未満の値のみのデータセット (Not Fully Censored Datasets)

LOQ 未満の値のみのデータセット (Fully Censored Datasets)

数値の丸め

OECD MRL calculator

1. OECD MRL calculator の統計学的な目標は、既存の方法と共通しており、潜在する残留濃度の分布の 95% タイル値(以下、p95 と略記する)の領域にある MRL 提案値を得ることである。この目標は、大部分のデータセットにおいて、p95 を過小に評価するよりも、過大に推定することの誤りの傾向が大きいという点で、保守的である。
2. 本ユーザーガイドに記述されている方法論の統計学的な議論については、OECD MRL calculator white paper を参照されたい。

OECD MRL calculator スプレッドシートの使用法

3. MRL を計算するためには、“Input-Output”シートが一番左の青いカラムの“Residues (mg/kg)”の下に、データを入力する。LOQ 未満の値(Censored data)は、LOQ の値(例、0.01)を入力し隣のカラムにアスタリスク(*)をつける。データを入力する順序は結果に影響しない。同一のサンプルに何回かの測定を行ったなら、それらの平均値が評価されるべきであり、平均値を calculator に入力する。圃場サンプルが複製された作物残留試験については、繰り返しの平均が calculator の入力値として使用されるべきである。
4. スプレッドシートは全ての計算を自動的にを行い、必要な結果全てを同じページに報告する。残留データカラムの上部には、データセットの記述のための 4 つのセルが用意されている。
5. 空白のスプレッドシートに戻る場合には、“Reset file”ボタンをクリックする。“Generate table”ボタンは、全ての残留濃度の値を昇順に並べた表を作成する。“Select frame”及び“Select table”を押すと、計算の詳細あるいは残留濃度の値の表を選択できるようになり、それらを報告書に張り付けることができる。
6. 計算式を意図せず変更して結果に影響されることを避けるために、スプレッドシートはプロテクトされている。スプレッドシートプログラムの詳細を見たいと望む使用者は、パスワード“MRL”を入力すればプロテクトを解除できる。

Calculator により示される解脫メッセージ

7. 「MRL calculation not possible. [Check data entry] (MRL 計算は不可能です。[入力したデータをチェックしてください])」という警告は、数字ではないデータ、0 mg/kg 以下の残留濃度、10000 mg/kg 以上の残留濃度のような、あり得ない値で、おそらく誤りであるデータが入力されたときに示される。2 番目のカラムにアスタリスクが入力されている(結果が LOQ 未満であることを示す)ときに、左側のセルに LOQ 値が入力されないときにも、同じ警告が示される。
8. データセットに含まれるデータ数が 3 未満であると、“MRL calculation not possible. [Too small dataset](MRL 計算は不可能です。[データセットが小さすぎます])”がスプレッドシートの下部に示される。3 という数は、OECD 加盟国間の共通の最低限の要求に基づいて選択された。1 個の残留濃度の値だけでは、計算手順に必要なデータセットの標準偏差推定値の計算が不可能となる。

9. データセットに含まれるデータ数が 3~7 の場合は、“High uncertainty of MRL estimate.[Small dataset](MRL 推定値の不確かさが大きい。[データセットが小さい])”が示され、このような小さなデータセットからどのような統計量を計算しても、それにはかなりの不確かさが伴うことを、使用者に想起させる。8 個の残留濃度の値で構成されたデータセットでは、失敗率つまり、残留濃度分布の 95% タイルを下回る MRL が得られる確率は、25%まで低下する。

10. 同様に、データセットの 50%以上が LOQ 未満の値(Censored data)であるときも、同じ理由から“High uncertainty of MRL estimate.[High level of censoring](MRL 推定値の不確かさが大きい。[LOQ 未満の値が多い])”という警告メッセージが表示される。MRL の計算のために選択された方法は、不検出となった残留が存在することに対しては非常に頑健ではあるが、残留濃度の大部分が LOQ 未満である残留データセットにおける不確かさはかなり大きい。

OECD MRL Calculator はどのように機能するか

11. 計算結果は、入力データの右側の枠内に表示される。最初の幾つかのフィールドには、データ数、LOQ 未満のデータの率、最高の残留濃度、最低の残留濃度、残留濃度の中央値を含む、データセットの一般情報が示される。最低の残留濃度と最高の残留濃度を比較して、残留濃度の範囲に注目していただきたい。範囲が広ければそれだけデータ中の変動が大きい。この変動は MRL の計算時に考慮され、その結果、最高の残留濃度(HR)よりはるかに大きい MRL 値が提案されることがありうる。

12. Calculator は LOQ 未満の値のみのデータセット(すべての測定値が、1 種類以上の LOQ 未満である)と LOQ 以上の値を含むデータセット(少なくとも 1 つの測定値が、採用された分析法の LOQ 以上である)を区別する。

LOQ 以上の値を含むデータセット

13. LOQ 以上の値を含むデータセットでは、Calculator は下記の計算結果の最大値を MRL として提案する。

- ・ MRL 提案値が常に HR 以上となることを保証するため、HR を最低限(フロア値)として使用する。
- ・ データセットの算術平均と標準偏差を計算する。「算術平均+4×標準偏差」を基礎提案値として評価する(「Mean + 4 x SD」法と呼ぶ)
- ・ 「3 x Mean x CF」法(次のパラグラフを参照のこと)

注：算術平均と標準偏差の計算では、LOQ 未満の値はすべて LOQ に等しいとして計算する。

14. 「3×算術平均」を求め、計算のもう一つのフロア値とする。計算に使用するサンプルの変動計数(CV = 標準偏差/算術平均)が少なくとも 0.5 であることを保証するためである。変動計数が 0.5 以下であることは、大部分のデータセットで確認された。小さなデータセットでは標準偏差が過小に推定される傾向があることから、この要求が必要

とされた。LOQ 未満の値のみのデータセットではその算術平均が過大に推定されることが観察されたために、補正因子(correction factor, CF)が加えられた。補正因子は、 $1 - 2/3 \times$ データセット中の LOQ 未満のデータの割合、である。この計算は「3 x Mean x CF」法と呼ばれる。

従って、LOQ 以上の値を含むデータセットの MRL 提案値は

HR、算術平均 $+4 \times$ 標準偏差、 $3 \times$ 算術平均 \times CF のうち、最大の値となる。

15. LOQ 未満の値が大部分であって、複数の LOQ が存在するデータセットの場合、一番大きい LOQ よりも小さい定量結果があるときは特に、より複雑になる。上記の手順を使用して MRL を提案するが、使用者は case-by-case で提案値の見直しを考える可能性がある。

LOQ 未満の値のみのデータセット

16. LOQ 未満の値のみのデータセットでは、calculator が提案する MRL は、そのデータセットに含まれる最も高い LOQ である。

数値の丸め

17. 国際的な環境でハーモナイズした MRL 設定を促進するため、MRL 提案値は計算の最終段階で丸められる。1 と 10 の間の数は 1 桁の数字に丸める。10 と 100 の間の数字は 10 の倍数とする。100 と 1000 の間の数字は 100 の倍数とし、以下同様に進む。中間の数値である 0.015、0.15、0.5、15 などは切り上げにより MRL が倍になることを避けるために含まれている。従って、0.12 は 0.15 に、0.16 は 0.2 になり、12 は 20 ではなく 15 になる。MRL のレベルが規定された値を超過した場合には、切り下げの可能性もある。

より精密には、丸めた値の可能性は以下のとおりである。

0.001	0.0015	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009
0.01	0.015	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09
0.1	0.15	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	9
10	15	20	30	40	50	60	70	80	90
100	150	200	300	400	500	600	700	800	900
1000	...								

18. 0.01 mg/kg 未満の MRL 設定が望ましくない時には、より小さな MRL 提案値はその値に切り上げる。分析法の限界により、0.015 mg/kg が望ましくない場合は、MRL を 0.02 に切り上げる。

19. 実際よりも精確であるという印象を与えることを避けるため、MRL は最後の有効

な数字の後ろに 0 をつけないで表示する。例えば、MRL は 2.0 mg/kg ではなく、2 mg/kg と表示する。0.1 mg/kg はあり得るが、0.10 mg/kg はない。

20. 2つの MRL 丸め値の間に MRL 提案値があり、低い方の丸め値との差が2つの MRL 丸め値の差の 10%未満であるときは、切り下げが起こりうる。

MRL Class	10% of Difference	Cut off Point for Rounding Down
0.02	0.001	0.021
0.03	0.001	0.031
0.09	0.001	0.091
0.1	0.005	0.105
0.15	0.005	0.155
0.2	0.01	0.21
0.3	0.01	0.31
0.9	0.01	0.91
1	0.05	1.05
1.5	0.05	1.55
2	0.1	2.1
3	0.1	3.1

数値の丸めの例

丸め前の提案値	1.04 mg/kg	→	丸め後の提案値	1 mg/kg
丸め前の提案値	1.12 mg/kg	→	丸め後の提案値	1.5 mg/kg
丸め前の提案値	1.53 mg/kg	→	丸め後の提案値	1.5 mg/kg
丸め前の提案値	1.58 mg/kg	→	丸め後の提案値	2 mg/kg
丸め前の提案値	2.07 mg/kg	→	丸め後の提案値	2 mg/kg
丸め前の提案値	2.12 mg/kg	→	丸め後の提案値	3 mg/kg
丸め前の提案値	21.0 mg/kg	→	丸め後の提案値	30 mg/kg

OECD MRL CALCULATOR: STATISTICAL WHITE PAPER

序 文

2008 年、農薬に関する OECD ワーキンググループの残留化学専門家グループは、OECD 全体にわたって MRL の計算をハーモナイズすることを目標として、新たな MRL 計算手順の提案を、専門家グループに依頼した。この手順を作成するにあたって従うべき原則は以下のとおりであった。

- ・ 堅実な統計学的方法を現実的に実施すること。
- ・ 単純であって、使用者が広範囲な統計学的な知識を必要としないこと。
- ・ 作物残留試験から得られるデータセットの大部分に対して、明快で曖昧さのない MRL 提案値を与えること。
- ・ 可能な限り、EU 及び NAFTA の手順と整合していること。

農薬に関するワーキンググループは、2010 年に OECD MRL calculator 案及びその使用ガイドを、OECD が公開することを考慮するために、化学物質委員会と化学物質、農薬及び生物学ワーキングパーティの合同会議に進めることを提言した。

化学物質委員会と化学物質、農薬及び生物学ワーキングパーティの合同会議は、本文書及び OECD MRL calculator を機密扱いとせず、公開されることに同意し、合同会議の責任のもとに公開した。

OECD MRL calculator は OECD 公開ウェブサイト(<http://www.oecd.org/env/pesticides>)の *Pesticide Publications/Publication on Pesticide Residue* で入手できる。

目次

緒言

残留データセット

作物残留試験データの収集

残留データ

既存の計算方法

EU 計算法

NAFTA が提案した計算法

OECD MRL calculator の開発

現在の OECD MRL calculator

LOQ 未満の値のみのデータセット (Not Fully Censored Datasets)

LOQ 未満の値のみのデータセット (Fully Censored Datasets)

数値の丸め

OECD MRL calculator の性能

合成データでの性能

実際のデータ(大きなデータセットからのサブサンプル)での性能

既存の MRL との比較

参考文献

付属書 A 算術平均+k×SD 法

付属書 B 分布に基づく方法と分布に基づかない方法

付属書 C LOQ 未満の値のみのデータセットに対する統計学的な合理性

付属書 D 最大残留濃度を計算するときに作物残留試験の繰り返しの平均値を使用することの正当性

参考文献

緒言

1. 作物残留試験により得られたデータセットから、MRL あるいはトレランスを推定するための方法であって、現在世界中で使用されている統計学に基づく計算手順は、2 つある。いわゆる EU 法及び NAFTA 法である。EU 法はヨーロッパ及びその他の地域で、長年に亘って使用されてきた。北アメリカの専門家グループにより開発された NAFTA 法はより新しく、そのために EU 法ほどは広範囲に使用されていない。しかしながら、2 つの方法を批判的な観点から見たとき(文献参照)、両方法の明らかな欠点を指摘するコメントが寄せられた。

2. これらの批判に対応すると同時に、OECD 全体にわたって MRL の計算をハーモナイズすることを目的として、残留化学専門家グループ(Residue Chemistry Expert Group, RCEG)は、2008 年のワシントンにおける会合で、規制者と産業界の専門家から構成される専門家グループに、新たな MRL 計算手順を提案するよう依頼した。この手順を作成するにあたって従うべき原則は以下の通りであった。

- ・ 堅実な統計学的方法を現実的に実施すること。
- ・ 単純であって、使用者が広範囲な統計学的な知識を必要としないこと。
- ・ 作物残留試験から得られるデータセットの大部分に対して、明快で曖昧さのない MRL 提案値を与えること。
- ・ 可能な限り、EU 及び NAFTA の手順と整合していること。

3. 原則に従って、OECD RCEG MRL 計算グループは、頑健な方法論の開発と実践に着手し、その後、その方法論は多くの実際の残留データセットで試験され、満足できる結果を与えると考えられるようになった。

4. OECD MRL calculator の統計学的な目標は、既存の方法と共通しており、潜在する残留濃度の分布の 95% タイル値(以下、p95 と略記する)の領域にある MRL 提案値を得ることである。この目標は、大部分のデータセットにおいて、p95 を過小に評価するよりも、過大に推定することの誤りの傾向が大きいという点で、保守的である。

残留データセット

作物残留試験データの収集

5. 作物残留試験は、飼料用作物を含む生鮮農産品における、作物保護製品すなわち農

薬の残留の程度を決めるために実施される。OECD 作物残留試験ガイドライン[1]は、圃場(つまり屋外)で栽培された作物における残留に加えて、温室(ガラスまたはプラスチックで覆われる)で栽培された作物及び、収穫後に処理された作物(穀物の貯蔵、果実のワックスあるいは浸漬処理など)における残留の評価も含めている。作物残留試験には、次に挙げるようないくつかの目的がある。特定の適正農業規範(Good agricultural practice, GAP)に従い処理された農産品に期待される範囲の残留物の定量、時間による残留物の減少率の決定、食事によるリスク評価で使用するための作物残留試験データの中央値(supervised trial media residue value; STMRs)及び最高の残留濃度(highest residue; HR)の決定、あるいは残留基準値(maximum residue limit, MRL)を導くためのデータ提供である。

