

I. 総括研究報告

食品に残留する農薬管理における方法論の
国際整合に関する研究

渡邊敬浩

令和元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管理における方法論の国際整合に関する研究 総括研究報告書

研究代表者 渡邊敬浩 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
研究分担者 山田友紀子 農林水産省・顧問 (大臣官房参事官)
研究分担者 登田美桜 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

研究概要

研究課題 1. 農薬の残留基準値設定に資する方法論の国際整合と実際の評価に関する研究

食品における農薬残留物のリスク管理措置として、適正農業規範(GAP)に規定された農薬使用基準の遵守の推進及び、使用基準遵守の指標である最大残留基準値(Maximum Residue Limit;MRL)の設定がある。わが国におけるこれまでの MRL 設定には、国際的な方法論や原則から乖離する事例があった。しかし、食品の安全性の確保だけではなく、輸出入に関する係争を回避するためにも、国際的に合意されている原則や方法論への整合が一層強く求められている。

JMPR 報告書の翻訳と解説：本研究では、これまでに FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)の FAO パネルが開発し活用している文書をもとに、MRL 設定方法の基本と考え方をまとめた文書(MRL 設定ガイド)を開発してきた。本ガイドは、JMPR による最新の評価等を踏まえ、更新を検討する必要がある。本年度研究においては、MRL 設定ガイドの更新検討も念頭に、本ガイドに沿った実践を行う評価者の能力向上に資する文書の開発を目的とし、選定した剤(2,4-D)に関する JMPR 評価書の翻訳と解説を行った。

データ要件ガイドラインに含めるべき事項の抽出：研究課題 2 により、MRL 設定のためのデータ要件ガイドライン(データ要件ガイドライン)の厚生労働省による策定が支援されている。関連する OECD ガイドラインにより示された必ず従うべき主要な原理・原則を、データ要件ガイドラインには含め、その上で、わが国の状況に適した MRL 設定に必要なデータの種類や取得に関する指針を示さなければならない。本研究では、農薬製

造事業者等がデータ要件ガイドラインに従いデータを取得する際の参考とされることを期待し、関連する OECD ガイドラインの翻訳を進めた。また、データ要件ガイドラインに含めなければならない、必ず従うべき主要な原理・原則を特定して示した。

研究課題 2. 農薬残留基準値の国際標準に整合した設定方法の国内導入に関する研究

2021 年開始の再評価に備えるため、厚生労働省における MRL 設定の改善点を指摘するとともに、厚生労働省による MRL 設定の基本原則の改定に貢献した。さらにそれらを実施するための研修を実施した。また、厚生労働省による作物残留試験の要件を示すガイドラインの作成を支援するためのキーとなる論点を示した。

研究課題 3. 農薬の残留基準値設定に関する新たな国際的課題に関する検討

JMPR が公開する評価書では、個々の農薬の評価結果と MRL 案の他に、評価に際して特定された新規課題に関する検討結果が General considerations として報告される。本研究では、過去 3 年間(2015～2018 年)の JMPR 評価書の General considerations に報告された下記 2 課題について、検討されるに至った背景及び議論の経緯について調査して要点をまとめた。これら課題の中には現在も議論中のものがあることから、今後も動向を注視していく。

- 1)果菜類(ウリ科以外)のグループ MRL の設定プロセス
- 2)生涯よりも短期の暴露推定

研究課題 1. 農薬の残留基準値設定に資する方法論の国際整合と実際の評価に関する研究

A. 研究目的

A-1. JMPR 報告書の翻訳と解説

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、生長調整等を目的に、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。収穫される農産品等における農薬の有効成分やその代謝・分解物の残留は、前述の農薬投与の原則を踏まえ、生産に必要な取組を規定した適正農業規範(GAP)に沿った農薬使用の結果である。もちろん、健康影響が懸念されるような残留につながるようなことがあってはならず、そのためには、GAPにおいて農薬の使用基準が適正に設定され、それを遵守した使用によって、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、Maximum Residue Limit;MRL)は、GAPに沿って農薬が使用されたことを確認するための指標である。健康に影響のない残留にしかつながらない農薬の使用は、GAPの前提である。そのため、MRLを指標として、GAPに沿って生産された農産品であることを確認することが、農産品を原材料とする食品の消費に伴う健康リスクの適正管理につながる。

食品流通のグローバル化が進む現在、MRLの設定は一国だけの課題ではない。食品の輸出入国の双方に不利益が生じず、両者が納得する

公正な貿易が行われるためにも、国際的な調和の下で各国が取り組むべき課題である。そのため、食品の安全性の確保に加えて、輸出入時の係争回避に大きく効果する公正さや透明性の確保の点からも、国際的に合意されている原理・原則や方法論への整合が一層強く求められている。

本研究では、これまでにFAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)のFAOパネルが開発し、先進諸国も含めて活用されている文書の詳細を解析し、MRL設定方法の基本と考え方をまとめた文書(MRL設定ガイド)を開発してきた。本ガイドは、一度開発した後はそのまま無期限に使い続けることができる、そのような性質の文書ではない。JMPRによる最新の評価等すなわち、MRL設定に関する最新の科学的動向を踏まえて適宜見直し、更新を検討する必要がある。本研究では、MRL設定ガイドの更新検討も念頭に、本ガイドに沿った評価を実践する行政担当者の能力向上に資する文書の開発を目的とした。

適正に行われた評価の過程を具体的にかつ正確にトレースすることは、評価に必要な解析や結果の解釈への理解を深め、応用を考えることもできるようになるため、MRL

設定ガイドに沿った評価の実践において有効である。そこで、全世界から選ばれた経験豊かな有識者により作成される JMPR 評価書から、示唆に富んだ農薬の評価書を選定し、その翻訳と解析並びに解説を通じて、評価者の能力向上に資する文書の開発を検討した。本年度の研究では、2017 年の JMPR において一部のデータ解析に関連してコンサーンフォーム(評価結果に対する要望書)が提出され、それへの JMPR の回答が一般課題 (General considerations)として取り上げられたこと及び、国内における現在あるいは今後の MRL 設定の参考とすべきとも考えられたことから 2,4-D の評価を取り上げ、定期的なレビュープログラムのもとで実施された 1998 年の評価、適用拡大等のために行われた 2001 年と 2017 年の評価を対象に検討した。

A-2. データ要件ガイドラインに含めるべき事項の抽出

国際統合した MRL を設定するためには、本研究班の支援のもとで厚生労働省が策定し令和元年 7 月に開催された薬事・食品衛生審議会(食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会)において公開した「食品中の農薬の残留基準値設定の基本原

則について(案)」(以下、新基本原則とする。新基本原則検討の詳細は、山田友紀子博士による分担研究課題報告書を参照のこと)や、本研究班において開発した MRL 設定ガイドに示した基本的な考え方や原理・原則の十分な理解が不可欠である。しかしそれだけでは、実際に MRL を設定することは困難である。実際の MRL 設定に必要なデータの要件を明確に示し、それに従って取得・提出されたデータを、最大限に活用した科学的な評価が不可欠である。

MRL 設定に必要なデータは、対象の農薬と食品との組み合わせに応じて異なる可能性がある。この可能性を踏まえて OECD は、動植物による代謝、試料の凍結保存、作物残留試験、そして分析法といった農薬残留物の濃度に影響する各種要因を取り上げ、重要な要件等を規定したガイドライン・ガイダンス文書(OECD ガイドライン等)を策定している。厚生労働省が示した新基本原則も、すでにこれらの OECD ガイドライン等に記載されている原理・原則に基づいている。また、本研究班の分担課題「農薬残留基準値の国際標準に整合した設定方法の国内導入に関する研究」において山田友紀子博士は、農薬製造事業者等に対しデータの要件を明確に示す指針

「MRL 設定のためのデータ要件ガイドライン」(データ要件ガイドライン)の厚生労働省による策定を支援している。

本研究では、データ要件ガイドラインに従い農薬製造事業者等によりデータが取得される際の参考となることを期待し、関連 OECD ガイドライン等の翻訳を進める。また、前述のデータ要件ガイドラインに含めなければならない、必ず従うべき主要な原理・原則を特定して示す。本年度は、OECD ガイドライン等のうち、OECD Guidelines for the testing of Chemicals, Section 5, Test No 506 「Stability of Pesticide Residues in Stored Commodities」を研究対象とした。

B. 研究方法

B-1. JMPR 報告書の翻訳と解説

本研究では、JMPRにおけるFAOパネルの専門家と同様に、作物残留試験データを含む各種データを解析・評価し、MRL案を導出する役割を担うわが国の政府担当者(評価者)が、その際に必要となる知見や知識の収集及び、考察や判断に係る能力の養成において使用することができる文書の開発を目的とした。そのために、2018年にJMPRにより発行された報告書(Report)並びに評価書

(Evaluation)や2019年に開催されたCCPR(Codex残留農薬部会)第51回会合における議論等を精査した結果及び、国内における現在あるいは今後のMRL設定に役立てられることへの期待を踏まえて、2,4-Dの評価を検討対象とすることを決定した。