6. クリティカル GAP(critical GAP, cGAP)は最大の残留量を与えるため、通常は作物残留試験で採用される。一般に、cGAP では、最大の投与率で最大の回数を投与し、再処理までの期間を最短とし、収穫前期間(pre-harvest interval, PHI)あるいは投与における生育段階のいずれかで決められる、処理から収穫までの期間を最短とする。

7. 本文書は MRL の計算に関わっており、計算の基礎となる作物残留試験では、少なくとも規制を目的とした残留の定義に含まれる成分が分析されているべきである。残留の定義の過程は他のガイダンス文書に詳細が示されている。MRL を計算するという目的のため、作物残留試験は、取得されるデータの信頼性を確実なものにするための適切な品質管理と共に実施される、と当然のこととして考えられてもいる。

8. OECD 加盟各国及び各地域では、作物残留試験の数、地理的分布、作物残留試験のタイプ、その後の分析の数への要求が異なっているかもしれない。これらの要求を満たす、適切な作物残留試験プログラムの設計は複雑であり、ここではこれ以上の議論はしない。本文書で詳細に解説する OECD MRL calculator は、このような試験プログラムから提供される残留データセットのほとんどの適用できるように設計されている。

残留データ

9. 作物保護製品(crop protection product, CPP)の残留濃度の母集団の通常の分布は、左側で切れており(つまり、定量下限(LOQ)レベルより小さいデータの値がない)、右側に歪んでおり(つまり、非対称であって、右側の尾部が長い)、他のデータとは矛盾するよう見える極端に大きな値を含んでいる。Figure 1 を参照のこと。

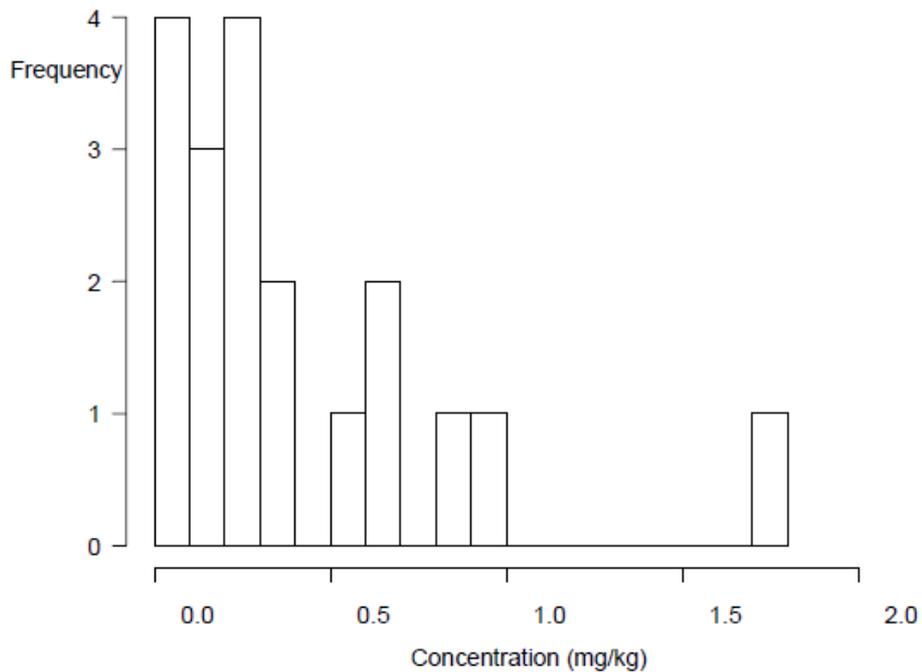


Figure 1 典型的な残留データ

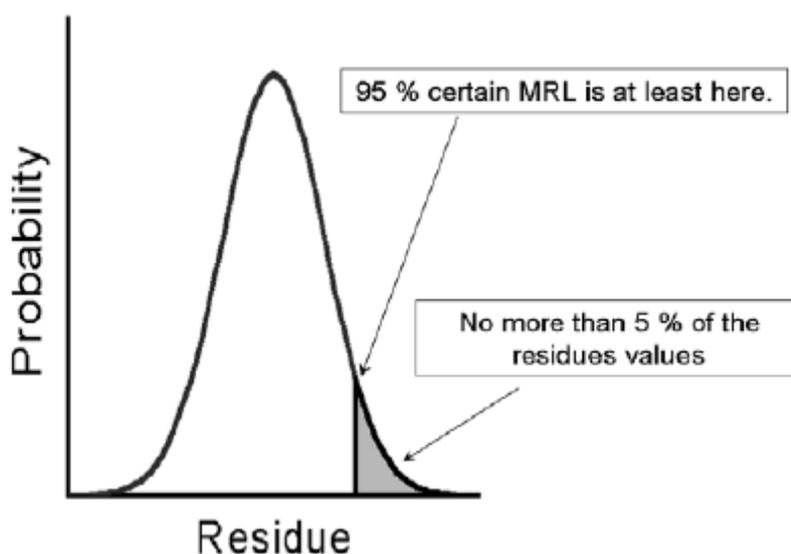
10. LOQ 未満の値があることは、情報が失われたということであり、平均や標準偏差のような統計量の計算に重大な影響を与える可能性がある。データセットに長い右側の尾部があることにより、平均値の 7 倍あるいは 8 倍の残留濃度の値が現れる。このことから、これらの極端に大きな値を外れ値に分類する手順が複雑になる。

11. 残留データセットの外観は、それぞれ非常に異なっている。正規分布(釣り鐘型あるいはガウス分布とも呼ばれる、Figure 2 参照)に従っているように見える場合もある。対数正規分布(残留濃度の値の対数が正規分布に従う)に従っているように見えるものもある。対数正規分布は、特に変動係数が大きいときには、Figure 1 に示すような右に歪んだ分布となる。その他には、対数正規分布よりも右に歪んでいるように見えるものもあり、ついには、あまりにも規則性がなく、既知のどんな分布にも当てはまらないデータセットもある。環境統計学の一般的な入門は、[2]を参照されたい。

既存の計算方法

EU の計算法

12. EU は MRL 計算のための詳細な統計ガイドライン[3]を提供しており、その中で 2 つの方法を指定している。方法□は、サンプルが正規分布から得られたとして、95% タイル値の 95% 上側信頼限界(upper confidence limit, UCL)を MRL とする。すなわち、潜在的な正規分布を仮定し、試行の 95% で、その分布の 95% が MRL より小さくなるように、MRL を設定する(Figure 2 参照)。信頼区間とパーセンタイル値の両者ともに、正規分布に対応した式を用いて計算される。



13. Figure 2 EU の方法□では正規分布が仮定される。

14. 方法□では、残留データが特定の分布に従うことを仮定しない。その代わりに、サンプルの 75% タイル値を計算し、2 倍する。パーセンタイル値はワイブル法を用いて計算される([4]を参照)。

15. 方法□あるいは方法□で使われるパーセンタイル値を計算するには、Excel で用いられる”PERCENTILE”関数は適切でない、と指摘しておくことは重要だろう。方法□では、[3]で解説されている、正規分布から導かれる適切な方法論を使用すべきである。方法□では、[4]に示されているワイブル法を実行できる、特別な Excel アドインを作成

すべきである。

16. EU の規制当局は、どのような場合に方法□と□を使用すべきか、あるいは 2 つの方法で得られた MRL が違っているときにどうすべきか、に対するガイダンスを与えていない。この次の段階では、[3]にリストが示されている 16 の MRL 分類の 1 つに当てはまるように、MRL を丸めることのみが指示されている。

17. EU ガイドラインは、検出せずとなった残留データを LOQ の値で置き換えることを要求している。このような要求は、非常に誇張された最悪シナリオを与える。そして、残留濃度の分布をゆがめ、平均の推定値を大きくし、変動の推定値を小さくする[5,6]ので、統計学的観点からは、明らかに望ましくない。一方で EU ガイドラインは、残留濃度分布の正規性を仮定したディクソンの Q 検定を用いて、外れ値と疑われる値を除去することを認めている。非常にもっともなことだが、ガイドラインは、非正規である残留分布にディクソンの Q 検定を使用することに対しての注意を促している。

18. EU ガイドラインに含まれる 2 つの方法では、方法□は正規性を仮定しているという事実のため、検出せずとなったデータの置き換えと、外れ値の除去への感受性が高い。方法□は(検出せずとなったデータの割合が小さければ)感受性は低い。分布に関する過程を置いていないからである。この方法論の性能評価については文献[7]を参照のこと。

NAFTA が提案した計算法

19. 最近、NAFTA 地域から新しい MRL 計算法が提案された。この地域では、MRL はトレランスとも呼ばれている[8]。計算法の開発過程において、規制者は多数の可能性のある計算法を考慮し、その中からいくつかを使用のために選択した。

20. この手順の最初に、サンプルが対数正規分布から採られたと仮定して、検出せずとなったデータ(NDs、ここでは LOQ 未満)の値を“埋める”操作が要求される。結果として得られたデータセットの対数正規性は、視認による方法と、Shapiro-Francia 検定の両者により確認される。データセットが対数正規ではないと考えられたときは、サンプル平均に標準偏差の 3 倍を加えた値を MRL とする(正規分布ならば、99% タイル値を超える濃度に MRL を設定することとおおむね同等となる)。

データセットが対数正規とされた場合は、3 つの異なる統計量が必要となる。

- ・ 95% タイル値の 95% 上側信頼限界
- ・ 99% タイル値の推定値
- ・ 中央値の上側予測限界(この量は UCLMedian95 と呼ばれる)と 3.9 の積

21. これらの統計量は、対数正規分布の規則に従って計算される。そのため、1番目の量はEUの方法□で使われる量と非常に似ているように見えるが、より大きな結果となることが多い。3番目の量を得るためには、変動係数(coefficient of variation, CV)は1であるという仮定が追加される。

22. 大きなデータセット(データポイントが15以上)では、最初の2つの値の小さい方が選ばれる(これらの2つの値はまとめて「95/99ルール」と呼ばれる)。小さなデータセットでは、3つの量全ての最小値が必要とされる。どちらのオプションを選んでも、結果は、calculatorに含まれている決められた手順に従って丸められる。

23. NAFTA法では、どのような統計学的方法に依ろうとも、外れ値と疑われる値を除くことは許されていない。この方法論の性能評価については、文献[9]を参照のこと。

OECD MRL calculator の開発

24. OECD MRL calculatorの最初の案では、NAFTA calculatorで使用されている方法論に類似した、分布の解析が採用された。データは対数正規分布を考慮することに加えて、正規分布及びワイブル分布に対しても評価された。最も大きい相関係数が得られた分布が選択された。その分布を使用して、a)95%タイル値の95%信頼区間上限とb)99%タイル値の点推定値、の小さい方がMRL提案値とされた。分布の解析にとって小さすぎる残留データセット、あるいは3つの分布のどれにも適合しないデータセットでは、分布によらない方法、つまり「算術平均+3×SD」によりMRL提案値が計算された。

25. これら OECD MRL calculatorの初期バージョンでは、HRの2倍、また中央値の3倍よりも大きなMRL提案値を避ける手段として、規制のための最高限界(シーリング)が導入されていた。NAFTA calculator及び対数正規分布法での経験で、高濃度側で分布にうまく適合しない残留データセットでは、HRに関連して相対的に高いMRL提案値が、しばしば現れることが示された(テイリング効果)。初期には、専門家グループは、シーリングは統計学的ではないが常識と歴史的な経験で正当化される現実的な方法と考えていた。シーリングは恣意的であり、いかなる統計学的な正当性によっても支持されないことは、常に認識されていた。この理由により、規制のためのシーリングは、集中的な試験と評価を必要とするcalculatorの一側面と特定されていた。

26. 初期の試験において、482のEUデータセット中、規制のためのシーリング値がMRLとして選択されたのは1回だけであった。しかし、試験されたデータセットの2%で、規制のためのシーリングが分布の選択に影響を与えた。この効果に注目して、規制のためのシーリングは、何らかの統計学的あるいは現実的な観点から「合理的」なのか、あるいは全く恣意的で正当化されないのかを見極めるために、影響を受けたデータ

セットの見直しが行われた。これらのデータセットのすべてが、確率プロットにおいてテイリング効果を示し、HR に比較して大きな MRL となった。一例を下に示す。

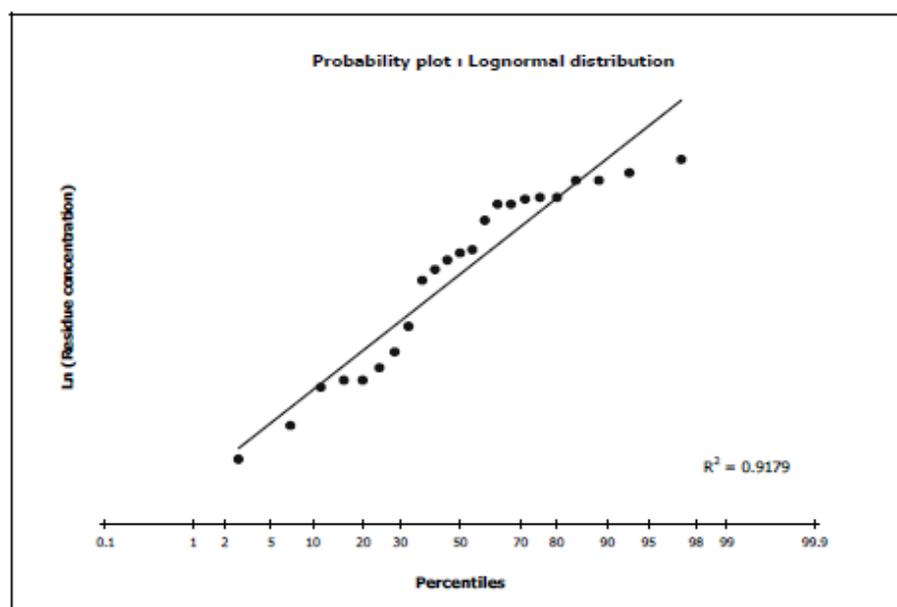


Figure 3 テイリングが疑われる例

27. NAFTA calculator を用いて解析されたデータセット中、少数ではあるが注目に値するパーセンテージで、テイリング効果が観察され、相対的に高い MRL を通常与える結果となった。OECD MRL calculator の旧バージョンで採用された 3 つの異なる分布では、テイリング効果が見られる頻度は減少した。しかしながら、小さなパーセンテージのデータセットはやはりテイリング効果を示したことから、規制のためのシーリングに代わって、テイリングのあるデータへの、calculator で使用可能で統計学的な適合検定法を見出す、あるいは開発する努力が行われた。不幸なことに、残留データにおいて規制のためのシーリングと同程度に機能する検定方法は見つからなかった。

28. OECD MRL calculator の現在のバージョンでは、分布への適合検定は使用されていない(詳細は付属書 B を参照のこと)。その結果、もはやテイリングは対処すべき事項ではなくなった。さらに、現在の分布によらないアプローチの使用により、残留濃度の集合に対して相対的に異常に高い MRL が得られる事例は減少した。Figure 9 に示す実際のデータセットの結果は、現在の OECD MRL calculator は 20 及び 16 ポイントの大きさのデータセットならば、 $2 \times \text{HR}$ よりも小さい MRL を提案することを示している。合成

データによる試験の結果はより説得力があり、10以上のデータポイントのデータセットの95%において、現在のOECD MRL calculatorを用いると2×HR以下のMRLが提案された。現在のOECD MRL calculatorで採用されている方法論は、最大の残留濃度あるいはデータセットの中央値に関して、MRL提案値を制限していない。実際に、より小さなデータセット(10ポイント未満)では、HRの2倍、あるいは3倍さえも超過するようなMRLが提案される可能性がある。このように小さなサイズのデータセットでは、本質的に不確かさが大きく、特にデータセット内の変動が大きいときには、大きなMRLが現れることも正当である。

現在のOECD MRL Calculator

29. 現在のOECD MRL calculatorは、LOQ未満の値のみのデータセット(すべての測定値が、1種類以上のLOQ未満である)とLOQ以上の値を含むデータセット(少なくとも1つの測定値が、採用された分析法のLOQ以上である)を区別する。

サンプリングの繰り返しが行われた作物残留試験(1つの作物残留試験あたり2つ以上のコンポジットサンプルが採取された場合)に対して、検討グループは作物残留試験の代表値として、繰り返しサンプルの平均または算術平均を使うことを推奨している。これは、同一のコンポジットサンプルの分析が繰り返された場合と全く同じやり方である。統計学的観点からは、繰り返しサンプルの算術平均あるいは平均は、潜在的分布のp95を目標とするMRL設定の根拠となる(下記のOECD MRL calculatorの性能を参照のこと)。しかし、繰り返しサンプルの1つの妥当な結果が、平均あるいは算術平均から推定されたMRLを超過する状況が起こるかもしれない。このような場合には、規制当局は消費者の安全の観点から、食事を介したリスク評価においてこの単一の値をHRとすることを考えてもよい。

30. この取り組みの正当性と2007年のJMPRによってされた異なる勧告との違いについては、付属書Dを参照のこと。

LOQ以上の値を含むデータセット

31. LOQ以上の値を含むデータセットでは、calculatorは下記の計算結果の最大値をMRLとして提案する。

- ・MRL提案値が常にHR以上となることを保証するため、HRを最低限(フロア値)として使用する¹。

・データセットの算術平均と標準偏差を計算する。「算術平均+4×標準偏差」を基礎提案値として評価する(「Mean + 4 x SD」法と呼ぶ)

・「3 x Mean x CF」法(次のパラグラフを参照のこと)

注：算術平均と標準偏差の計算では、LOQ 未満の値はすべて LOQ に等しいとして計算する。

¹ MRL calculator の設計を完全にするために必要な政策的な問いを含む質問書を、1年にわたって JMPR と OECD の種々の委員会に回覧し、その回答を反映してこの要求が導入された。

32. 「3×算術平均」を求め、計算のもう一つのフロア値とする。計算に使用するサンプルの変動計数(CV = 標準偏差/算術平均)が少なくとも 0.5 であることを保証するためである。変動計数が 0.5 以下であることは、大部分のデータセットで確認された²。小さなデータセットでは標準偏差が過小に推定される傾向があることから、この要求が必要とされた³。LOQ 未満の値のみのデータセットではその算術平均が過大に推定されることが観察されたために、補正因子(correction factor, CF)が加えられた。補正因子は、 $1 - 2/3 \times$ データセット中の LOQ 未満のデータの割合、である。この計算は「3 x Mean x CF」法と呼ばれる。

従って、LOQ 以上の値を含むデータセットの MRL 提案値は

HR、算術平均+4×標準偏差、3×算術平均×CF の最大値となる。

² CV=0.5 ならば、SD=0.5×算術平均となり、「算術平均+4×標準偏差」=「算術平均+2×算術平均」=「3×算術平均」となる。

³ calculator の以前のバージョンでは、15 以下のポイント数のデータセットにのみ、「3×算術平均×CF」が適用された。しかし、多くの探索を行っても、計算手順グループは、15 を超える LOQ 以上のデータセットで、CV が 0.5 未満の例を見つけられなかった。そのため、単純さを選択して、データセットの大きさによる区別は計算手順から除かれた。

33. LOQ 未満の値が大部分であって、複数の LOQ が存在するデータセットの場合、一番大きい LOQ よりも小さい定量結果があるときは特に、より複雑になる。上記の手順を使用して MRL を提案するが、使用者は case-by-case で提案値の見直しを考える可能性がある。

LOQ 未満の値のみのデータセット

34. OECD 残留化学専門家グループ(RCEG)は、2010年8月にワシントンで開かれた会合で、LOQ 未満の値のみのデータセットでは、そのデータセットに含まれる最も大きい LOQ を MRL とすることを提案した。この時、委員会は計算手順グループの勧告を採用しないことを決定した。計算手順グループの元の提案の詳細は付属書 C に示されている。

35. 分析法の LOQ 未満であるが、LOD(検出下限)を超える残留濃度の値を使った方法の提案、特に LOQ 未満の残留濃度の値が得られる場合の改善が検討された。この区別は、これらの残留濃度の値に付随する固有の問題(バリデーションデータにより支持されていない、分析機器の検出下限に非常に近い値である可能性がある、規制者が入手できないことが多い)があることから、calculator には含まれていない。しかしながら、< LOQ の残留濃度の値が MRL 提案値に与える影響を見るために、多くの試験が行われた。幸運なことに、「Mean + 4 x SD」法の頑健性と、「3 x Mean x CF」法に補正因子(CF)を含めたことから、LOQ 未満の値は MRL 提案値に強く影響しなかった。従って、LOQ 未満の残留濃度の値を含めることの MRL 提案値への影響は、仮にあったとしても通常は非常に小さい。

数値の丸め

0.001	0.0015	0.002	0.003	0.004	0.005	0.006	0.007	0.008	0.009
0.01	0.015	0.02	0.03	0.04	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09
0.1	0.15	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	9
10	15	20	30	40	50	60	70	80	90
100	150	200	300	400	500	600	700	800	900
1000	...								

36. 国際的な環境でハーモナイズした MRL 設定を促進するため、MRL 提案値は計算の最終段階で丸められる。1 と 10 の間の数は 1 桁の数字に丸める。10 と 100 の間の数字は 10 の倍数とする。100 と 1000 の間の数字は 100 の倍数とし、以下同様に進む。中間の数値である 0.015、0.15、0.5、15 などは切り上げにより MRL が倍になることを避けるために含まれている。従って、0.12 は 0.15 に、0.16 は 0.2 になり、12 は 20 ではなく 15 になる。MRL のレベルが規定された値を超過した場合には、切り下げの可能性もある。

37. 0.01 mg/kg 未満の MRL 設定が望ましくない時には、より小さな MRL 提案値はそ

の値に切り上げる。分析法の限界により、0.015 mg/kg が望ましくない場合は、MRL を 0.02 に切り上げる。

38. 実際よりも精確であるという印象を与えることを避けるため、MRL は最後の有効な数字の後ろに 0 をつけないで表示する。例えば、MRL は 2.0 mg/kg ではなく、2 mg/kg と表示する。0.1 mg/kg はあり得るが、0.10 mg/kg はない。

39. 2 つの MRL 丸め値の間に MRL 提案値があり、低い方の丸め値との差が、2 つの MRL 丸め値の差の 10% 未満であるときは、切り下げが起こりうる。

MRL Class	10% of Difference	Cut off Point for Rounding Down
0.02	0.001	0.021
0.03	0.001	0.031
0.09	0.001	0.091
0.1	0.005	0.105
0.15	0.005	0.155
0.2	0.01	0.21
0.3	0.01	0.31
0.9	0.01	0.91
1	0.05	1.05
1.5	0.05	1.55
2	0.1	2.1
3	0.1	3.1

数値の丸めの例

丸め前の提案値	1.04 mg/kg	→	丸め後の提案値	1 mg/kg
丸め前の提案値	1.12 mg/kg	→	丸め後の提案値	1.5 mg/kg
丸め前の提案値	1.53 mg/kg	→	丸め後の提案値	1.5 mg/kg
丸め前の提案値	1.58 mg/kg	→	丸め後の提案値	2 mg/kg
丸め前の提案値	2.07 mg/kg	→	丸め後の提案値	2 mg/kg
丸め前の提案値	2.12 mg/kg	→	丸め後の提案値	3 mg/kg
丸め前の提案値	21.0 mg/kg	→	丸め後の提案値	30 mg/kg

OECD MRL Calculator の性能

40. これまでに解説した手順は、計算手順グループによって選択された。その理由を挙げる。a) 使い方が簡単である、b) 分布の仮定に依存しない⁴、c) LOQ 未満のデータの存在に対して頑健性がある、d) 特に小さなデータセットで、分布に基づく方法に比べて性能が勝っている。合成データセットと実際のデータセットの両者で本手順の性能が試験された。また、MRL 提案値を伝統的な EFSA 及び JMPR の MRL と比較するとともに、NAFTA calculator により得られる MRL とも比較した。

- ⁴ 本計算法はいかなる分布の仮定にも依存しないが、チェヴィシェフ不等式と呼ばれる古典的な理論は、有限の算術平均と分散をもつどのような分布であっても、そこから抽出された十分に大きいサンプルにおいては、「Mean + 4 x SD」法は 93% タイルを超えるパーセンタイル値の推定値を与える、と述べている。対数正規分布においては、十分に大きいサンプルは 99% タイルを超える推定値を与える。

合成データでの性能

41. $CV=1.0^5$ の対数正規分布から採られた 100,000 の合成データセットで、試験が行われた。この分布は実際の作物残留試験データにおける合理的な最悪の場合を代表すると考えられた。つまり、大部分のデータセットにおいて、以下に述べるよりも良好な性能が期待される。

- ⁵ 潜在的な分布が正規ならば、算術平均は 1 であり、標準偏差は $\ln(2)^{1/2} \approx 0.83$

42. 対数正規分布から発生させたデータセット毎に、MRL 提案値を計算した。考えうる最小のデータセット(3 データポイント)では、計算された MRL 提案値の大部分(95%)は $0.37 \times p_{95}$ と $4.50 \times p_{95}$ の範囲内であった(Figure 4)。MRL/HR 比は 2.0 と 2.7 の間で変動した(Figure 5)。試行の 95%がこの範囲内となることから、これらの範囲を計算の 95% 予想範囲と呼ぶ。失敗率、つまり p_{95} を下回る最大残留濃度が得られる率は、3 ポイントのデータセットでは 42.5%であった(Figure 6)。8 ポイントのデータセットでは失敗率はおおよそ 25%に減少し、29 データポイントでは 5%のレベルに達した。

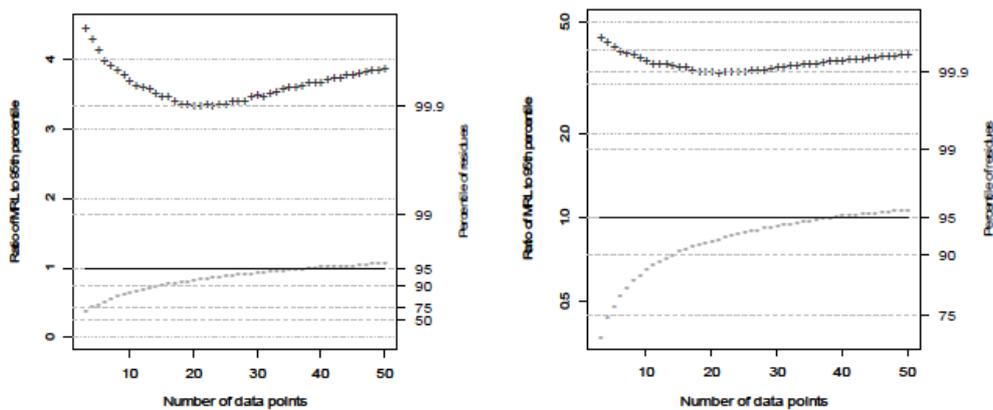


Figure 4 MRL/p95 比の 95% 予想範囲は、CV が 1 の対数正規分布から採取されるデータポイント数に依存する。赤(+)と緑(*)のラベルはそれぞれ上と下の境界を示す。青い線は比が 1 であることを示す。右側の縦軸には、対数正規分布での対応するパーセンタイルを表す。左のグラフでは比がノーマルスケールで示され、右のグラフでは対数スケールで示されている。この例は実際の作物残留試験データにおける合理的な最悪の場合を表しており、大部分の実際のデータセットにおいて、上に述べたよりも良好な性能が期待される。数値の丸めにより緑と赤のラインはともに上に移動する。