JMPRによる2,4-Dの評価は、1970年に初めて行われ、その後、1986年、1987年、1996年、1997年、1998年、2001年、2017年に行われた。このうち1998年の評価は、定期的再評価プログラムにより行われ、過去のデータも評価に含まれている。そのため、本研究では1998年、2001年及び、2017年に報告された3つの評価書を検討対象とした。これら3つの評価書を正確に翻訳するとともに、適宜JMPRのFAOパネルが作成し、MRL案の導出に使用しているマニュアル [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)]に記述されている原理・原則に関する留意点等を踏まえて、一部解説を加えた。

B-2. データ要件ガイドラインに含めるべき事項の抽出

翻訳と検討の対象とするOECDガイドライン等をまず選定した。選定したガイドライン等を特に科学的観点から誤りのないように忠実に翻訳した。そのうえで、翻訳したガイドラインにより取り扱われているMRL設定に不可欠なデータ取得の要件に関する原理・原則や主要な点を特定した。

C.D. 結果及び考察

C.D-1. JMPR報告書の翻訳と解説

C.D-1-1. 2018年に開催されたCCPR第50回会合に提出されたコンサーフォーム

2017年のJMPRにおいて、遺伝子組み換えワタ(AAD-12)への適用拡大を目的として提出された2,4-Dに関する各種データが評価された。提出されたデータ中に、筆られていない綿種(cotton undelinted seed)における2,4-Dの凍結保存安定性のデータが含まれていた。そのデータからは、上記マトリクス中で2,4-D残留物が安定な期間は約1ヶ月であることが示唆されていた。しかし、最大残留濃度の推定に使用するデータを取得するために行われる作物残留試験試料の分析は、上記の1ヶ月を超える保存期間後に行われていた。このことを原因として、2017年のJMPRは「綿実における2,4-Dと

2,4-DCP両方の保存安定性に疑義が生じたため、データを評価することができない」と結論とした。

Codex委員会における手続きに従い、JMPRの評価結果に対して米国がコンサーフォームを提出し、綿種における残留物の安定性の欠如に関連して2017年JMPRによる結論に対する説明を要求した。要求内容の詳細を含むJMPRの回答を、2018年JMPR報告書から以下抜粋する。(2018年JMPR報告書 p21-22)

3.5 2,4-D(020)

背景

2017年のJMPRは、遺伝子組み換えワタ(AAD-12)に対する2,4-Dの使用に起因する残留物を評価した。AAD-12中では、*aryloxyalkanoate dioxygenase-12*が発現しており、これが2,4-Dへの耐性と2,4-Dの代謝における関連した増加を与える。JMPRは、綿種を対象とした最大残留濃度を勧告していない。

1998年のJMPRにより確立された残留物の定義は、MRLsへの適合判定及び食事リスク評価のいずれを目的とする場合でも2,4-Dである。

CCPR第50回会合において、米国からコンサーフォームが提出された。米国は、凍結条件下でダイズ種子における2,4-Dの安定性が示唆

されているにもかかわらず、凍結条件における綿種における残留物の安定性の欠如に関連して2017JMPRが下した結論に対する説明を要求した。

JMPRによるコメント

2017年のJMPRは、凍結保存安定性試験に関する1998年のJMPRによる評価と結論を認識していた。1998年のJMPRは、トウモロコシと米糠と同様にダイズ種子(高オイルマトリクス)の試験をレビューし、ダイズ種子マトリクス中で2,4-Dは最低でも365日間は安定であると結論した。

マイナス20℃で保存したAAD-12の綿種及び関連マトリクス中での2,4-Dの保存安定性の新しい試験が、2017年JMPRによりレビューされた。添加濃度を0.10 mgとして保存した期間中、曇とりされていない綿種中の2,4-Dは1ヶ月間安定であり、それ以降、残存パーセンテージは70%より低値となった。2017年のJMPRは、綿種における安定性試験の結果は、提出された作物残留試験データの解釈との関連性がより高いと考えた。作物残留試験における試料の凍結保存期間は、84～118日間の範囲にあり、安定性が示された期間よりも大幅に長い。

そのため、2017年のJMPRは、綿実における2,4-Dの保存安定性が疑わしいことから、最大残留量を推定するために、残留濃度データは不適切であると結論した。

上記のJMPRの回答からは、以下を読み取ることができると考える。

米国の主張の中には、ダイズ種子中における2,4-Dの安定性への言及がある。ダイズ種子中の2,4-Dの安定性は、1998年のJMPRによって結論されており、その正当性に疑問を呈す必要は無い。米国の主張に含まれているにもかかわらず、2018年のJMPRの回答において、このダイズマトリクス中での安定性には言及がなく、注目すべき点であると考ええる。遺伝子組み換えワタ(AAD-12)における残留物の特性(濃度レベル等)を作物残留試験データから明らかにすることが本評価の目的であり、同一マトリクス(AAD-12の曇取りされていない種)中での2,4-Dの安定性が示されていることがデータ解析の前提である。そのことを暗に強調、再確認させる回答である。

2019年に開催されたCCPR第51回会合では、上記の2018JMPRによる回答を踏まえ以下の対応が記録されている(REP19/PR, Para 56)。

「JMPR事務局は、2018年のCCPRに

において米国から提出されたコンサーンフォームへの対応として、2018年のJMPRにより、綿種における2,4-D及び2,4-DCP残留物の保存安定性が信頼されなかったことを確認した。CCPRは、2019年のJMPRによる評価のために、新しい保存安定性データが提出されるだろうことに、言及した」

しかし、今回のケースでは、通常の凍結保存条件下では遺伝子組み換えに起因する2,4-Dの分解を十分に抑制することの困難が予想されるため、AAD-12中での2,4-Dのより長期間の安定性が示される可能性は低いと考える。そのため、安定性が確認されたより短期間(1ヶ月以内)のうちに、作物残留試験において採取された試料を分析し、データを取得しなおす以外に問題解決の手段はないものと考えられる。

C.D-1-2 JMPRにより作成された2,4-D評価書の翻訳・解析・解説

JMPRにより作成された、1)AAD-12への適用拡大に伴う2017年の評価書、2)柑橘類を対象としたポストハーベスト使用に伴う2001年の評価書、3)定期的再評価プログラムにより作成された1998年の評価書を翻訳した。本翻訳には、原文と合わせて使用されることが意図されて

いる。そのように使用することで、原文による表現への理解への深まりも期待される。この意図に沿って、図表等はブランクとした。また、翻訳に当たり発見された誤記や間違いを赤字により示した(JMPRの評価書は入念に作り込まれているが、完全ではない場合もある)。さらに、記載事項の一部には、理解の助けとなる情報や疑問点を同じく赤字で示した。

2,4-Dの残留に関する情報が最も豊富であるため、1998年の評価書(定期的再評価プログラムにより作成された評価書)を最初に読むのが適当である。環境動態に関する評価が厚い点が本評価書の特徴として感じられた。特に2,4-Dの特徴として環境動態の評価が重要視されたというわけではなく、評価のために提出されたデータセットの充実度合いに依ったものかと想像する。

農薬の物理的・化学的な特性から、各種試験の結果までをまとめ評価した「Evaluation」から、リスク管理上必要となるMRL案等を勧告した「appraisal」へと読み進め、どのようなデータが求められそして整理され、何を原理・原則としてそれらデータが解析・評価され、さらには判断がされているのかについて、理解が深められることを期待する。疑問

に感じた点については、是非FAOマニュアルの記載と併せて、納得されるまで考察して欲しい。理解の助けとなることを期待し翻訳中にも示した訳注を以下に抜粋する。

—訳注—

*1 訳注)ここでいうフルバリデートとはOECDガイドライン等で示されているILVのことを指す。単純にフルバリデートという用語を使用すると、他の分析法への要求とは異なり混同することがあるため、あくまで残留農薬分析法に求められるフルバリデートとして区別し認識することは重要である。

*2 訳注)本 evaluation の冒頭、説明に書かれている内容と矛盾する。

*3 訳注)冒頭の説明に書かれている内容と矛盾する。この部分の文章には乱れがあるようにも感じられる。正確には冒頭部分の説明にあるとおり、GAPと作物残留試験のそれぞれに関する情報を受領したということが事実だろうと推測される。冒頭の説明部分と、本翻訳の該当部分の原文は以下の通り。

冒頭部分：The 2001 Meeting received information on GAP and supervised residue trials for the postharvest use of

2,4-D on lemons and oranges.

該当部分：The 2001 JMPR received information on trials conducted in Uruguay and the USA on citrus fruit by GAP and on supervised trials of post-harvest use of 2,4-D on lemons and oranges.