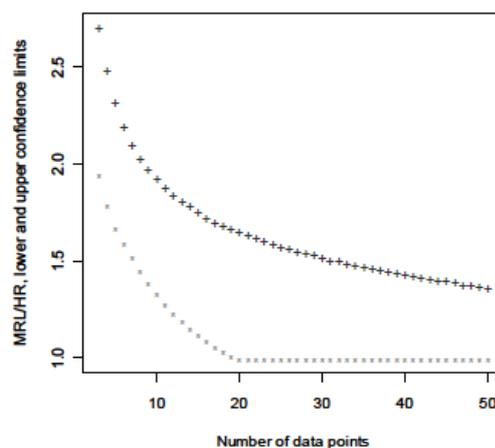


Figure 5 MRL/HR 比の 95% 予想範囲は、データポイント数に依存する。赤(+)と緑(*)のラベルはそれぞれ上と下の境界を示す。この例は実際の作物残留試験データにおける合理的な最悪の場合を表しており、大部分の実際のデータセットにおいて、上に述べたよりも良好な性能が期待される。丸めにより緑あるいは赤のラインは上に移動する。

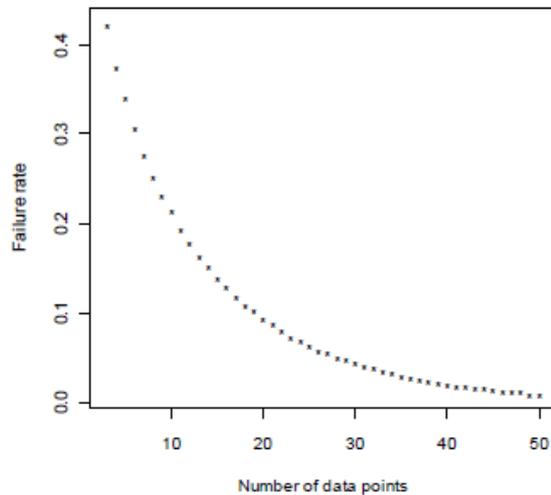


Figure 6 失敗率、つまり p95 を下回る MRL が得られる率とデータポイント数。この例は実際の作物残留試験データにおける合理的な最悪の場合を表しており、大部分の実際のデータセットにおいて、上に述べたよりも良好な性能が期待される。丸めは失敗率を減少させる。

43. この合理的な最悪の場合であり極端に小さいデータセットであっても、MRL 提案値は 95% タイル値の大体半分から 4 倍になると期待される。極端に小さなデータセットであっても、MRL 提案値が 95% タイル値を下回るよりも、超過する確率がより大きい(ほぼ 60%)。

実際のデータ(大きなデータセットからのサブサンプル)での性能

44. 実際のデータセットに対しての性能比較プロジェクトでは、考えうる異なる計算オプションとの比較に、かなりの労力と時間がかけられた。この文書では、提案した方法の結果のみを報告する。

45. 実際のデータセットでは、潜在的な分布もパーセンタイル値も未知である。実際のデータセットにおいて、考慮された方法論の性能を評価するために、大きな実際のデータセット(少なくとも 20 または 30 の残留濃度の値を含む)を選択し、そこから異なるサイズの複数のサブセットを抽出し、それぞれのサブセットで MRL 提案値を求めた⁶。大きなデータセットの HR は、潜在的な分布の最高のパーセンタイル値の範囲にあると期待される(典型的には、20 以上の残留濃度の値のデータセットで 95 パーセンタイル以上)。そこで、Figure 7 に示すように、この値を参照点とした。

⁶ 入れ替え無しでサンプリングを行ったので、ブートストラッピングに似てはい

るが同一ではない。

46. 図(Figure 7)からわかるように、16 及び 20 ポイントのサブセットでは、大部分の MRL 提案値はフルデータセットの HR を超える。5 及び 8 ポイントのサブセットでは、大部分の MRL 提案値は親データセットの HR の 0.5 倍から 2.5 倍の範囲にある。これらの小さなサブセットでも、MRL 提案値が親データセットの HR を超える頻度は下回る頻度よりも大きい。

47. calculator の性能(さらに頑健性も)を評価する別の方法が、Figure 8 に示されている。サブセットの MRL 提案値とフルデータセットから得られた MRL 提案値との比が示されている。すべてのサブセットサイズで、1 付近に明瞭なピーク、つまり完全一致が認められる。非常に小さなサブセットでは、ピークを示す比は 0.5 と 1.5 の間で平らになる。最後に、Figure 9 は、サブセットの MRL 提案値と HR の比を示しており、非常に小さなデータセットではその比が 3 を超えることを示している。

48. これらの試験において、EFSA の残留データ及び JMPR データから得た 63 の大きなデータセットから、5、8、16、20 ポイントの 10 個のサブセットを抽出した。

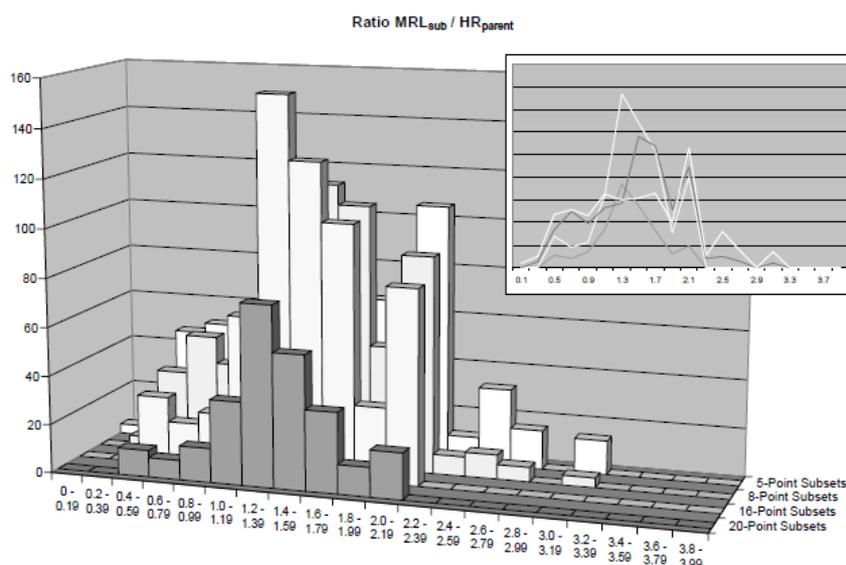


Figure 7 数値を丸めた後の、各サブセットに対する MRL 提案値と親データセットの HR との比

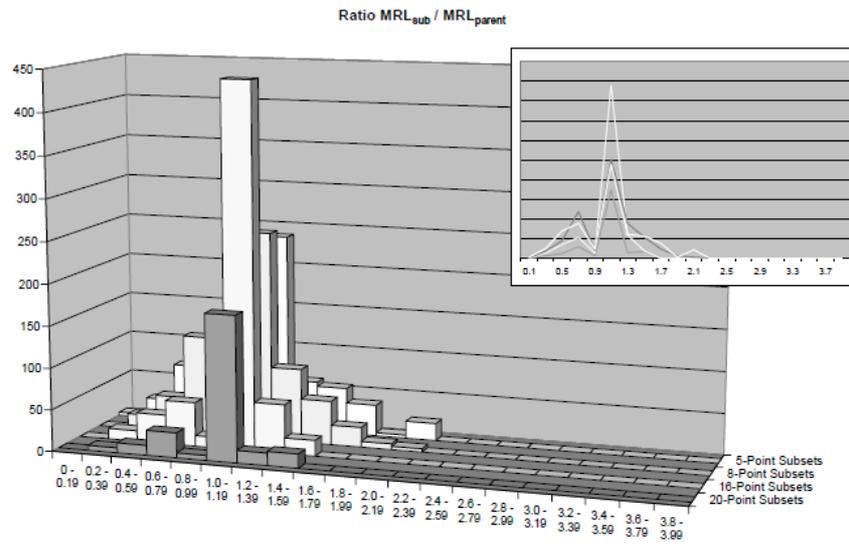


Figure 8 数値を丸めた後の、それぞれのサブセットに対する MRL 提案値と親データセットに対する MRL 提案値との比

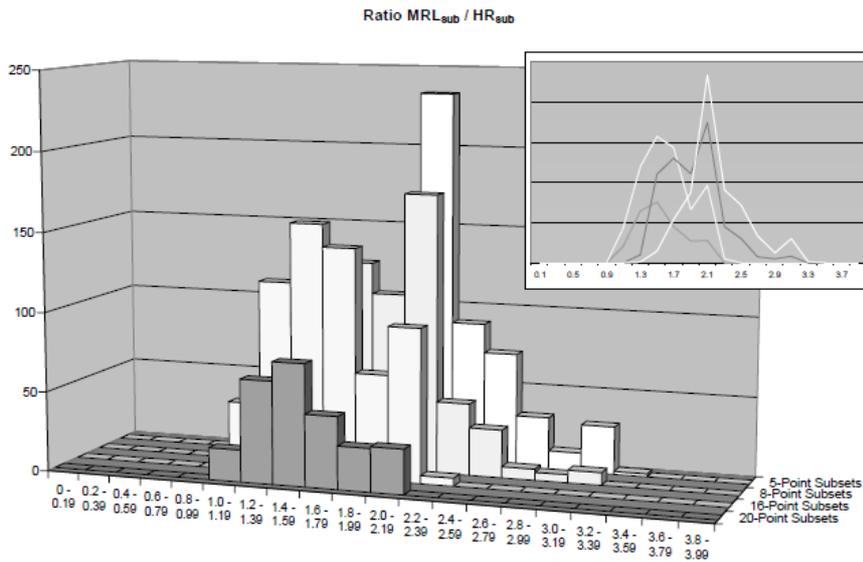


Figure 9 数値を丸めた後の、それぞれのサブセットの MRL 提案値と HR との比

既存のMRL との比較

49. 最近 EFSA あるいは JMPR の専門家により評価され、MRL の導出に使用された実際の残留データを用いて、提案した方法を試験した。EFSA により評価された残留データは、2008 年 11 月から 2010 年 2 月の間に EFSA により公表された「MRL に対する合理的意見」から採られた。JMPR により評価された残留データは、2008 年の JMPR レポートから採られた。2 つの残留データコレクションの特性を以下に示す。

Table 1 EFSA 及び JMPR データコレクションの特性

	EFSA	JMPR
Total number of datasets	215	201
Number of different active substances	47	15
Number of different commodities	ca. 70	ca. 80
Number of datasets with $n \leq 4$	52	17
Number of datasets with $4 < n \leq 8$	110	79
Number of datasets with $8 < n \leq 16$	44	62
Number of datasets with $n > 16$	9	43
Number of datasets without any censored value	148	120
Number of fully censored datasets	14	15

50. 潜在的な分布が未知である実際のデータセットの場合は、calculator により提案された MRL が適切か否かを判断することは困難である。そこで、いくつかの統計処理により calculator の性能の特性を求めた。

- ・ 丸めた MRL と HR の比
- ・ 丸めた MRL と丸める前の MRL の比
- ・ 丸めた MRL と、EFSA あるいは JMPR により提案された MRL の比
- ・ 丸めた MRL と、同じデータセットを用いて NAFTA calculator で得た MRL の比
(注：NAFTA calculator を使用するとき、LOQ 以下の値は最尤推定値で置き換えていない。つまり、MLE 法は使用していない)

51. 全ての EFSA と JMPR のデータセットにおいて、それぞれの比の、最小値、最大値及び、算術平均を求めた。さらに、データセットを大きさと LOQ 以下の値のパーセンテージで分類し、算術平均を求めた (Table 2 及び 3 参照)。

Table 2 EFSA の残留データを用いた提案された MRL calculator の試験

EFSA datasets	Rounded MRL / Unrounded MRL	Rounded MRL / HR	Rounded MRL / EFSA MRL	Rounded MRL / NAFTA calc. MRL
Min (overall)	0.95	1.00	0.30	0.43
Max (overall)	4.16	10.31	2.00	2.67
Mean (overall)	1.19	2.05	1.12	1.11
Mean (n ≤ 4)	1.30	2.54	1.08	1.16
Mean (4 < n ≤ 8)	1.18	2.02	1.12	1.09
Mean (8 < n ≤ 16)	1.12	1.68	1.21	1.08
Mean (n > 16)	1.07	1.35	0.92	1.08
Mean (0% censored)	1.11	2.03	1.16	1.12
Mean (< 100% censored)	1.21	2.12	1.14	1.11
Mean (100% censored)	1.01	1.01	0.91	0.98

Table 3 JMPR の残留データを用いた提案された MRL calculator の試験

JMPR datasets	Rounded MRL / Unrounded MRL	Rounded MRL / HR	Rounded MRL / JMPR MRL	Rounded MRL / NAFTA calc. MRL
Min (overall)	0.96	1.00	0.40	0.50
Max (overall)	1.39	3.13	3.00	3.00
Mean (overall)	1.10	1.78	1.05	1.15
Mean (n ≤ 4)	1.09	2.35	1.28	1.37
Mean (4 < n ≤ 8)	1.08	1.96	1.08	1.12
Mean (8 < n ≤ 16)	1.10	1.62	1.00	1.11
Mean (n > 16)	1.13	1.47	0.95	1.20
Mean (0% censored)	1.09	1.95	1.05	1.16
Mean (< 100% censored)	1.11	1.85	1.05	1.17
Mean (100% censored)	1.00	1.00	1.04	1.00

52. 数値の丸めの手順は、MRL を平均して 10-20% 増加させる傾向がある。いくつかの EFSA データセットでは、数値の丸めによる 3 倍の増加が見られた。これは、これらのデータセットの LOQ が 0.00097 mg/kg で、丸める前の MRL が OECD MRL calculator で実行されている 0.01 mg/kg の最低の MRL のクラスよりもはるかに小さかったからである。

53. 丸めた MRL と HR の比の平均は、EFSA データセットコレクションでは 2.1、JMPR データセットコレクションでは 1.8 であった。データセットのサイズが大きくなると、この比が低下する傾向が見られた。LOQ が 0.00097 mg/kg で LOQ を超えるデータの少ない EFSA のデータセットのいくつかでは、比が 10 倍以上になった。