*4 訳注)ウルグアイにおける使用基準がアメリカにおける使用基準また柑橘類に含まれる複数の農産品(オレンジ、グレープフルーツ、マンダリン、レモン)を含み、オレンジとレモンを対象とした残留物濃度の中央値の差異が5倍以内であったことから、判断されたものと推測される。(FAO マニュアル p91 “basic principles in estimation of residue levels for commodity groups”)

*5 訳注)時々見受けられる結果の解釈ではあるが、マトリクスとアナライト濃度の違いを無視した回収(率)の取扱は、分析科学上不適切である。

*6 訳注)原文のままだが、分析結果の解析の点から言えば、一般には異なる濃度に対して得られた回収(率)を一群と見なすことは不適であり、そもそも、想定される母集団のない回収(率)に対して平均や標準偏差を求めることも不適である。

*7 訳注)植物の形態上特定可能な茎の種類の一つ。わき芽

*8 訳注)投与濃度の違いから、4グループであると分かる。この試験で用いられた頭数は、4グループ x 3頭 + コントロール 1頭の計 13頭に下記追加 2グループ(6頭)を加えた計 19頭。

*9 訳注)LOD は一般的には、検出限界の略記である。しかしここでは、Limits of Determination (定量限界)の略として使用されている。

*10 訳注)矛盾があるように感じられ、文意を理解することができない。原文は以下の通り。Although the US GAP for barley, oats and millet is the same as for wheat the Meeting agreed that extrapolation from wheat to barley, oats and millet could be recommended because the residue could be considerably higher from the use after blossom at the dough stage.

推測するならば、「Although the US GAP for barley, oats and millet is the same as for wheat the Meeting agreed that extrapolation from wheat to barley, oats and millet could **not** be recommended because the residue

could be considerably higher from the use after blossom at the dough stage.」であり、「大麦、オーツ麦、きびを対象としたアメリカの GAP は、小麦を対象とした GAP と同一だが、開花後の使用により dough stage における残留濃度がかかなり高くなる可能性があるため、JMPR は小麦から大麦、オーツ麦、キビへの外挿を勧告することができないことについて合意した。」であろう。

C.D-2. JMPR報告書の翻訳と解説

C.D-2-1. 翻訳すべきOECDガイドライン等の選定

本研究では、以下のOECDガイドライン等を選定し翻訳等を進めることとした。

- Series on Pesticides No. 39/Series on Testing and Assessment No. 72 「Guidance Document on Pesticide Residue Analytical Methods」
- Series on Testing and Assessment No. 96 「Guidance Document on Magnitude of Pesticide Residues in Processed Commodities」
- TG 508 「Magnitude of Pesticide Residues in Processed Commodities」
- TG 506 「Stability of Pesticide Residues in Stored Commodities」

これらのうち、本年度研究では、TG 506 「Stability of Pesticide

Residues in Stored Commodities」の翻訳を進めた。

C.D-2-2. 翻訳したOECDガイドラインに含まれる原理・原則及び主要な点

自然科学の世界では、ある現象が観察されている時点のデータ取得を試みる場合が一般的であろう。しかし、データの取得に試料の採取と分析が必要な場合には、現象観察と同時にデータを取得することができない。さらに、試料採取後直ちに分析できる場合ばかりでもない。農薬残留物のデータに関していえば、例えば、作物残留試験において採取された生の農産品試料は、ある期間保存された後に分析に供されるのがより一般的である。そのような場合には、試料採取時の残留物の特性(残留物の種類、濃度等)が、保存期間中に許容される一定の程度を超えて変化していないことの確認と保証が必要である。すなわち特定期間保存される試料における残留物の安定性が保証されていなければ、目的とするデータを取得することはできない。仮に、安定性が十分でないことが確認されたならば、適切でないデータの排除を判断しなければならない。

先述の通り、取得データの質に顕

著な影響を与える可能性があるため、試料の凍結保存安定性の確認と保証は、データの適正の判断に非常に重要である。この凍結保存された試料における残留物の安定性(凍結保存安定性)を取り扱ったOECDテストガイドライン「Stability of Pesticide Residues in Stored Commodities」に含まれる、原理・原則と主要な点を以下に箇条書きする。

凍結保存安定性試験の前提

- ・ 残留の定義(リスク評価と規制用の定義の両方)に含まれるすべての成分の残留物が、採取/収穫された時から分析までの間、正確に定量可能なまま残っていることを確実にする。
- ・ 試料は、採取後分析に供するまでの間、適切な条件で保管する。例えば圃場で試料を採取した後ドライアイスですぐに冷却し、試験所までの輸送期間は可能な限り短くするといった努力がされるべきである。
- ・ 試料が保存される場合、残留物の安定性に関する保存条件の影響が調査されなければならない。
- ・ 凍結保存安定性が確認された期間内に、該当する試験で採取・保管される試料の分析を確実にする。

凍結保存安定性試験の主要な要件

・試験の適用範囲

凍結保存安定性試験の対象となる試料は以下の試験において採取される。ただし、限定はされない。

- ・作物残留試験
- ・転作試験
- ・家畜飼養試験
- ・加工試験

・試験の免除要件

試料が凍結保存され30日以内に常に分析されるのであれば、凍結保存安定性試験を省略することができる。ただし、残留物の揮発性や不安定な特性を示さないことを物理化学的特徴に関するデータにより保証しなければならない。

・試料

✓インカード試料、添加試料のいずれを使用することも可能である。ただしインカード試料における濃度が本試験の目的に照らして十分でない場合には、添加試料の使用が優先される場合がある。

✓添加試料は、農薬投与されていないコントロール試料に、残留の定義に含まれる各成分の既知量を添加する。残留の定義に1つ以上の成分が含まれている場合には、各成分の安定性を検証できるような試験設計が必要である。

✓インカード試料を用いる場合、収

穫後可能な限り短い期間中に1回目の分析を行わなければならない。これは、保存0時間の残留物のデータ取得の必要性を満たすためであり、添加試料についても同じである。

✓保存試料の形態(ホモジネート、粗切り、有姿、抽出物等)は、安定性を証明する必要がある試料の形態に依存する。例えば、作物残留試験で採取された試料が有姿で保存されるのであれば、保存試料もまた、有姿とするのが基本である。ただし、安定性がより低くなることが予想されワーストケースでの保証と理解することができるため、ホモジネート試料の使用を許容することができる。

・被験物質

✓残留物の安定性に、農薬の剤型は顕著な影響を及ぼさないと期待されるが、試験結果の妥当性に関する論理的根拠が提供されるべきである。

✓残留の定義に1つ以上の成分が含まれる場合、それらの混合溶液を用いた添加試料の調製は推奨されない

・添加濃度

✓分析法の定量下限値の10倍に相当する濃度になるよう、添加量を決める。

✓添加方法は、添加用溶液の調製に

関する留意点を含め、妥当性確認時に使用した添加試料の調製方法と同じとする。

・保存条件

✓作物残留試験といった各試験で採取される試料の実際の保存条件をシミュレートする。

- ・可能な限り同じ保存容器を使用する。
- ・保存時の温度は-18℃若しくはそれ以下の温度にすべきである。
- ・暗所に保存すべきである。
- ・安定性の低いことが明らかな農薬残留物については、より低温にすることを含む追加の保存条件を検討することができる。

✓保存条件を定期的にモニターする。保存期間中の条件に顕著な変化があった場合には、その詳細を報告する。

・サンプリングの頻度と期間

✓予期される保存期間をカバーし十分なタイムポイントでのサンプリングを可能にするため、凍結保存安定性試験の開始時には、その目的での小分け試料を十分多数に保管する。

✓サンプリングのタイムポイントには、0時点すなわち保存開始時を含める。

✓サンプリングのタイミングとタイムポイントは、対応する各試験の

保存期間を考慮し変わりうる。

- ・例えば、0時点と12ヶ月あるいは24ヶ月後にタイムポイントが設定される場合があるが、このような設定は減衰率の推定を不可能にするため、データ提供者のリスクになる。
- ・残留物が安定であると考えられる場合には、典型例として0、1、3、6、12ヶ月をタイムポイントとすることが推奨される。ただし、保存期間がより長期に及ぶ場合には、それに応じてタイムポイントについても延長する。

- ・残留物の安定性が低いと考えられる場合には、0、2、4、8、16週をタイムポイントとすることが考えられる。

・農産品間の外挿

✓特定のカテゴリーに含まれる農産品間の外挿の原則が勧告される。農産品のカテゴリーは以下の5つであり、対応するカテゴリーに含まれる農産品の試験が以下に従い行われる。

- ・高水分含量：3種の多様な農産品で安定性が確認されているならば、このカテゴリーに属する他の農産品を用いた更なる検証は不要である。

- ・高油含量：2つの多様な農産品で安定性が確認されているならば、このカテゴリーに属する他の農産品

を用いた更なる検証は不要である。

・高タンパク質含量：乾燥した豆において安定性が確認されているならば、このカテゴリーに属する他の農産品を用いた更なる検証は不要である。

・高デンプン質含量：2つの多様な農産品で安定性が確認されているならば、このカテゴリーに属する他の農産品を用いた更なる検証は不要である。

・高酸性度：2つの多様な農産品で安定性が確認されているならば、このカテゴリーに属する他の農産品を用いた更なる検証は不要である。
✓試験された全ての農産品において残留物の安定性が示された場合には、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行われた試験を許容することができる。

✓1つのカテゴリーにおいてのみ農薬が使用されると考えられる場合がある。その場合には、そのカテゴリーに含まれる1つ以上の代表的な農産品を用いた試験が必要とされる。多くの農薬は一部のカテゴリーの農産品にしか適用されない。2つ以上のカテゴリーで農薬の使用が考えられているが、5つのカテゴリーの全てで安定性試験が行われていない場合もある。そのような場合、