54. OECD MRL calculator で得られた最大残留濃度の推定値は、EFSA 及び JMPR の専門家により提案された MRL を、平均してそれぞれ 12% 及び 5% 超過した。しかし、個々のデータセットのいくつかではより大きなずれが認められた。OECD MRL calculator によって得た最大残留濃度の推定値と専門家により提案された MRL との比は、EFSA のデータセットについては 0.3 と 2.0 の範囲にあり、JMPR のデータセットについては 0.40 と 3.0 の範囲にあった。

55. OECD MRL calculator で得られた最大残留濃度の推定値は、NAFTA calculator による MRL を、平均して超過する傾向が見られた。平均的な超過率は EFSA データセットでは 11%、JMPR データセットでは 15%であった。ここでも、個々のデータセットのいくつかで大きな違いが認められた。OECD MRL calculator によって得た最大残留濃度の推定値と NAFTA calculator で得られた MRL との比は、EFSA のデータセットについては 0.43 と 2.7 の範囲にあり、JMPR のデータセットについては 0.50 と 3.0 の範囲にあった。

56. 以下のグラフは OECD MRL calculator により得られた MRL(Y 軸)と EFSA あるいは JMPR の専門家により提案された MRL、さらに NAFTA calculator で得られた MRL(X 軸)を比較している。2つの軸は対数スケールである。青い線上の点は、OECD MRL calculator が、専門家あるいは NAFTA calculator により得られた MRL と等しい最大残留濃度の推定値を与えたデータセットに対応している。線の上(下)の点は、OECD MRL calculator が、専門家あるいは NAFTA calculator による MRL より大きい(小さい)最大残留濃度の推定値を与えたデータセットに対応している。1つの点が複数のデータセットを表していることがある。

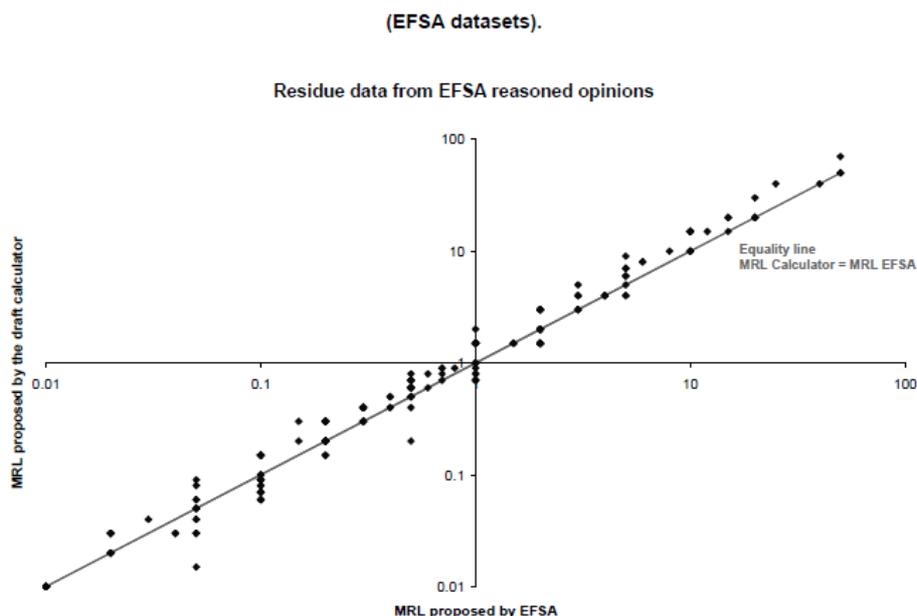


Figure 10 OECD MRL calculator で得られた MRLs と EFSA の専門家により提案された MRLs の比較 (EFSA データセット)

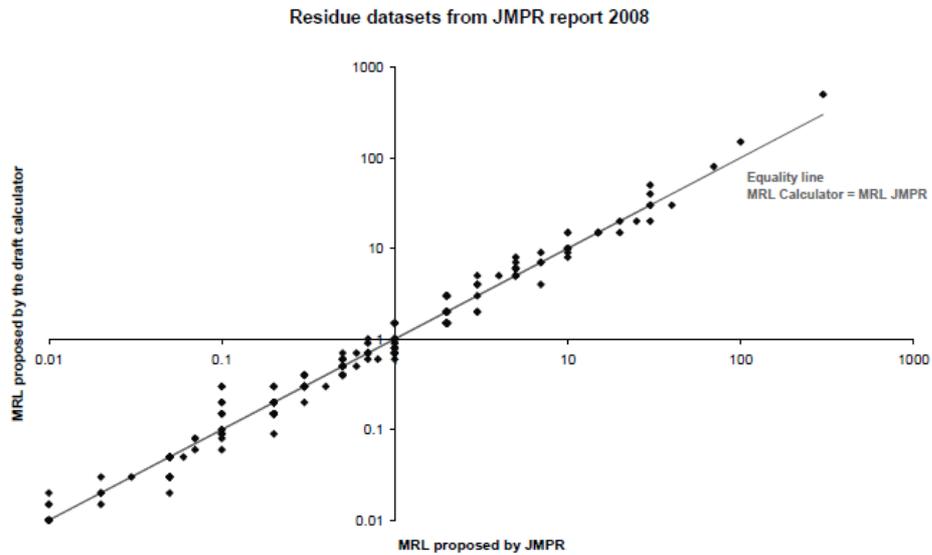


Figure 11 OECD MRL calculator で得られた MRLs と JMPR の専門家により提案された MRLs の比較 (JMPR データセット)

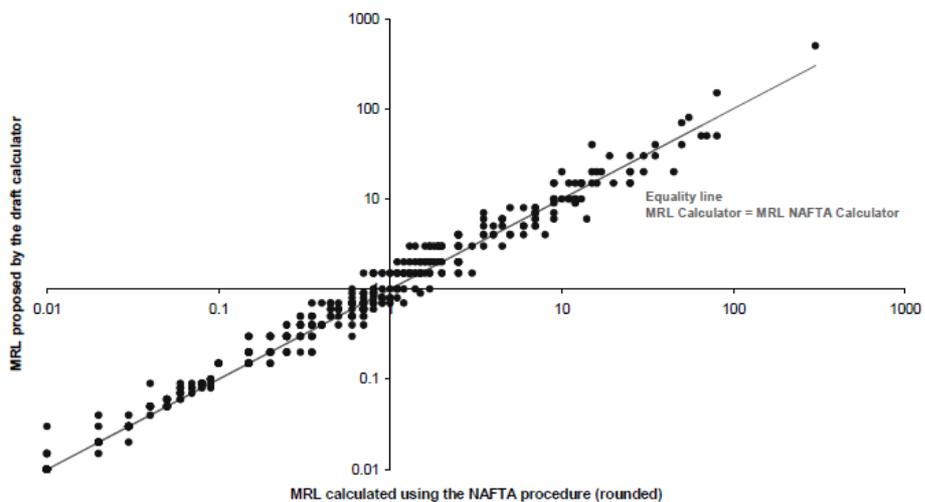


Figure 12 OECD MRL calculator で得られた MRLs と NAFTA calculator により得られた MRLs の比較 (EFSA 及び JMPR データセット)

参考文献

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Test No. 509: Crop Field Trial. Adopted 7th September, 2009.

Environmental statistics and data analysis. Wayne R. Ott. CRC Press, 1995.

Guidelines for the generation of data concerning residues as provided in Annex II, part A, section 6 and Annex III, part A, section 8 of Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. Commission of the European Communities.

Appendix D. *Comparability, extrapolation, group tolerances and data requirements*. Directorate General for Health and Consumer Protection (SANCO E.1). Doc. 7525/VI/95, revision 7, 12th June 2001.

Appendix I. *Calculation of Maximum Residue Levels and Safety Intervals e.g. Pre-harvest Intervals*. Directorate General for Agriculture (VI B II-1). Doc. 7039/VI/95 EN, 22nd July 1997.

Does calculation of the 95th percentile of microbiological results offer any advantage over percentage exceedence in determining compliance with bathing water quality standards? P. R. Hunter. *Letters in applied Microbiology* 2002, vol. 34, 283-286.

Statistical Methods in Water Resources (chapter 13). D. R. Helsel and R. M. Hirsch. United States Geological Survey. <http://water.usgs.gov/pubs/twri/twri4a3/>

Nondetects and Data Analysis. Dennis R. Helsel. Wiley-Interscience 2005.

Maximum Residue Levels: Fact or Fiction? Kieran Hyder, Kim Z. Travis, Zoe K. Welsh, and Ian Pate. *Human and Ecological Risk Assessment: Vol. 9, No. 3*, pp. 721-740 (2003).

Guidance for setting pesticide maximum residue limits based on field trial data. US EPA Office of Pesticide Programs and Health Canada PMRA, 28th September 2005.

<http://www.epa.gov/oppfead1/international/naftatwg/index.html>

Statistical Basis of the NAFTA Method for Calculating Pesticide Maximum Residue Limits from Field Trial Data. US EPA Office of Pesticide Programs and Health Canada PMRA.

付属書 A 算術平均+k×SD アプローチ

非常に小さなデータセットにおいて 95% タイル値の過小推定を減らすために、「フロア」法を導入することの代替法として、他の多くの方法が研究された。これらの手順の大部分では、計算で標準偏差に乗ずる係数を、データセットのサイズに従って調節する。

「算術平均+k×SD」法において、k はデータポイント数 n に依存する整数の係数である。従って、 $k=k(n)$ と表せる。「算術平均+k×SD」の値が最高の残留濃度(HR)より小さいならば、HR を MRL 提案値とする。つまり MRL 提案値は

$$\text{最大値(算術平均}+k(n)\times\text{SD, HR)}$$

k を計算するための、つまりデータセットのサイズ n への k の関数的依存を求めするためのいくつかの規準が提案された。それらの 1 つだけを以下に示す。他の規準も同様な結果となった。

MRL 提案値の目的とする規準は以下の通りである。1)EU 及び NAFTA の勧告と一致させるため、MRL 提案値が p95 よりも大きいこと。2)高い信頼レベル q で、MRL 提案値は $F\times p95$ (F は整数の係数)よりも小さい。EU 及び NAFTA の勧告と一致させるため、信頼レベルの既定値は $q=95\%$ とする。しかし、小さなデータセットでは、1)と 2)を同時に満足することは不可能となる。そのような場合には、信頼レベルをデータセットのサイズに応じて引き下げる。a)最大残留濃度の推定値を極端に大きくせず、b)小さなデータセットで合理的な信頼レベルとするためには、係数 F は 4 とされた。

$k(n)$ 及び $q(n)$ の傾向を導くために、CV が 1.0 の対数正規分布から採取された 100,000 の合成データセットを検討した。それぞれのサイズのそれぞれのデータセットで、MRL 提案値を計算した。MRL 提案値の信頼区間の上限と下限が、それぞれ $4\times p95$ 未満であり、 $1.0\times p95$ を超えた場合に、そのデータポイント数における k として受け入れる。2 つの条件は、それぞれ要件の 1)と 2)に対応している。必要であれば、信頼レベル q を 95% から引き下げる。

k の計算結果は、3 データポイントでは 9 となり、39 以上のデータポイントでは 4 の範囲で変動した(Figure 12)。最悪のケース(3 データポイント)での信頼レベルは 60% で、22 データポイントでは 95% に達した(Figure 13)。最悪のケース(3 データポイント)では、MRL 提案値の計算結果の大部分は、 $0.4\times p95$ と $9.0\times p95$ の範囲にあり、MRL/HR 比は 1.9 から 5.1 の範囲にあった(Figure 15)。一方、計算された信頼レベル

において MRL 提案値を考えれば、手順の定義により、全てのデータセットサイズにおいて要求される境界の上限と下限の間になるだろう(Figure 14 の灰色のラベル)。失敗率、つまり MRL が p95 を下回る率は、データポイント n が 3 の時に最大の 19.1% となり(Figure 16)、n の増加と共に主に 2-3% のレベルに急速に低下した。

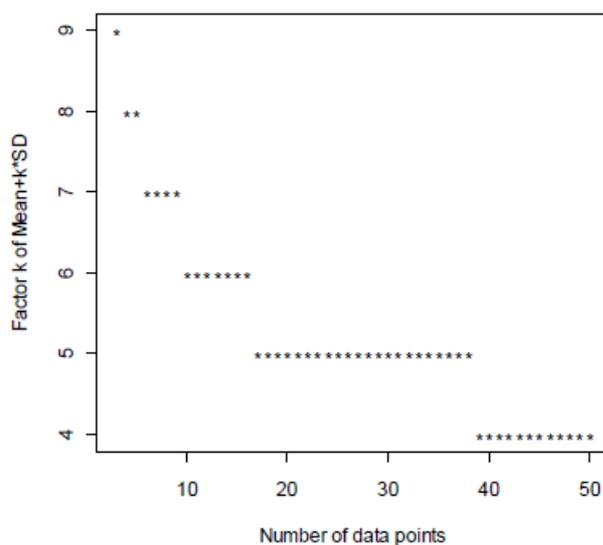


Figure 13 データポイント数に依存した計算された k の値

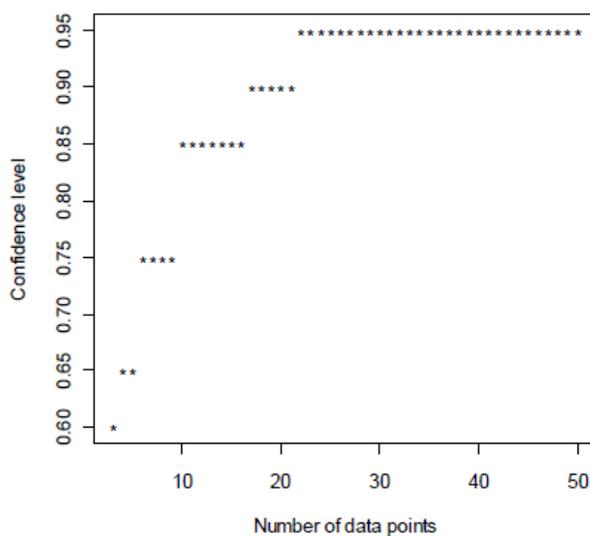


Figure 14 データポイント数に依存した計算された信頼レベル

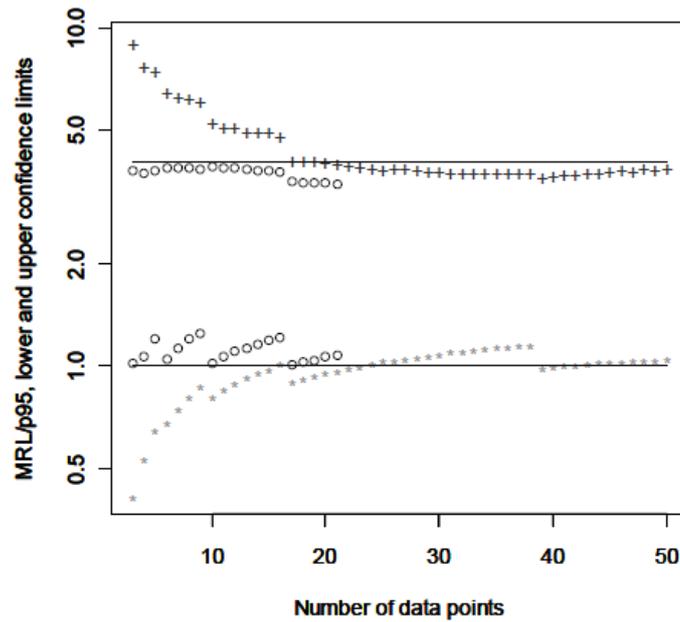


Figure 15 データポイント数と MRL/p95 比の 95% 範囲。赤(+)と緑(*)のラベルはそれぞれ上と下の境界を示す。青い線は $1 \times p95$ と $4 \times p95$ であることを示す。黒(O)ラベルは $1 \times p95$ と $4 \times p95$ を MRL 提案値の下限と上限として用いた計算値を示す。

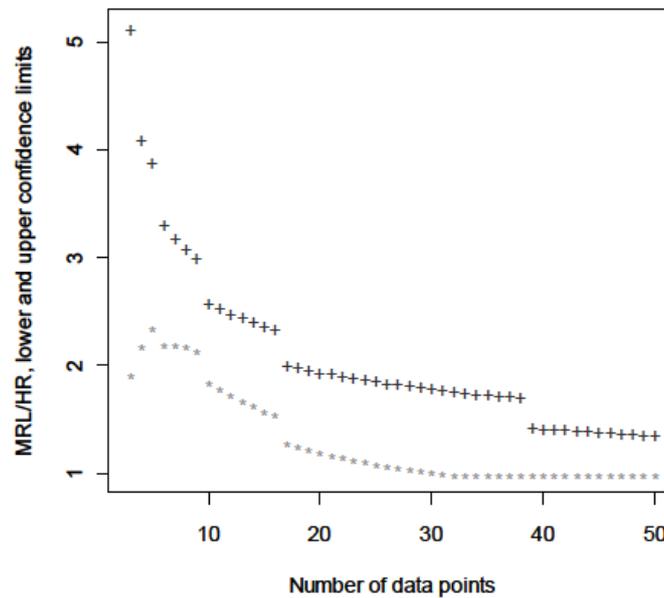


Figure 16 MRL/HR 比の 95% 範囲。赤(+)と緑(*)のラベルはそれぞれ上と下の境界を示す。

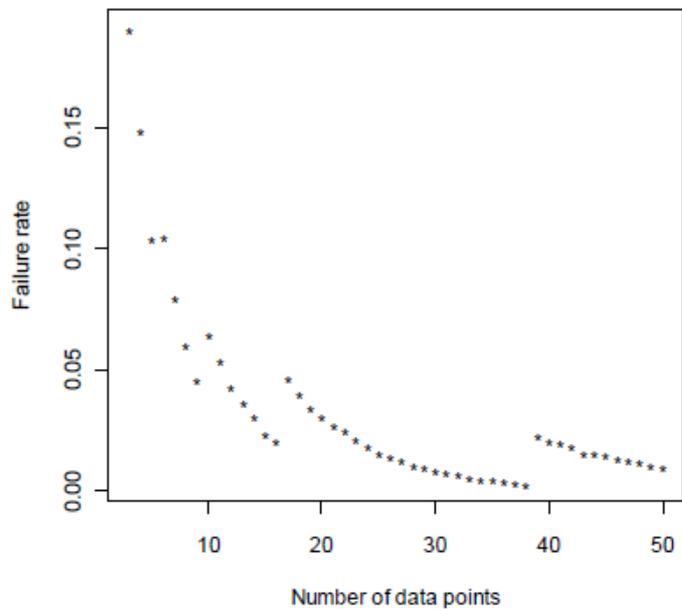


Figure 17 データポイント数と「失敗率」つまり MRL 提案値が p95 を下回る率

算術平均+k×SD 法は、EFSA と JMPR の評価で得られた実際の残留データを用いて試験された。試験結果を Table 4 と Table 5 にまとめる。

Table 4 EFSA の残留データを用いた算術平均+k×SD 法の試験結果

EFSA datasets	Rounded MRL /		Rounded MRL /		Rounded MRL /	
	Unrounded MRL	HR	EFSA MRL	EFSA MRL	NAFTA calc. MRL	NAFTA calc. MRL
Min (overall)	0.91	1.00	0.40	0.40	0.67	0.67
Max (overall)	10.31	10.31	3.00	3.00	3.75	3.75
Mean (overall)	1.19	2.86	1.59	1.59	1.53	1.53
Mean (n ≤ 4)	1.33	3.45	1.51	1.51	1.55	1.55
Mean (4 < n ≤ 8)	1.16	2.94	1.65	1.65	1.59	1.59
Mean (8 < n ≤ 16)	1.12	2.26	1.63	1.63	1.42	1.42
Mean (n > 16)	1.06	1.43	0.97	0.97	1.14	1.14
Mean (0% censored)	1.12	2.94	1.68	1.68	1.58	1.58
Mean (100% censored)	1.03	1.03	0.91	0.91	1.00	1.00

Table 5 JMPR の残留データを用いた算術平均+k×SD 法の試験結果

JMPR datasets	Rounded MRL / Unrounded MRL	Rounded MRL / HR	Rounded MRL / JMPR MRL	Rounded MRL / NAFTA calc. MRL
Min (overall)	0.95	1.00	0.50	0.63
Max (overall)	1.42	5.00	5.00	2.86
Mean (overall)	1.09	2.37	1.38	1.47
Mean (n ≤ 4)	1.08	3.12	1.74	1.70
Mean (4 < n ≤ 8)	1.09	2.82	1.56	1.56
Mean (8 < n ≤ 16)	1.07	2.08	1.26	1.41
Mean (n > 16)	1.12	1.65	1.06	1.32
Mean (0% censored)	1.09	2.62	1.41	1.51
Mean (100% censored)	1.00	1.00	1.04	1.00

数値の丸めの手順は、平均して MRLs を 10～20% 増加させる傾向がある。いくつかの EFSA のデータセットでは、数値の丸めによる 10 倍以上の増加が見られた。これは、これらのデータセットの LOQ が 0.00097 mg/kg で、丸める前の MRL が最低の MRL クラスである 0.01 mg/kg よりもはるかに小さかったからである。

丸めた MRL と HR の比の平均は、EFSA データコレクションでは 2.9、JMPR データでは 2.4 であった。データセットのサイズが大きくなると、この比が低下する傾向が見られた。LOQ が 0.00097 mg/kg で LOQ を超えるデータのない EFSA のデータセットのいくつかでは、比が 10 倍以上になった。

OECD MRL calculator で得られた最大残留濃度の推定値は、EFSA 及び JMPR の専門家により提案された MRL を、平均してそれぞれ 59% 及び 39% 超過した。しかし、個々のデータセットではより大きなずれが認められた。OECD MRL calculator によって得た最大残留濃度の推定値と専門家により提案された MRL との比は EFSA のデータセットでは 0.40 と 3.0 の範囲にあり、JMPR のデータセットでは 0.50 と 5.0 の範囲にあった。

OECD MRL calculator で得られた最大残留濃度の推定値は、NAFTA calculator により得られた MRL を、平均して超過する傾向が見られた。平均的な超過率は EFSA データセットでは 53%、JMPR データセットでは 47% であった。ここでも、個々のデータセットのいくつかで大きな差が認められた。OECD MRL calculator によって得た最大残留濃度の推定値と NAFTA calculator で得られた MRL との比は、EFSA データセットでは 0.67 と 3.8 の範囲にあり、JMPR データセットでは 0.63 と 2.9 の範囲にあった。

以下のグラフは「算術平均+k×SD 法」により得られた MRL(Y 軸)と EFSA あるいは JMPR の専門家による MRL、さらに NAFTA calculator で得られた MRL(X 軸)を比較している。大部分の点が青い線より上にあり、これは、最近 EFSA 及び JMPR の

専門家により提案された MRL および、NAFTA calculator で計算された MRL と比較して、試験された「算術平均+k×SD 法」がより高い MRL を与えることを示している。

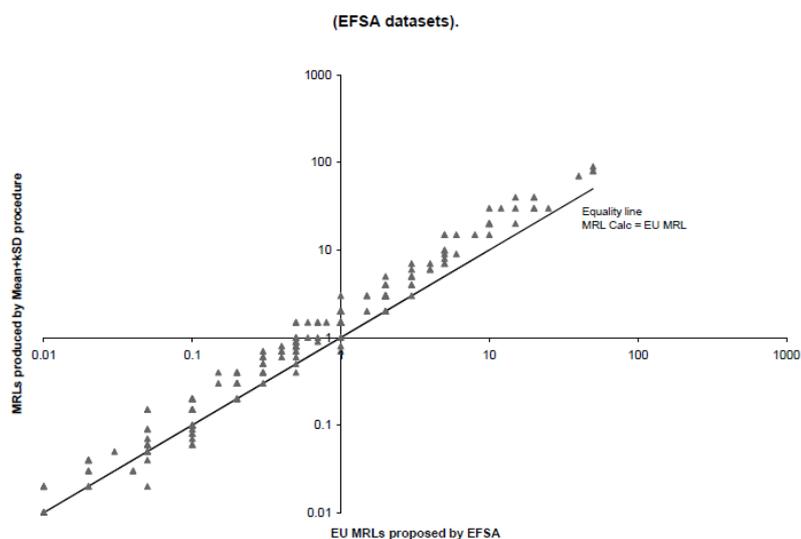


Figure 18 「算術平均+k×SD 法」で得られた MRL と EFSA の専門家により提案された MRL の比較 (EFSA データセット)

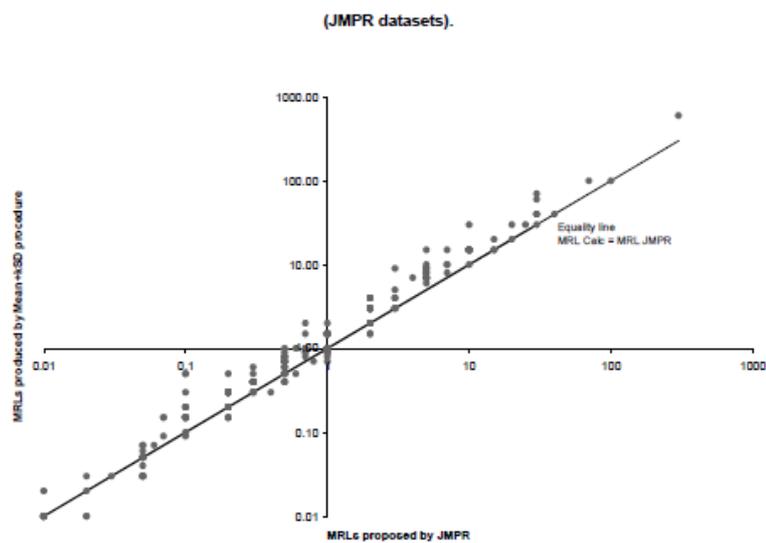


Figure 19 「算術平均+k×SD 法」で得られた MRL と JMPR の専門家により提案された MRL の比較 (JMPR データセット)

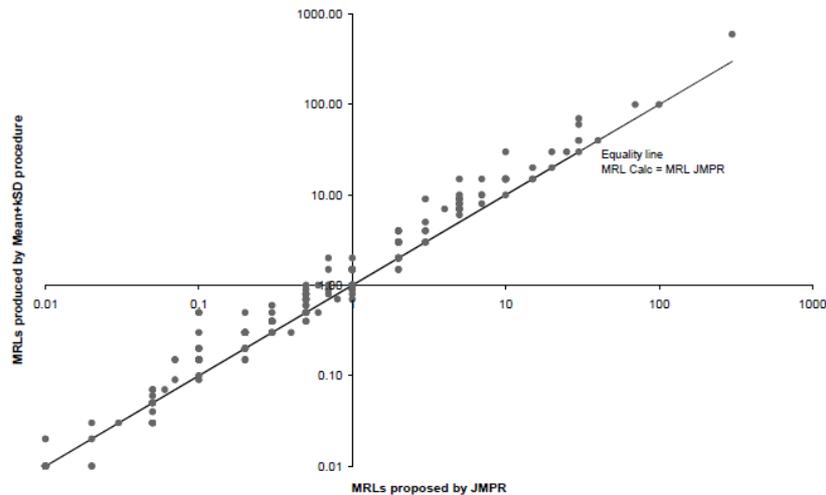


Figure 20 「算術平均+k×SD法」で得られた MRL と NAFTA calculator により得られた MRL の比較 (EFSA 及び JMPR データセット)