代表農産品に必要とされる数は、カテゴリーと各カテゴリーに属する作物のいくつに農薬が使用されるかの組み合わせに依存するだろう。データの申請者は凍結保存安定性試験において使用する代表農産品をよく見極める必要がある。

・動物性農産品

例えば、家畜飼養試験あるいは皮膚投与試験のような動物性農産品が関与する試験の場合には、家畜に応じて以下を選択すべきである。

・筋肉組織-例えば牛並びに/あるいは家禽

・肝臓-例えば牛並びに/あるいは家禽

・乳

・卵

・分析法

✓妥当性確認された分析法を用いなければならない。

✓複数の化合物に共通の部分の分析対象とする分析法は、通常、使用すべきではない。

・分析

✓全てのタイムポイントで、サンプリングした保存試料の2点併行分析を行う。2点の分析結果に20%以上の差があった場合には、追加の保存試料の分析を検討しなければならない。

✓保存試料の分析時には、用時調製

した添加試料を分析し、操作回収率を確認する。

これらの原理・原則並びに主要な点は、データを取得する農薬等製造事業者らによりよく理解されるべきであり、厚生労働省が策定するデータ要件ガイドラインにおいても示されるべきである。また、より詳細なデータ報告様式等の作成において、OECDガイドラインのパラグ

ラフ36以降の記載(データ報告の留意事項並びに、報告すべき事項)を活用することもできる。

本報告書並びに翻訳において使用されている用語の整合は、十分に確認されていない。そのため、データ要件ガイドラインの策定時の参考にする場合には、留意が必要である。

研究課題2. 農薬残留基準値の国際標準に整合した設定方法の国内導入に関する研究

A. 研究目的

国際的な原則に整合する MRL を設定するためには、(1)OECD Working Group on Pesticides の傘下にある専門家会議が策定し、OECD で承認されたガイドラインやガイダンス文書に則って作成された科学データ及び、(2)本研究班で FAO Plant protection paper 225 “Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed” (FAO マニュアル) を基礎として開発した MRL 設定ガイドにまとめた基本的な考え方と

原則に則った評価の両者が必須である。今後も JMPR による新規の科学的課題への対応や新評価法の導入等に応じてガイドの更新が必要である。これは、農薬取締法の改正に伴って 2021 年から実施するとされている農薬の再評価に対応するためにも不可欠である。さらに厚生労働省が、農薬製造事業者等による MRL 設定に必要なデータの作成・提出を促すためにデータの要件を明確に示すガイドライン(データ要件ガイドライン)を行政文書として作成しなければならない。加えて、提出されたデータの品質評価や有

効な評価に基づいた MRL 設定のための具体的かつ実践的な評価指針(評価者ガイド)も必要である。

本研究では、わが国における MRL 設定の国際整合を加速することを目的とし、上記の厚生労働省によるデータ要件ガイドライン策定の支援と、MRL 設定のガイドの作成のために、3 年計画でデータの要件を明確に示した指針の内容を提言する。さらに、国内の評価者がより評価で活用可能な評価者ガイドを開発する。

これまで、本研究では、(1)Codex 委員会が策定した食品分類を基礎としつつわが国の食品消費量を考慮した食品群(マイナー作物への MRL 設定も可能とする)を提案、(2)現行の MRL 設定方法の問題点と解決法の提案、(3)MRL 設定を業務とする職員に対する、国際的に整合した MRL 設定に資する実際的な研修の実施等を、厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課と連携し進めてきた。(1)に示した食品群は、厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会(以下審議会と略)において、新規食品群として策定された。

本年度は 3 年計画の 2 年目であり、(1)昨年度の提言を審議会において、基本原則として策定し定着さ

せる、(2)MRL 設定に最重要な科学データを取得するための作物残留試験について、昨年度よりさらに詳細に検討し提言する、(3)これまでに国際的に標準的な MRL 設定方法への整合を図ってきたが、その実施に必要な実際的な研修を実施する。

B. 研究方法

本研究では、3 年計画の 2 年目として、OECD ガイドライン等の関連文書を活用し、農薬等製造事業者等に対しデータの要件を明確に示す指針「MRL 設定のためのデータ要件ガイド」を厚生労働省が策定するにあたり、

(1)昨年、多くの試験についてわが国の現在の問題点を特定し、解決策を示したが、それら(作物残留試験を除く)への厚生労働省による対応を分析するとともに適宜支援

(2)多くの科学データのうち、MRL 設定に最重要である作物残留試験について、さらに詳細な問題点の分析と解決策を提言

(3)上記や以前の研究班の提言を行政的に実行できるよう厚生労働省の担当者に対する研修を実施する。

C.D. 結果及び考察

(1)昨年の主要な提言について、厚

労省による対応の分析と追加の提言

－代謝試験－

厚生労働省による評価にはあまり進展はない。厚生労働省は、農薬製造事業者等がデータを作成するために、残留評価の観点からデータ要求のガイドラインを作成するべきである。

代謝試験の評価に関連して、昨年からは、OECD Working Group on Pesticidesの枠組みで、残留物の定義決定に関するドラフティンググループが活動中である。残留物の定義を決定するために、代謝試験をどのように評価・活用すべきか、上記の議論に引き続き参加するとともに、適宜決定に寄与する。また、OECDの決定を適宜、厚生労働省の作成するガイドラインに反映させる。

－サンプリング・分析法－

冷凍保存安定性試験について、現在農林水産省の定めるガイドラインでは標準物質を添加した時点での分析は必要とされていないだけでなく、経時変化も追跡する必要がない。このことに関してOECDのガイドラインに従って保存安定性試験を実施するべきと提言をしたが、その提言を裏付ける詳細な分析・検討が本年度実施されたため、

研究課題1の報告書を参照のこと。

－残留物の定義(Residue definition)

－

詳細は(2)を参照のこと。

－作物残留試験－

詳細は、(2)を参照のこと。

食品群の作成については、昨年度に実施済み。審議会においても了承済み。既存のMRLをどのように新規食品群に整合するように記述するかについては、(3)を参照のこと。

－加工試験－

昨年度、加工されて摂取される食品について、そのうちでも、海外先進国では加工試験を実施しないであろう米等について加工試験を要求すべきと提言した。別の厚生労働省研究班において、まず試行的に加工試験を実施することとなった。

茶の浸出については、昨年9月のJMPRにおいて、加工係数の科学的妥当性に疑問が示され、報告者がインターネット上で調査したところ、茶の浸出は厚生労働省によって、荒茶の分析法の1つとされており、加工試験として扱われていない。これについては、上記の加工試験の研究とともに、加工試験への変更を検討するべきである。

－動物負荷量の計算－

昨年度の提言の通り、農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課が実施している。

－動物飼養試験－

昨年度の提言の通り実行されている。前述の「残留物の定義」のガイドライン作成が、動物飼養試験の評価に影響がある場合は、見直す。

－経口暴露評価－

「残留物の定義」のガイドラインの大きな焦点は、経口暴露評価のための残留物の定義の決定である。したがって、今のところ現行の方法を進めていくが、上記ガイドライン策定後に見直す必要があるかどうか検討する。

(2)作物残留試験についての更なる考察

－使用基準(GAP)の記述－

日本のGAPは、水で希釈して散布する農薬の場合、すべて希釈倍率(すなわち散布液濃度)で示されている。果樹など高さのある作物については、海外諸国でも散布液濃度で示されることが多いが、高さのない作物(野菜や穀類などRow crops)の場合は、単位面積当たりの使用量で示

されるのが主流である。日本の農薬企業がJMPRへデータ提出する際に、日本のGAPの記述に加えて、希釈倍率と散布液量から単位面積(ha)当たりの使用量を計算し、それをCritical GAPとして示しているのをよく見る。しかしその計算法は、最大濃度と最大液量を乗じたり、最大濃度と平均液量を乗じたりなどバラバラであり、Critical GAPが何かについてはデータ作成者に任せられている状態である。しかし、これは、MRLの設定、特にProportionalityを活用する場合には、大きな影響を及ぼすことが多い。そこで、

- ・農林水産省によるラベルの記載法の見直しを迅速に行うよう促す
- ・MRL設定のためのデータの提出について、厚生労働省がガイドラインを示す
- ・JMPRにデータを提出する場合、GAPはどう記述すべきかについて、提出する農薬製造事業者を指導する。その際には本研究班も支援が可能である。

－残留物の定義(Residue definition)－

厚生労働省は米国に先駆けて、規制用(MRL設定用)と経口暴露評価用(リスク評価用)に異なる残留物の定義を設定することを可能にした。

しかし、昨年半ばまで厚生労働省が設定していた残留物の定義は、欧米で設定されているものと概念が異なることが多かった。例えば、規制用の残留物の定義の方が、暴露評価用のものより多くの化合物を含むなどである。この原因は、食品安全委員会が暴露評価用の残留物の定義を、多くの場合、親化合物だけとするのに対して、厚生労働省が毒性のある代謝物を規制用の残留物の定義に加えるという逆転現象のためである。日本のMRLとCodex委員会や欧米のMRLが異なる数値になるのは、実際の残留濃度が異なることが原因である場合も、残留物の定義が異なることが原因である場合もあるということである。さらには、暴露評価が過小評価になる可能性もあった。