全体として、この方法は MRL 計算グループの提案よりも保守的であるだけでなく、これまでに使われてきた MRL 計算手順より保守的である。

結論

本項に含めた手順は全て、科学的に健全で、確立された統計手順に基づいている。小さなデータセットでの、保守性の程度と性能がそれぞれ異なっている。

基本として提案された「算術平均+4×SD法」は、非常に小さなデータセットでも、分布による方法よりも常に頑健であり、性能が良いと期待された。よく似た方法がすでに NAFTA calculator の一部となっているのは、この理由からである。しかし、20 から 30 ポイントのデータセットにおいても、分布による方法の性能を上まわる、あるいは少なくとも同程度の性能であったことは、計算手順グループのメンバーにとって嬉しい驚きであった。

データセットサイズに依存して標準偏差に掛ける数を決めることにより、非常に小さなデータセットにおいて、95 パーセンタイル値が過小に推定されることを減らそうという努力は、ずっと保守的な方法となり過大評価が増加した。フロア法が追加されたのは、この実験に基づく現実的な決定であり、過大評価を増やすことなく、

最悪の過小評価を修正することを目的としている。

過大評価に関連した事項として、グループ内では、「外れ値」が存在する可能性が何度も議論された。小さなデータセットでは、その傾向を決定するに足る十分な情報がないため、ある高い値を外れ値であると分類することは、非常に難しいと結論された。ある分布(正規、対数正規、ワイブルその他)に従っていることが明らかに示される、より大きなデータセットならば、その分布からの外れ値の適切な検定が可能だろう。例えば、残留濃度の値を正規分布に対して Dixon 検定する、あるいは残留濃度の値の対数を対数正規分布に対して検定できる。このような手法で、さらなる検討が必要な残留濃度の値を特定することができる。しかし、統計検定に基づいて、このようなデータポイントを除外して無視することを、グループは推奨しない。

付属書 B 分布に基づく方法と分布に基づかない方法

大きなデータセットでは、分布に基づく方法(正規、対数正規、ワイブル分布への適合)は、基づかない方法よりも精確だろうという期待に基づいて、最初の calculator が設計された。しかし、calculator ワークグループは、「算術平均+4×SD」法が、小さなデータセットだけでなく、20 から 30 ポイントの大きさのデータセットでも、分布に基づく方法よりも性能が良いことを見出した。

提案された計算法と、過去に使用された分布に基づく方法の性能を比較するために、CV=1.0 の対数正規、正規、ワイブル分布から、サイズ 3-30⁸ のデータセットを 10,000 サンプルングした。それぞれの分布のデータポイント数毎に、計算された MRL の真の p95 に対する比の 95% 予想範囲⁹を計算した。正規分布から負の数がサンプルングされたときは、0.001 で置き換えた。

⁸ 対数値の平均 = 1.0、対数値の SD が 0.83 の対数正規分布、平均 = 1.0、SD=1.0 の正規分布、シェイプパラメータ = 1、スケールパラメータ = 1 のワイブル分布、が検討された。

⁹ すべてのデータセットから計算された比の小さい方から 2.5% と 97.5% の間の範囲

Figure 21-23 は 16 ~ 30 のデータセットサイズ(より小さなデータセットでは分布に基づく方法は適用されなかった)で、一般的に、提案法が分布に基づく方法よりも性能が良いことを示している。対数正規分布とワイブル分布のデータセット(それぞれ Figure 21 と 23)では、提案法は分布に基づく方法よりも、MRL/p95 の範囲がより狭く、上限と下限は 1 に近かった。つまり、残留分布の 95% タイル値がより正確に推定された。正規分布のデータセットでも、MRL/p95 は 1.0 に近く区間は狭かった (Figure 22)。一方、提案法はより保守的に働き、16 以上のポイント数のデータセットでは、MRL/p95 区間全体が 95% タイル値を超えた。これに対し、分布に基づく方法は、中間的なサイズのデータセットでも、潜在的な正規分布の 95% タイル値を過小推定した。CV が 0.5 から 1.5 の範囲でも同様な結果が得られた。

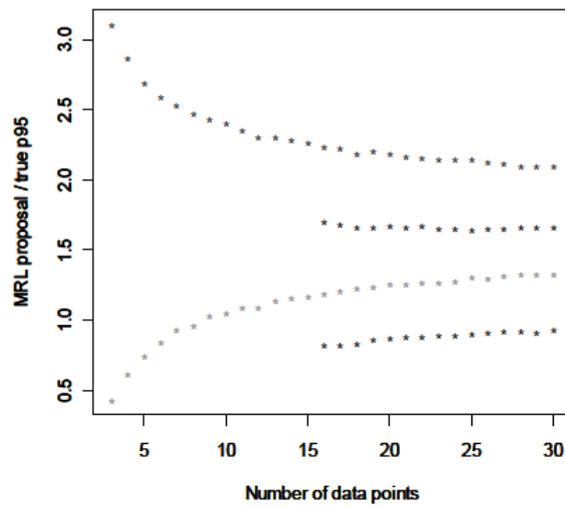


Figure 21 対数正規データセット：MRL/p95 比の 95% 予想範囲はデータポイント数に依存する。赤と緑のラベルは、提案法で計算された上限と下限を示す。青のラベルは分布に基づく方法による値を示す。

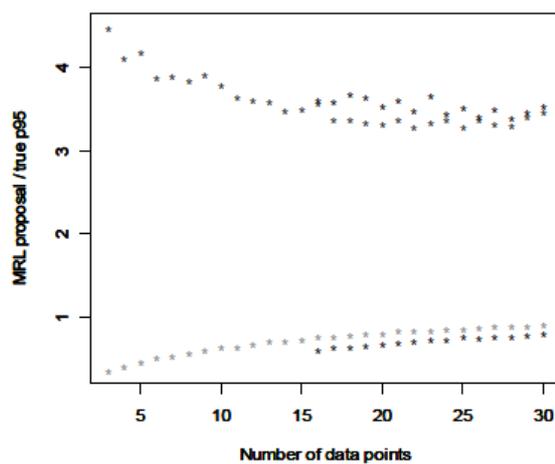


Figure 22 正規データセット：MRL/p95 比の 95% 予想範囲はデータポイント数に依存する。赤と緑のラベルは、提案法で計算された上限と下限を示す。青のラベルは分布に基づく方法による値を示す。

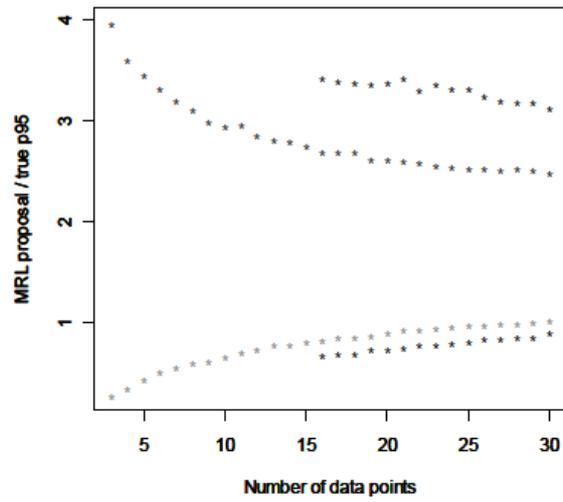


Figure 23 ワイブルデータセット：MRL/p95 比の 95% 予想範囲はデータポイント数に依存する。赤と緑のラベルは、提案法で計算された上限と下限を示す。青のラベルは分布に基づく方法による値を示す。

付属書 C LOQ 未満の値のみのデータセットに対する統計学的な合理性

OECD RCEG は 2010 年 8 月の会議で、LOQ 未満の値のみのデータセットの MRL を、そのデータセットにおける最も高い LOQ とすることを提案し、この付属書に示される統計に基づく提言を採用しないことを決定した。

n 個のデータの全てが 1 つの LOQ 未満である場合、「算術平均+4×SD」法は、数学的には、0 と LOQ のおよそ 2.5 倍のどれかの値となりうる(小さいサンプルサイズではおそらく 3×LOQ までになる)。CV に対して仮定/必要条件を設定しても、それ以上の範囲は得られない。この結果、異なるアプローチが必要となった。HR<LOQ が手にすることができる唯一の確かな情報であることから、HR に基づく合理的な手順を考え、HR を LOQ で置き換えた。次に、p₉₅(残留濃度の 95% タイル値)を上回る確率が少なくとも 50%となる MRL 提案値を得ることが原則である。

一般的に、どのような連続分布であっても、HR が p₉₅ 未満である確率は $(0.95)^n$ となる。n = 14 ならば $(0.95)^n < 0.5$ となり、HR そのものが p₉₅ を超える確率は少なくとも 50%である。純粋に統計に基づく、n=3 のような小さなサンプルサイズで、MRL=HR とすることは合理的ではないように思われる。

しかし、HR の何倍か、例えば 2×HR を MRL とすることは合理的であった。2×HR が 95% タイル未満である確率は、分布に依存する。Figure 24 は、CV<1.5 の対数正規分布及びワイブル分布で、n = 4 ならば、2×HR が少なくとも 50%の確率で p₉₅ を上回ることを示す。CV がより大きいときは n = 5 で、CV<1 ならば n=3 で、同じことが成立する。従って、n = 4 の時には MRL=2×HR とすることは合理的であるが、単純さのために n=3 の時に拡張することは合理的でないと考えられた。n が大きくなれば、p₉₅ を超える確率は実質的に 50%よりも大きくなると予想できた。それ故、サンプルサイズによっては HR と 2×HR の間の値となると考えた。

Figure 25 は CV<2 の対数正規分布及びワイブル分布で、n = 8 の時、1.5×HR が 95% タイルを上回る確率は最小 50%であることを示している。

最終的に、n=14 ではなく n=16 で 1.5×HR を HR に切り替えることにした。計算で手順変更が起こる点に一貫性をもたせるためである。LOQ 以上の点が 1 個以上ある場合に使用される方法の保守性を、幾分か保てるという利点もあった。

議論を結び付けていくことにより、ホワイトペーパー本体で提案された計算法が得られた。算術平均に基づく方法は HR に基づく方法よりもサンプリングによる変動が少ないという理由により、「Mean+4×SD」法と可能な場合は他の算術平均に基

づく方法を使用する、ということが最終的なコメントであった。上記の計算は多くの場合に 95% タイル値を上まわる確率が 50% であることを示したが、MRL/95% タイル値の比の変動は示さなかった。

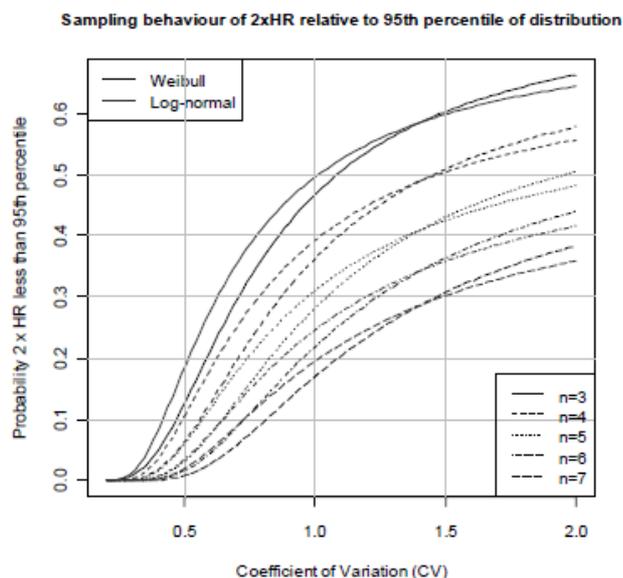


Figure 24 広範な CV 範囲のワイブル分布および対数正規分布における $2 \times \text{HR} > p_{95}$ となる確率。データセットサイズ：3-7。

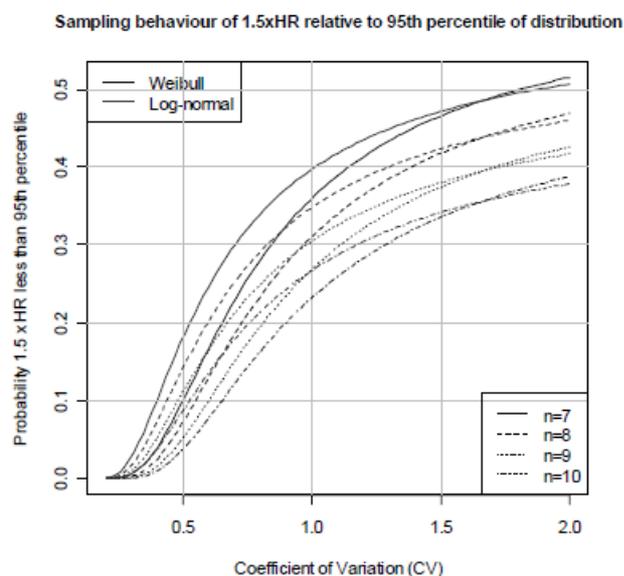


Figure 25 広範な CV 範囲のワイブル分布および対数正規分布における $1.5 \times \text{HR} > p_{95}$ となる確率。データセットサイズ：7-10。

2つ以上の LOQ が含まれるときは、calculator は最大の LOQ に対して同様に動作する。しかし、そのような場合には、それぞれに異なる LOQ を下回った分析値の数のバランスによって、より低い MRL を設定する考え方があることを認識すべきである。

LOQ 未満の値のみのいかなるデータセットにおいても、計算手順グループが提案したよりも低い MRL を設定する考え方がありうることを認識すべきである。例えば、作物残留試験とは別に、残留濃度が LOQ よりもずっと低い値であることを示す証拠があるようなときである。

付属書 D 最大残留濃度を計算するとき作物残留試験の繰り返しの平均値を使用することの正当性

OECD MRL calculator は一般式「算術平均+4×SD」に基づいている。この式において、SD は独立した作物残留試験から得られた残留濃度の標準偏差である。現在の OECD 及び FAO の作物残留試験と同一の原則が、OECD MRL calculator 法開発の枠組みとなった。