令和元年7月に審議会委員に対して、MRLとは何かや残留物の定義の重要性等についての勉強会を、上記の不整合の修正を目的として本研究班と厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課とが協力して開催した。その結果、審議会での了承を経て、厚生労働省では昨年秋から世界に整合したやり方で残留物の定義を決定するようになった。暴露評価用の残留物の定義も食品安全委員会ではなく、厚生労働省が決定す

るようになった。

一方、昨年から、OECD Working Group on Pesticidesの枠組みで、残留物の定義決定に関するドラフティンググループが活発に活動中であり、残留物の定義を決定するためのガイドランを作成する予定である。議論に参加し、適宜日本の状態を紹介する(別の厚生労働省研究班による)とともに決定に寄与する。また、OECDの決定を適宜、厚生労働省の作成するガイドライン及び実際のMRL設定・暴露評価に反映させる(本研究班)。

－作物残留試験の例数－

厚生労働省で長年問題とされてきたように、農林水産省のガイドラインに示す作物残留試験の要求例数は海外先進国と比べると少ない(メジャー作物で6例、準メジャー作物では4例、その他は2例)。

圃場が少なくかつ狭いことや、薬効・薬害試験の要求が大きいことが例数を多くできない原因である。また、欧米へのインポートトレランス申請のために、農林水産省の支援により茶や果樹など永年作物での作物残留試験の例数を増やしていることにも留意する必要がある。

以前は、製剤の登録のために、農林水産省が剤型ごとに2例ごとの作

物残留試験を要求していた。しかし、MRLは有効成分に対して設定することから、昨年度、OECDの作物残留試験のガイドラインに則って、最大の残留をもたらす使用基準に従って、それに対応する製剤のみで作物残留試験をしてもよいことを提言した。さらに、MRL設定にOECD Calculatorを使用するなら最低作物残留試験数は3例であるべきこと、必要に応じて、日本のGAPと同等の条件またはProportionalityの原則が適用できる条件で、海外において実施された作物残留試験も国内のMRL設定に活用することも提言した。

厚生労働省は昨年7月に、これらの提言(最低作物残留試験例数を除く)を基本原則に取り入れた。実際にOECD Calculatorの使用も増えているとのことである。

厚生労働省は以下について具体的かつ明確なガイドラインを示すべきである。

- ・作物残留試験の最低例数
- ・剤型ごとに作物残留試験を少なくともよいこと(具体的に)
- ・Critical GAPを決定するのは農薬製造事業者(または申請者)の責任であること
- ・海外で実施した作物残留試験をMRL設定に活用できるための条件

等

—作物残留試験結果の記述—

過去の農林水産省のガイドラインでは、同じ作物残留試験において採取した試料を、農薬製造事業者及び独立した分析機関の2か所で分析することになっていたが、現在はGLP遵守により、一分析機関による分析でよいことになっている。

JMPRや欧米では、通常作物残留試験において、(a)複数の分析・測定の場合には分析値の平均値を記載してそれをMRL設定に活用する、(b)複数の試料を採取した場合にはそれぞれの分析値(分析の平均値)を記載して、その平均値をMRL設定に活用する、(c)米国におけるように複数のロットで作物残留試験を実施している場合には、それぞれにおける残留濃度分析値(分析の平均値)を記載し、その中で最も高い残留濃度をMRL設定に活用する、のが常識となっている。

最近でも、使用拡大の場合には、残留濃度として2つの数値を記載し、nとして2並びに2つの分析結果の差、が記載されているのを見る。この記載法では、JMPRや海外先進国に2つの試料を採取し、分析していると誤解させる。過去に厚生労働省が残留濃度の平均値を農林水産省が開発

したいいわゆる「内規表」と称する表に当てはめてMRLを推定しており、2つの分析結果の差が小さいことを示す必要があると考えられているためと推察される。

わが国におけるMRL設定方法を世界標準に整合させるために、また海外諸国政府(特に先進国)におけるインポートトレランス申請を円滑に行うためにも、作物残留試験データのまとめ方をOECDのドシエと同じ方法にするべきである。なお、すでに新規剤についてはOECDドシエフォーマットで申請することになっている。

厚生労働省は、作物残留試験データの表へのまとめ方を明確かつ具体的にガイドラインとして示すべきである。

－MRLの設定法－

MRLの設定には、Critical GAPに従って実施した作物残留試験の特定と、その作物残留試験における残留濃度データの妥当性の検討が必須であり、MRLの妥当性・安全性は経口暴露評価によって確認する。

科学的に信頼できる残留濃度を得るには、分析法の妥当性確認と品質保証システムを導入した分析機関における分析が必須である。また、測定時の残留濃度が、収穫時の残留

濃度と同等であることを保証するために、冷凍保存安定性の確認も必要であり、適切な冷凍保存安定試験の実施が不可欠であるが、農林水産省のガイドラインで示している試験では不十分である(これについては研究課題1の本年度研究報告書を参照のこと)。

これまで厚生労働省は、作物残留試験2例以上の場合、平均値を計算し、それを「内規表」に当てはめてMRLを設定してきた。また、農林水産省(独立行政法人農林水産消費安全技術センター; FAMIC)では、残留濃度のうち最も高い残留濃度を、「内規表」に当てはめてMRLを推定、厚生労働省に勧告していた。この内規表は、統計的な要素がないわけではないが、濃度分布を無視しており、作物残留試験が10例あるとそのうちの最大残留濃度を超える濃度は現実に出現しないことになっている。しかも、作物残留試験が何例であろうと、平均値(農林水産省の場合は最大値)のみしか使用せず、分布の幅が広い場合でも狭い場合でも、平均値(農林水産省の場合は最大値)が同じなら同じMRLとなる。そもそも、残留濃度の平均値を利用してMRLを推定するなど、MRLの定義を考えればありえないことであり、平均値に基づくMRLの設定はすべき

ではない。また、可能な限り、「内規表」の利用をやめるべきであり、厚生労働省は、そのための方策を示すべきである。

一方、OECD Calculatorは分布の型にはとらわれてはいないが、濃度には分布があることを考慮して約95パーセンタイル値をMRLとして推定する。Uncertaintyを低くするためには、残留濃度のデータが8点(8例より多い可能性があることに留意)は必要であり、uncertaintyが高くてよいのであれば、OECD Calculatorを使うには3点が必須である。

通常、これらの条件では、濃度分布を考慮するOECD Calculatorの方が「内規表」よりMRLは高く推定される。例数が増えるほど、そして濃度分布の幅が広いほどOECD Calculatorによる推定値と「内規表」による推定値の差が大きくなる。

昨年度、MRL設定にOECD Calculatorを使用することを提言したが、すでに厚生労働省は、可能な場合にはOECD Calculatorを活用してMRLの設定を実施している。欧州連合、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、米国ではすでにOECD CalculatorをMRL設定に活用しており、同じデータを使用している限り、厚生労働省のMRLと同じMRLが設定される。これは輸出促進

にとっても有利である。

本来MRLは、使用基準に従って農薬を使用しているかどうかの指標であり、国内の使用基準に従った使用を反映して設定すべきものである。直接毒性には関係しない。違法使用や誤用を見つけるために、国内に登録のある(すなわち使用基準のある)農薬については、それに則ってMRLを設定すべきであり、Codex委員会や他国のMRLより優先すべきである。しかし、わが国ではCodex MRLが優先されており、これはSPS協定には整合しているが、Codex MRL設定に利用したGAPが国内の使用基準より高濃度または大量の農薬使用を規定していれば、国内の使用基準に違反した使用を検出することができない。これについても、再評価の導入時に検討すべきである。

厚生労働省は可能な限り、OECD Calculatorを活用するための明確なガイドラインを作成すべきである。その際、作物残留試験が2例しかない場合の対応についても示す必要がある。また、厚生労働省は、国内GAPに従った使用を反映するMRLを最優先とすべきである。

—加工試験—

加工されて摂食される食品につ

いては、JMPRや欧米では加工試験が必要である。わが国では加工試験を要求していないが、加工試験の結果(例えばJMPRで評価されたもの)は、暴露評価の精密化に寄与できる。例えば消費者は米を主に精米の形態で加熱調理して摂食し、生米のままでは摂食しない。しかし、欧米では米は主食ではないため、加工試験の対象として重要ではない。MRLは玄米に設定されるが、搗精時に除去される糠部分の方が農薬の残留濃度は高いことが多い。加工試験がなければ、結果として米からの農薬の摂取は過大評価になりがちである。

厚生労働省は国内で消費量が多く、海外先進国で加工試験を実施しない食品について、加工試験を要求すべきであるが、これについては別の厚生労働省研究班が支援のための研究に取り組むことになっている。

茶のMRLはすでに加工された形態(荒茶)に設定されるが、現在の主要な摂取形態は飲用茶であるので、加工試験は必要である。しかし、わが国では茶の「加工試験」は要求されず、茶の浸出は「分析法」の1つと位置づけられており、作物残留試験のセクションに書かれている。