FAO 及び OECD 両者のガイダンスに従い、作物における残留のデータは、個別の圃場あるいは圃場内の区画で実施される複数の作物残留試験から得られる。「代表」サンプルは、コンポジットサンプルであり、それぞれの作物残留試験が実施される圃場の区画から採取される。区画に決められたサンプリング地点から、ランダムにあるいは系統的にサンプリングされた一部を統合して、コンポジットサンプルが調製される。FAO のマニュアル「作物残留試験からの農薬残留データ作成ガイドライン」に従えば、「分析結果を実験単位全体に適用するために、サンプルは代表性を有しなくてはならない」。従って、作物残留試験においてコンポジットサンプルを集める目標は、農薬製品の適用後の特定の時間点における単一の作物残留試験の平均あるいは「真の」残留濃度を推定することと、理解されている。

繰り返し測定 – 基本的な分析の原理

繰り返し測定値を集めて解析することは、分析化学の基本原則である[10]。繰り返し試験に含まれている分析原則は、複数の繰り返しの値の平均は、潜在する集合の真の平均のより良い推定値を与えるということである。繰り返し間の変動の性質が非確定的(ランダムで制御できない因子に影響されており、その結果が「真値」より大きい確率と小さい確率が等しい)ならば、平均値は個々の繰り返しの値よりも信頼できるというのは正しい。

この原則は、試験室で繰り返し測定が行われる(作物残留試験において得られる同一のサンプルに対して)、現在の規制環境で支持されている。この状況では、最良解(作物残留試験において得られるサンプルの「真」の残留濃度に最も近い答え)は試験室での繰り返しの平均と理解される。作物残留試験で「真」の残留濃度を決定しようとするならば、最良解は作物残留試験の繰り返しの平均となる。

複数の繰り返しが行われたときに、繰り返した作物残留試験の最大値のみを考慮する手法は基本的な分析化学の原則に背いている。「真」の作物残留試験における残

留濃度の最良の推定を行うのではなく、最大の残留濃度のみを考慮すると、系統的なバイアスが入ってくる。正の値の確定的な誤差で結果をゆがめることになる。MRL の過小評価を最小にしようとすることは、保守的な戦略と考えられるかもしれないが、OECD MRL calculator の現在の基本は、このようなことを全く不必要としている。大部分のデータセットにおいて、算術平均+4×SD の計算結果は、理論的に95%よりも大きいパーセンタイル値となる。現在の OECD MRL calculator は、ヨーロッパの専門家あるいは JMPR が同一のデータセットから確立した MRL よりも高い値を与える傾向があることが、多くの試験で示された。

変動性

どの段階においても繰り返し測定値を平均すると、そのレベルでの変動が小さくなる。測定値が歪んでいない(平均値の周りに対称的にランダムに分布する)なら、繰り返し測定値の平均は、そのレベルでの平均値あるいは真値の推定値である。残留データの変動は、工程の全てのレベルで固有である。最も下のレベルでは、分析機器による変動がある。次のレベル(サンプルのレベル)では分析法がもつ変動とサブサンプリングの変動(機器の変動と結合されて)がサンプル分析間の変動に寄与する。現在のガイドラインは繰り返し注入や繰り返し分析を求めているが、もし試験室が繰り返し注入や繰り返し分析をして、その繰り返し結果が適切に平均されたならば、真の残留濃度の最良推定値が得られ、これらの原因からの変動が小さくなるだろう。

作物残留試験のレベルでは、サンプリングの変動と、サンプルをコンポジットするときの変動が、繰り返し間の変動(サイト内または区画内変動)に寄与する。繰り返しになるが、このレベル(1つの区画内)での繰り返しを平均すれば、この原因からの変動が小さくなる。

最後の最高のレベルでは、環境因子、調査者の実施内容、装置の差(そして他の既知、未知の要因)があり、作物残留試験あるいは(作物残留試験が行われる)地区間の変動が生まれる。これらの地区間変動の総和は、より下のレベルの変動よりずっと大きく、そこから MRL を導こうとする残留データで重要なのは、この地区間変動である。

(繰り返しではなく)単一の作物残留試験サンプル間の変動は、地区内変動を含めた工程のすべてのレベルの変動を含んでいる。地区内変動は地区間変動よりかなり小さく、残留濃度の全体の変動に対する効果はわずかであり、MRL 提案値にあまり影響しない。

繰り返しの平均(作物残留試験において得られた複製サンプルから得た値の平均)間の変動も、工程のすべてのレベルの変動を含む。しかし、地区内の変動は平均された繰り返しの数に関連した量だけ減少する。単一の繰り返し値がある場合には、MRL 提案値は主として地区間変動により動かされる。

もし、繰り返しの平均値の代わりに最大値だけが考慮されたならば、繰り返し間の変動には地区内(1つのサンプルの場合)と地区間の変動の両者が含まれる。しかし、残留濃度はもはや真の作物残留試験における残留濃度の最良推定値ではない。実際には、残留濃度には正のバイアスが生まれ、MRL の過大な評価につながる可能性がある。

繰り返し値を用いた試験結果

OECD MRL calculator の 2010 年 6 月版を用いて、最近 JMPR 及び NAFTA に提出された 101 セットの作物残留試験データを検討した。この残留データ集合のそれぞれのデータは、2 回繰り返して表されていた。試験データごとに以下の方法で MRL を計算した。

- ・それぞれの繰り返しの平均値
- ・それぞれの繰り返しの大きい方の値
- ・繰り返しから交互に値を選ぶ(1 番目のペアでは A、2 番目のペアでは B、3 番目のペアでは A、・・・)¹⁰

¹⁰ 繰り返しから交互に値を選ぶ方法は、それぞれのサイトから 1 個だけの値が得られたときに MRL がどうなるかを試験するために行われた。

繰り返しの平均から求めた MRL と繰り返しの大きい方から求めた MRL とを比較した。繰り返しの大きい方及び平均から求めた MRL を、繰り返しから交互に選んだ値から求めた MRL と比較した。これらのデータセットについて標準偏差と算術平均も比較した。

繰り返しの大きい方から求めた丸め後の MRL は、繰り返しの平均を用いたときに比較して、同じ(60%)あるいはより高かった(40%)。この原因の一部は、上記のように、繰り返しの一方だけを集めると、区域内変動が小さくなり、標準偏差が本来

よりもわずかに小さくなることである。また、繰り返しの大きい方だけから作られた残留データセットの算術平均計算値は、ほぼ常に繰り返しの平均値よりも大きいという事実も原因である。

繰り返しの平均から求めた MRL を繰り返しから交互に選んだ値から求めた MRL と比較すると、通常は同じ値だが、小さくなる場合も大きくなる場合もあった(20%が低く、72%が同じ、8%が高い)。予想通り、繰り返しの平均の標準偏差の方がわずかに小さく(作物残留試験内の変動が小さくなったことによる)なったが、平均は同程度に大きくなったり小さくなったりした。

繰り返しの大きい方から求めた MRL と繰り返しから交互に選んだ値から求めた MRL とを比較すると、通常は同じ値だが、時々高くなる傾向が見られた(2%が低く、73%が同じ、25%が高い。うち、7%は 1.5 倍以上高い)。この原因は、データセットの平均が大きくなる(86%)という事実のみである。

繰り返しの大きい方だけを考慮することは分析化学の基本原則に反していることと、繰り返しを収集し分析することは、1つのサンプルだけを集めるよりも高い MRL につながることを、この結果により示された。この議論をさらに考慮すると、サンプリングと分析の繰り返しを多くすれば、より多くのデータが得られ、より高い MRL が得られることになる。

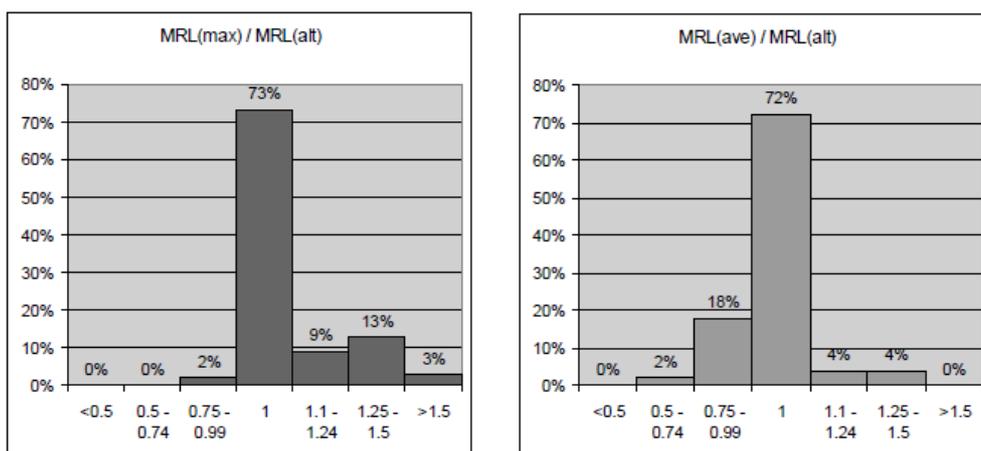


Figure 26 左の図は繰り返しの大きい方から求めた MRL と繰り返しから交互に選んだ値から求めた MRL の比較(MRL(max)/MRL(alt)比)である。右の図は繰り返しの平均から求めた MRL と繰り返しから交互に選んだ値から求めた MRL の比較(MRL(ave)/ MRL(alt)比)である。

2007 年の JMPR 報告への対応

2007 年の JMPR 報告([11])では、標準偏差(SD)と標準誤差(SE)の使用に混乱が見られた。この 2 つの用語は作物残留試験データに関係する可能性があるので、下記に説明する。

標準偏差

標準偏差は個々の測定値の「平均化した距離」と考えることができる。つまり、「個々の残留濃度」の平均した測定値(つまり平均残留)との距離である。一般に、小さなサンプルサイズでも、常に大きかったり小さかったりするものがない(偏りのない)、良い標準偏差の推定値が得られる。これは、サンプルが多くても、必ずしも標準偏差の推定値が小さくならないことを意味している。さらに、サンプル数が大きければ、推定値はより正確になる。しかし、標準偏差の推定値は決してゼロにはならない。個々の残留濃度と平均残留の「平均化した距離」はゼロではないからである¹¹。

- ¹¹ 算術平均からの実際の「平均距離」はいつもゼロである。この理由から、標準偏差の計算では、個々の観測値と算術平均の差あるいは「距離」を 2 乗する(この方法で、計算を距離の絶対値に効果的に限定できる)

標準誤差

標準誤差は推定の精密さの尺度である。追加の指定がない場合には、通常は、標準誤差は算術平均の標準誤差を意味する(しかし、平均、標準偏差、95%タイル値のような母集団の推定値は全て、標準誤差、つまりその推定の精密さの尺度を持つ)。正規分布では、サンプル標準偏差(そのサンプルに基づく標準偏差の推定値)を n (サンプルの数)の平方根で割った値である。標準偏差とは異なり、サンプルが大きくなれば標準誤差はゼロに近づく。これは、算術平均の推定値はサンプルサイズが大きくなるにつれてより精密になるからである。算術平均の標準誤差を、いくつかの算術平均推定値と実際の(真の)平均との「平均化した距離」と考えることもできる。10 回の作物残留試験があり(それぞれの試験で 1 個の残留濃度が得られる)、その平均を計算することを想像してみよう。これは真の平均の推定値である。ここで、これが 50 回繰り返されたとする。10 回の試験のセットが 50 あり、真の平均の推定値が 50 個得られる。平均の標準誤差は、真の平均の 50 個の推定値間の変動の尺度で

ある。それぞれのセット内の数が 10 から 100 に増えたとしよう。(100 試料に基づく)50 の真の平均の推定値はより精密、あるいは真の平均に「より近い」だろう。そしてこの 50 個の平均の推定値間の変動はより小さいだろう。ついには、50 セットで十分な作物残留試験サンプル(例えば 10,000)が集められたなら、それら 50 の平均の推定値の変動は実質的にゼロになるだろう。一方、作物残留試験の個々の残留濃度がたとえ 10,000 あったとしても、それらの標準偏差はゼロにはならず、個々の残留濃度と平均のあいだの「平均化された距離」をより正確に求められるだけである。

要約すると 2 つの用語の違いは、標準偏差は個々の残留濃度と平均残留間の「平均化した距離」であり、標準誤差は母集団のパラメータ、通常は平均、の精密さの尺度である。

2007 年の JMPR 報告は、「1 つの圃場からランダムに採取された繰り返しから測定した平均残留が 1 つの残留濃度として使用されると、残留濃度の真の分布は、圃場サンプルの繰り返し数の平方根に比例して、見かけ上減少する」と述べている。

サンプリング理論に従えば、 i 個のサンプルの母集団から採取された、 n 個のサンプルの平均残留の標準偏差(標準誤差とも呼ばれる)は

$$S_n = S_i/\sqrt{n}$$

この結果、2 つのランダムに採取された繰り返し圃場サンプルの平均を用いると、残留濃度の標準偏差は 1.41 分の 1 に減少する。

報告は、サンプルサイズが大きくなると標準誤差が減少すると述べているように見える。これは正しいが、OECD MRL calculator で使用される MRL の計算(すなわち、算術平均+4×SD)では標準誤差が使用されていない。さらに、偏りのない標準偏差推定値が使用されるなら、サンプルサイズが大きくなっても標準偏差は必ずしも減少しない。

最後に、我々が圃場からの 2 つの繰り返しの平均値を使うとき、(標準偏差の計算)の分母に現れる「 n 」は、作物残留試験が実施された区域の数であって、繰り返しの数ではない。例を挙げれば、5 カ所の作物残留試験場から 2 サンプルずつ採取されるとき、標準偏差の計算に使われるサンプルサイズは 5 であって、10 ではない。言い換えれば、作物残留試験により得られる残留濃度の平均に基づく標準偏差の計算の分母は、作物残留試験の大きい方の値を使ったときに JMPR が提案している数と同じである。

付属書の参考文献

Fundamentals of Analytical Chemistry, 2nd edition. D. A. Skoog and D. M. West.

Pesticide residues in food 2007. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues. Report 2007.

Altman, D.G. and Bland, J.M. Standard Deviations and Standard Errors. BMJ 331:903, 2005.