例えば、2019年JMPRにおいて、日本からの提出データで、荒茶から浸

出液への加工係数として0.2程度を記載したものがあつた。濃度はin tea leafとin tea infusionとして示されていたが、これでは浸出によって農薬の総量が著しく増加することになる、という問題点が発覚した。

農薬抄録では、茶の浸出率について「浸出液の分析値と荒茶の分析値の比率を計算し、浸出率とする」というような記載があるが、その浸出率の最高値は25%程度である。分析法の報文によれば1 gの荒茶に60 mlの熱水を入れて抽出することになっているのであるから、浸出率は $1/60=0.017$ 以下でなければならないはずである。

厚生労働省は、

- ・茶の浸出については、加工試験と位置付け、現実を反映した浸出法(例えば、緑茶としてわが国で一番生産量も消費量も多い煎茶の場合には、茶葉1 gに対して水を45 ml程度)とする

- ・分析値から濃度への計算式をStudy reportsに記述する

- ・現行で記載されている数値は荒茶換算であることを明記することを要求すべきである。

さらに、加工係数(茶については「浸出率」と言ってきたもの)として、それぞれの加工試験の結果から計算した係数すべての平均値また

は中央値を示すことをガイドラインに加えるべきである。

(3)厚生労働省の担当者に対する研修

わが国の農薬MRLは、食品衛生法に基づいて厚生労働省が設定している。そこで、再評価の実施のために、厚生労働省がMRL設定に必要なデータに関するガイドラインを策定すべきである。また、そのためには、厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課の担当者が、国際的に整合性のあるMRL設定の方法論について理解し活用できることが不可欠である。そこで、令和元年7月、審議会の開催に先立って、審議会メンバーと食品基準審査課の担当者を対象として、MRL設定に関する勉強会を実施した。基本的な原則は以下のとおりである。

- ・MRLは、農薬の使用基準に基づいて設定し、農薬が使用基準に従って使用されているかどうかの指標となるもの。毒性に直接関係はないこと。

- ・残留物の定義には2種類あり(規制用＝MRL設定用及び経口暴露評価用＝リスク評価用)、同じとは限らないこと。

- ・MRL設定用の残留物の定義は、容易かつ迅速に分析でき、使用基準に従って農薬が使用されたことを確

認できる物質だけを含むこと。その際毒性は直接的な要因とはならないこと。

- ・暴露評価用の残留物の定義は、毒性が懸念され、ある程度の濃度で存在する代謝物を含むこと。

- ・使用方法が同じであれば、剤型が異なるごとに作物残留試験を2例ずつ要求することをやめ、最も残留濃度が高くなる使用基準に基づいて、同じ使用方法の作物残留試験の全てを活用して、OECD CalculatorによりMRLを設定すること。その際、Proportionalityの原則及び25%ルールを活用すること。

- ・暴露評価においては推定暴露量をADIの80%ではなく、ADIと比較すべきこと。

これらを説明したところ、特に分析に関する多くの質問があり、国際的に合意されている方法論に基づいて回答した。毒性に関係する質問はなかった。

本研究班の協力のもとに、より科学的に健全なMRLの策定を目指して基準審査課が「食品中の農薬の残留基準値設定の基本原則について(案)」を作成し、令和元年7月30日に開催された審議会において示し、以降その原則に沿ってMRLを設定することとなった。この原則は、平成22年に同部会において示され、わが

国のMRL設定の基本とされてきた考え方を、現時点での国際的な合意や考え方を踏まえて全面改定するものであり、本研究班の活動なくしてはあり得なかった。さらに、本改正は、2021年に開始する農薬の再評価のために不可欠なものである。

厚生労働省の評価者を対象とする以下の実地研修を実施した。

- ・植物代謝・家畜代謝のデータと残留物の定義の決定(今後さらなる研修が必須)
- ・Aldrin/Dieldrinについて、モニタリングデータに基づく基準値設定の方法(注：登録農薬のMRLとは異なる)
- ・評価書に記載すべき事項
- ・Kruskal/Wallis検定において、食品群の残留濃度が同じ母集団に属しないと判定された場合に、残留データをどのように活用するのか
- ・審議会による新食品群のMRL設定への活用の決定を受けて、既存のMRLを新食品群に整合するように記述するために検討すべき事項
- ・MRLは、リスクに基づいて記述すること
- ・日本人が全くまたはごく少量しか摂取しない食品は明記する必要がないこと
- ・Codexの分類や厚労省告示にある

食品を網羅しなければならないと考える必要はないこと。

- ・Codex委員会や海外のMRLを国内MRLにすることを検討する際の参照のために各群に含む食品のリストを作るのは良いが、必ずしもCodex委員会と同じリストにする必要はないこと(例、Codex委員会のリストと米国のリストとはずれがある)。
- ・公表するのはリスクに基づくもののみでよいこと(わが国で消費されない食品を含む必要はない)。

厚生労働省の評価者を対象とする実地研修の特記事項として、OECD Calculatorの使用により、OECD Calculator(Excel template)の問題点が厚生労働省により発見され、それに対応して米国EPAがOECD CalculatorのVersion 2を発表した。

(4)今後の課題

今後、OECDガイドラインに準拠したデータ要件と評価に関するガイドを作成すれば、それを部会で承認後、農薬業界への指導や厚生労働省の評価能力の向上を図る。そのための厚生労働省の評価者対象の研修も実施する予定である。

研究課題 3. 農薬の残留基準値設定に関する新たな国際的課題 に関する研究

A. 研究目的

JMPR が公開する報告書では、個々の農薬の評価結果と MRL 案の他に、評価に際して特定された新規課題に関する検討結果が **General considerations** として報告される。この検討結果は、新たな MRL 設定の方法論あるいは考え方として、将来的に FAO マニュアル等の関連文書に収載されることになる。そのため、わが国における MRL 設定の方法論もまた、これに同調して更新されなければ、国際的に整合した MRL 設定を維持、継続できない。

本研究では、JMPR 報告書をもとに新規課題が提案された背景と議論の動向を調査し、わが国の MRL 設定ガイド更新のための基礎資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

2015 年～2018 年に発行された JMPR 報告書に **General considerations** として報告された検討課題について、議論の背景と動向を調査して要点をまとめた。今年度は調査対象として「果菜類(ウリ科以外)のグループ

MRL の設定プロセス」と「生涯よりも短期の暴露推定」の 2 つの課題を選択した。

JMPR では、農薬残留物の管理を目的とした MRL 案の導出を FAO パネルが、毒性学的評価を WHO パネルが分担して検討する。本研究では、主として FAO パネルによる検討に関連した課題を選択した。さらに、JMPR による検討の最新動向を調査するにあたり、関連の深い CCPR の討議文書及び報告書、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会(JECFA)の報告書等も参考にした。

< JMPR >

- ・ JMPR Reports and evaluations

[http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-](http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/jmpr/jmpr-rep/en/)

[sitemap/theme/pests/jmpr/jmpr-rep/en/](http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/jmpr/jmpr-rep/en/)

< JECFA >

- ・ JECFA Reports : WHO Technical report series (TRS)

<https://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/>

< Codex 委員会 >

- ・ Codex Alimentarius

<http://www.fao.org/fao-who->

codexalimentarius/en/

C.D. 結果及び考察

1) 果菜類(ウリ科以外)のグループ MRL の設定プロセス

Codex 委員会は、農薬の MRL 設定に不可欠な食品と飼料の分類「Codex Alimentarius Vol.2 Pesticides Residues in Food 2nd Edition, Codex Classification of Foods and Animal Feeds(CAC/MISC 4-1993)」(以下、Codex 食品分類とする)を作成している。Codex 食品分類では、貿易される食品やその原料及び飼料(commodity ; 以下、農産品とする)をできる限り完全にリストすることそして、農薬の残留の類似性に基づき食品・飼料をグループ化することが意図されている。Codex 食品分類のグループに関する原則と基準は次の通り。

1. 農産品での農薬の残留の可能性が似ている

(Commodities' similar potential for pesticide residues);

2. 形態が似ている

(Similar morphology);

3. 生産方式、生育習性などが似ている

(Similar production practices, growth habits, etc);

4. 可食部(Edible portion);

5. 農薬の使用に関する GAP が似ている

(Similar GAP for pesticide uses);

6. 残留の挙動が似ている

(Similar residue behaviour);

7. (サブ)グループ MRL の設定には柔軟性を与える

(To provide flexibility for setting (sub) group tolerances)

Codex 食品分類では、各農産品が学名等も含めて正確に説明されており、MRL 設定に関連し、対象となる農産品や MRL が適用される部位を特定する上で非常に重要な意味を持つ。また、Codex 委員会では、全ての農産品について個別の作物残留試験の実施が経済的観点から正当化できない場合があることも認識されており、そのためグループ又はサブグループの中から代表となる農産品(representative commodities)を選定し、代表農産品における残留濃度を同じグループ又はサブグループに属する他の農産品に外挿してグループ MRL を設定するという方法が導入されている。

残留物濃度の外挿は、代表農産品を対象に実施された作物残留試験において得られた残留濃度データを、同グループ又はサブグループに含まれる作物残留試験が行われていない

その他の農産品における残留物濃度の推定に利用するための方法論である。代表農産品は、貿易上の重要性和形態的な類似性、残留特性などにに基づきあくまで例として選定される。選定の原則には次の3つが挙げられ、代表農産品とするには少なくとも最初の2つを満たさなければならないとされている。ただし、これらの原則は、グループ MRL が設定される農産品全てが同様の農薬使用基準又は GAP に沿って生産されるという想定の下で適用される。

- ・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。
- ・生産と消費がともにあるいは、そのいずれかが主要な農産品を代表とする。
- ・形態、生育習性、害虫に関する問題、可食部がグループ又はサブグループに含まれる関連農産品と最も類似した農産品を代表とする。

現在、CCPR において、Codex 食品分類の全般的な改訂が進められており、そのための議論と合わせて代表農産品の選定に関する原則及びガイダンス(CXG 84-2012)についても改訂が検討された。CXG 84-2012 には、食品分類をもとにした代表農産品の選定例と外挿の対象農産品が別添の表としてまとめられている。この表に記された代表農産品はあくまで

「選定例」であり、農薬が使用される国や地域での状況を踏まえてケースバイケースで選定を判断することができるという柔軟性が備えられている。

JMPR による評価においても代表農産品の選定はケースバイケースであり、選定例として示された農産品以外が代表に選ばれることもあるが、その場合には、CCPR に対して入手可能なデータに基づき正当性を示すことになっている。

JMPR(2017)は、CCPR において改訂された野菜の農産品グループ (commodity groups) について、代表農産品との残留の類似性がない又は、ありそうにない農産品が同じグループに含まれていることに言及した。具体的には、トマト (tomatoes) と peppers のサブグループについて言及した。トマトのサブグループについては、トマトとチェリートマト (Cherry tomato) の作物残留試験データが入手されたが、その他の農産品については評価がされていない。しかし果実の成長や果実の大きさ(例：ハックルベリー Huckleberries)の違いや、果実をくるむ外皮をもつ野菜(例：ブドウホオズキ Cape Gooseberry)があること等に言及し、農薬の残留について、トマト又はチェリートマトはその他の農産品の代

表とはならないであろうと指摘した。そして、これら作物の相対残留データがないため、トマトについてデータを入手できたら、下記の農産品について個別に MRL を勧告すると決定した。

- VO 2700 Cherry tomato

Lycopersicon esculentum var.

cerasiforme (Dunal) A. Gray

- VO 0448 Tomato *Lycopersicon*

esculentum Mill.; Syn: *Solanum*

lycopersicum L.

Peppers のサブグループについても同様である。JMPR(2017)は、入手可能な情報に基づき、オクラ(okra)での残留が peppers とは異なることが示唆されている点に言及した。Bell 型及び non-Bell 型 peppers における残留は、その他の農産品(例:オクラ、オオツノゴマ、ローゼル)における残留の代表にはならないであろうと考えられた。

しかし、JMPR(2017)の検討結果が報告された CCPR 第 50 回会合(2018)では、複数の国の代表団が当該農産品のグループ MRL が勧告されなかったことに懸念を表明した。その結果として、JMPR(2018)において、本課題について再検討されることになった

JMPR(2018)では、Codex 食品分類の農産品グループに関する原則と基

準が再確認された上で、各農産品における残留の可能性を比較するための指標が決定され、問題となったサブグループの代表農産品について次のような結論が出された。

比較の指標

農薬の葉面散布による残留は初回散布の沈着に大きく左右されるため、異なる農産品についての残留の可能性を比較する場合には、葉面散布による投与当日の残留(つまり投与後0日の初期残留濃度)が良い指標となる。JMPR は、1 kg ai/ha の投与率に対して平準化された初期残留濃度のデータベースを構築するために、公開されている論文や EU のドラフト評価書のような公的に利用可能なその他の情報とともに 1993-2017 年の JMPR 評価書を利用した。

サブグループ・トマト(VO 2045)

トマトに関するデータは、果実の大きさによる分類が困難であり、チェリートマトやその他のトマトと区別することが出来なかった。平準化された初期残留濃度の中央値を比較したところ、サブグループのトマト(012A)が 0.52 mg/kg(n=213)、ブドウホオズキが 0.47 mg/kg(n=2)であった。限られたデータだが、この結果により、JMPR(2017)で示された懸念が払拭され、トマトに関する残留データをサブグループ全体に外挿すること

が指示された。

サブグループ・peppers(VO 0051)

平準化された初期残留濃度の中央値を比較した結果、オクラの 7.4 mg/kg(n=108)が、peppers chili の 1.8 mg/kg(n=9)、Bell 型 peppers の 0.74 mg/kg(n=40)、non-Bell 型 peppers の 1.1 mg/kg(n=4)よりもはるかに高かった。このデータは、同じ cGAP に従って農薬が投与されたとしても、オクラにおける残留は peppers における残留を反映しそうにないことを示唆している。食品分類の原則と基準を考慮し比較すると、つるつるしている peppers と畝がありわずかに毛が生えているオクラ果実との間には、大きさと形状の違いがあり、そのため残留の可能性が異なると説明できる。

JMPR(2018)は、入手可能な情報に基づき、オクラでの残留が peppers での残留と異なることを追認した。ただし JMPR は、peppers、ローゼル、オオツノゴマにおける残留、生育習性の違い、大きさ、形状を比較した作物残留試験が知られておらず、そのため Bell 型及び non-Bell 型 peppers における残留は、その他の農産品(例：オクラ、オオツノゴマ、ローゼル)における残留を代表しない可能性があるとして、Bell 型及び non-Bell 型 peppers の残留データが

入手できた場合に、該当する農産品の MRL を勧告すると決定した。

VO 0051 Subgroup of Peppers (except okra, martynia and roselle).

サブグループ・ナス(eggplants)

現行では、GAP が等しくナスにおける残留データがない場合には、トマトにおける残留データをナスに外挿することが勧告されている。平準化された初期残留濃度の中央値を比較すると、ナスが 0.97 mg/kg(n=28)であるのに対して、トマトは 0.52 mg/kg(n=213)であり、外挿するには値が低すぎる。Bell 型 peppers の 0.74 mg/kg(n=40)、non-Bell 型 peppers の 1.1 mg/kg(n=4)の方がナスの値に近く、peppers が残留物濃度の外挿のための代表農産品により適していることを示している。そのため、JMPR(2018)は、サブグループ・ナスに外挿するにあたり GAP に問題がなければ、peppers の残留データを使用することができることに合意した。

以上、グループ MRL 設定に伴う代表農産品の選択に関する、JMPR による検討の経緯をまとめた。わが国における MRL の設定においても、Codex 食品分類や残留農薬のグループ MRL 設定の考え方を参考にした取組みが現在進行中である(平成 29 年 6 月 22 日、平成 30 年 7 月 12 日

及び平成 31 年 3 月 29 日薬事・食品衛生審議会農薬・動物用医薬品部会)。

本報告でまとめた JMPR による代表農産品の検討は、わが国の食品分類や代表農産品選定の方法論の検討においてさらに、わが国の薬事・食品衛生審議会(食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会)で示されている食品分類(中分類)案のトマト類、ピーマン・とうがらし(オクラを含む)、なす類についての検討においてより直接的に参考になる。

【厚生労働省】薬事・食品衛生審議会(食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会)

https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127891.html

2)生涯よりも短期の暴露推定

JMPR は、MRL 案を導出するとともに、導出された MRL 案により消費者の健康危害への懸念が生じないことを確実にするために暴露評価を行う。これまでにも、生涯にわたる慢性(長期)暴露と、24 時間(1 日)又はそれより短い時間の急性暴露については評価されてきている。しかし、一生に亘る幅広い暴露期間を通して毒性影響の可能性が変わらなかつたり、有害な影響の兆候が暴露される期間に関係しないという事象が動物試験の結果からまれではないことが

示されており、食事暴露量が長期的に見れば(生涯の暴露としてみれば)ADI を下回るが短期的に見れば上回る場合に、有害影響が生じる可能性への懸念が示された。そのため JMPR(2014、2015)において、生涯よりも短期の暴露による健康影響を評価するためのモデル開発が必要であると判断され、専門作業部会の設置が勧告された。この課題(1 日よりも長く生涯よりも短期の暴露評価)については現在も検討中であるが、議論の背景や進捗状況を知っておくことも重要であることから、これまでの検討の経緯について以下にまとめる。

農薬の中には動物用医薬品としても使われる化合物があるため、この課題は JECFA とともに議論が進められている。

JMPR(2015)の勧告を受け、JMPR/JECFA 合同作業部会(2017)において検討が行われた。合同作業部会では、動物用医薬品と農薬の両方として使用される化合物について、1)推定暴露量が ADI を下回るのか、2)JMPR と JECFA がそれぞれ利用している現行の食事暴露評価法で比較可能な推定を行えるのかどうか、3)JMPR と JECFA の現行の食事暴露評価は、各国の推定食事暴露量と比

較して、十分に保守的な推定を行えるのかどうか、という視点から議論が行われた。

JECFA と JMPR の食事暴露評価では、残留物濃度についてはともに中央値が使用される。しかし、食品の摂取量データ(consumption data)は次のように異なる。

JMPR : IEDI(International Estimate of Daily Intake)

WHO の GEMS/Food クラスタードイエットに基づいている。GEMS/Food クラスタードイエットは、FAO food balance sheets をもとに、1 人当たりの平均的な一日摂取量を示している。クラスターとは 20 食品の摂取パターンの類似性をもとに世界の国を分類したもので、現在は 17 クラスタースからなる。

JECFA : GECDE(Global Estimated Chronic Dietary Exposure)

JECFA による残留動物用医薬品の暴露評価には、以前はモデルダイエツト(動物由来の各食品の一日摂取量として規定値を使用:畜肉 300 g、肝臓 100 g、腎臓 50 g、脂肪 50 g(ここまでの家畜の部位を合わせて 500 g)、魚肉 300 g、乳 1500 g、卵 100 g、蜂蜜 20 g)を使用していた。このモデルダイエツトの食品摂取量と残留濃

度の中央値から求められた暴露量が EDI(Estimated Daily Intake)と呼ばれる。しかし EDI は非常に保守的であるとの懸念から、2011 年に、より現実的な食品摂取量を反映させた GECDE によるアプローチが提案された。GECDE は、習慣的な多量摂取者を考慮に入れており、ある 1 つの食品の高用量暴露量(consumer-only の 97.5 パーセントイル摂取量×残留濃度の中央値)と、それ以外の食品の平均暴露量(total population の平均摂取量×残留濃度の中央値)を合わせたものである。用いられる各国の食品摂取量データは、2 日以上個人の食事記録をもとにして体重 kg 当たりで示される。97.5 パーセントイル値を用いる理由は、提出される食品摂取量データとして一般的であるためであり、90 パーセントイル値や 95 パーセントイル値でも慢性的な多量摂取として考えることができるとしている。それらの摂取量データを入手するために、FAO/WHO の CIFOSS(chronic individual food consumption - summary statistics)が利用できる。CIFOSS は、26 カ国の 37 調査で得られた個別食品摂取量をもとにした要約統計量であり、各食品について性別、年齢別、パーセントイル別の摂取量データを得ることができる。CIFOSS は 2012 年

に構築され、2018年に更新された。更新版では、Codex 食品分類と EFSA の FoodEx2 分類がマッピングされている。

作業部会は、IEDI と GECDE のそれぞれの特徴から、IEDI は子供への暴露には対応しておらず、慢性暴露の推定には適しているが生涯よりも短期の暴露を推定するには向いていないことを指摘し、GECDE の方が生涯よりも短期の暴露を推定するのに適しているとの結論を出すとともに、下記のような勧告をまとめた。

農薬と動物用医薬品として両用される化合物について

1. JECFA と JMPR は、常に、同一化合物の両用による暴露を考慮するように努めること。
2. 近い将来、同じ動物性食品での動物用医薬品の使用と農薬の使用による残留濃度を、食事暴露評価のために提供される残留データとして追加すべきである。
3. JECFA 及び JMPR は、両用される化合物の暴露評価をより良くするために残留の定義を統一するように努めること。
4. より正確に各国の推定食事暴露量を網羅するために GECDE モデルを改良すべきである。

生涯より短期の暴露について

1. 暴露評価とハザード評価をより

的確にリンクさせるため、JECFA と JMPR は、感受性が高い集団とそれら集団に関連する暴露期間を、検討対象の各化合物の毒性ファイルから、明確に同定すべきである。

2. JECFA は、このガイダンスを食品化学物質の今後の評価に導入し、その経験をもとに適宜改良すべきである。

3. JMPR は、毒性学的エンドポイントに応じて、個別食品摂取量データ (individual food consumption data) の利用を検討すべきである。

食事暴露評価の方法論について

1. さらに改良した GECDE を、生涯よりも短期の暴露を評価するために使用すべきである
2. 検討対象の化合物への暴露は、CIFOCoss で入手可能な個別食品摂取量調査を利用して評価すべきである
3. 97.5 パーセンタイル値よりも、信頼できる最大パーセンタイル値を全てのケースについて使用すべきである。

食品摂取量データの収集について

1. FAO と WHO は、さらに広範な国と集団をより完全に網羅できるようにするため CIFOCoss データベースの更新を継続すべきである
2. 可能な限り、FAO と WHO は、EFSA の FoodEx2 分類に基づきデー

データを収集すべきである。FoodEx2 分類は Codex 分類よりも詳細である。3. CIFOCoSS で収集したデータを生の農産品 (raw agricultural commodities) のデータに変換するための換算表を開発すべきである。

これらの合同作業部会による勧告を受け、第 85 回 JECFA(2017)では、毒性学的影響の特性と感受性が高い集団、その集団における暴露期間を考慮して、生涯よりも短期の暴露に関するリスクキャラクターゼーションのための「決定木(案)」を作成した。この決定木(案)について、JMPR(2018)も毒性学的な視点と、暴露評価に用いる摂取量データの視点から検討を行い、主に次のような意見を出した上で、「決定木(案)」は役立つアプローチではあるが改善の必要性があるとの意見で合意し、今後議論を継続すべきであると勧告した。

毒性学的な検討

・1 シーズン又は生涯のうちのある時期での食事暴露量が ADI を短期的に超過した場合に毒性学的懸念が生じるサブ集団というのは、胎児(発達毒性 developmental toxicity)、乳幼児(1～6 才、出生児毒性 offspring toxicity)、農薬を含む食品の多量摂取者の成人である。

・決定木(案)において、毒性学的な懸念がある集団を同定するための判断基準(decision points)に使用した係数 3 は、97.5 パーセントイル暴露量と平均暴露量との比率に基づく。複数の試験で得られた基準点(points of departure : PODs)を比較するならば、毒性試験それぞれの強さ(power)を考慮することが必要である。もし暴露よりも毒性にもとづき 1 桁以内の差であるならば、PODs は類似していると考えべきである。そのため、決定木の見直しとして、判断基準に係数 10(3 よりもむしろ)の利用を提案する。

・生涯よりも短期の暴露について特別な懸念があるのかどうかを評価するには、4～104 週間で実施されたラット(及びマウス)試験から十分な情報を得られる。

・毒性が親化合物よりも代謝物の方が高いものがあるが、多くの場合は、代謝物についての長期試験のデータが入手できないであろう。毒性に関する代謝物の親化合物に対する強さについて結論を出すのが可能であれば、強さ係数(potency factor)をリスクキャラクターゼーションに用いることができる。よって、決定木(案)は、可能であれば、そして可能な限り、代謝物についても適用すべきである。

・急性参照用量(ARfD)の検討が必要

な化合物については、そのもとになった POD が ADI のもとになったものと同じで、子供と成人の急性暴露に懸念がないなら、生涯よりも短期の暴露についての懸念もないだろう。

食事暴露についての検討

・JMPR で従来使用してきた IEDI は、特定の年齢/性別の集団、生涯よりも短期の暴露を評価するために必要であろう多量摂取者の集団に関する情報を提供できない。

・JECFA の GECDE は、生涯よりも短期の暴露による影響が懸念される化合物の評価に適しているだろう。しかしながら、このアプローチを JMPR の一般的な手順に組み込むには、より広範な農薬に関して利用可能であるか確認する必要がある。

・CIFOCoss データベースに摂取量データを集約するには、各国から提出される摂取量調査において、食品の一貫したコード化の作業が必要で

ある。WHO が、消費されるものとして報告された食品についてのみ、EFSA の FoodEx2 コードを利用するデータベースを現在更新中である。

以上の通り、生涯よりも短期の暴露をどのように考慮すべきなのかについて、JMPR と JECFA で数年にわたり議論されているが、ある程度の方向性は見えてきたものの最終結論には至っておらず、いくつかの化合物を用いての試行と改善点の検討が続いている。将来、最終結論が得られた後には JMPR の農薬評価の手順書(FAO マニュアル)に収載されるものと予測される。議論の背景や経緯を知っておくと、手順書に収載された最終的な方法論を理解する上で役立つため、本課題については周辺議論も含めて完了までフォローアップしていく。

E.健康危険情報(研究班の活動全体を通じて)

なし

F.研究発表(研究班の活動全体を通じて)

1.論文発表

1)渡邊敬浩, 松田りえ子, 検査について考えることができること-1つの

サンプルの結果から検査が成立する場合に関する統計学的考察-, 食品衛生研究, 69(10), 17-24, 2019

2)大原万里英, 高畑正浩, 渡邊敬浩:FAO/WHO 合同食品規格計画第 51 回残留農薬部会(CCPR), 食品衛生研究, 70(2), 33-47(2020)

2.学会発表

- 1)MRL 導出に対するデータ数の影響 - OECD MRL calculator を用いたシミュレーション-, 第 42 回残留農薬分析研究会
- 2)どの様な結果が得られた時に 1 つのサンプルの結果から合理的にロッ

トの適合を判断できるのか, AOAC INTERNATIONAL JAPAN SECTION 第 22 回年次大会

G.知的財産権の出願・登録状況(研究班の活動全体を通じて)

なし