

令和 2 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
国際統合に関する研究

総括・分担研究報告書

研究代表者

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

渡邊敬浩

研究分担者

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

山田友紀子

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

登田美桜

令和 3 年(2021 年) 5 月

目 次

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.....	1
II. 分担研究報告	
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 渡邊敬浩.....	27
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 山田友紀子.....	186
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 登田美桜.....	245
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	269

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 2 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統合に関する研究 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 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
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統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 MRL 設定についても、国際的に合意されている原則や方法論への統合が一層強く求められている。本研究では、わが国における MRL 設定の国際統合に資すると期待される以下の検討を実施した。

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会合(JMPR)評価書の翻訳と解説：本研究では、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。本年度研究においては、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(Oxamyl)に関する JMPR 評価書の翻訳と解説を行った。検討を通じて、作物残留試験において LOD の値しか取得されなかった場合の各種推定値の算出方法に対する JMPR の考え方等を具体的に示すことができた。

新たなガイドラインの参考となる文書の翻訳：本研究班の分担研究課題「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」(山田友紀子博士担当)により、MRL 設定に必要な評価における検討事項とデータへの要件を明確に示した、新たな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。本研究では、策定されたガイドラインが活用される際の参考とされることも期待し、関連する OECD ガイドライン(テストガイドライン及びガイダンス文書)の特定と翻訳を目的に検討した。その結果、分析法と加工試験に関するガイドラインを特定し翻訳し

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 年度開始の再評価に備えるため、厚生労働省における MRL 設定のためのガイドラインの案を作成した。国際的に整合するように、JMPR の方法論を主な参考にし、それをわが国の制度に整合するように調整するとともに、OECD におけるデータ要求の文書の関連する内容や、過去の研究における提案、厚生労働省の担当部局からのリモートの相談に答えることより判明した評価における問題点に関する説明を加えた。

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 においては、FAO パネルが MRL 設定に関する評価を、WHO パネルが農薬残留物の毒性評価をそれぞれ行う。両パネルによる評価結果の一部は、個別の農薬の評価結果とは別に **General considerations** として JMPR 報告書(Report)に収載される。前年度までの本研究課題では、2015 年以降に発行された JMPR 報告書から、FAO パネルの評価で利用される FAO マニュアルの改訂に関連する可能性がある新規課題を抽出し、研究対象としてそれらが特定された背景と議論の動向を調査してきた。しかし COVID-19 パンデミックの影響により、2020 年の JMPR の活動が制限され新たな評価書並びに報告書が公表されなかったため、本年度研究では、研究対象を 2015 年以降の JMPR 報告書の **General considerations** において WHO パネルの評価を通じて提示された新規課題に拡大し、毒性評価の観点からの MRL 設定への理解を深めるための基礎資料とすることにした。特に JMPR と FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)が行う食品中の化学物質のリスク評価のための一般原則及び方法をまとめたモノグラフである **Environmental health criteria 240** の改訂作業に関連した課題に着目した。

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 評価書の翻訳と解説

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。農薬の投与は、目的を達成するために必要な最小の量と頻度を考慮し決め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において適正に設定された使用基準を遵守した農薬の使用によって、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。健康に影響を与え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、先進諸国も含め活用されている文書[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)]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。本年度研究では、MRL 設定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、MRL 設定に関する示唆に富む JMPR の評価書を特定した上で翻訳、解析並びに解説を検討した。

A-2. 厚生労働省が策定する新たなガイドラインの参考となる OECD ガイドライン等の翻訳

国際整合した 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。)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り、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、山田友紀子博士により実施されている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」は、MRL 設定に必要な評価における検討事項とデータへの要件を明確に示した「新たなガイドライン」の厚生労働省による策定を支援している。本研究では、策定される新たなガイドライン活用時の参考になることも期待し、関連する OECD ガイドライン等の特定と翻訳を目的として検討した。

B. 研究方法

B-1. JMPR 評価書の翻訳と解説

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。この目的を達成するために、JMPRにより発行された報告書(Report)並びに評価書(Evaluation)やCCPR(Codex残留農薬部会)における議論、及び国内における現在あるいは今後のMRL設定を要素とする優先度を総合的に勘案し、検討対象とする農薬を決定した。検討対象として選定したOxamyl(オキサミル)の評価書を正確に翻訳するとともに、適宜FAOマニュアル(あるいはCodex手続きマニュアルに記載されているリスクアナリシス原則)に記述されている原理・原則に関する留意点等を踏まえた解説を訳注として加えた。

B-2. 厚生労働省が策定する新たなガイドラインの参考となるOECDガイドライン等の翻訳

厚生労働省により策定される新たなガイドライン活用時の参考とされることが期待されるOECDガイドライン等をまず選定した。次いで、選定したガイドライン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。

C.D. 結果及び考察

C.D-1. JMPRにより作成されたOxamyl(オキサミル)評価書の翻訳・解析・解説

C.D-1-1. 検討対象としたオキサミル評価書の選定

MRL設定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は、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が有用と考えた。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。本年度研究においては、国内における現在あるいは今後のMRL設定について考察し、優先度が高いと判断したことを主たる理由として、JMPRによるOxamyl(オキサミル)評価書を検討対象とした。

わが国におけるオキサミルの評価状況については、2013年に食品安全委員会が評価要請文書を受理したとの情報があるが、評価結果通知日に関する情報は無い。また、2021年4月時点において多数の農産品を対象にMRL設定がされているが、その根拠を見ると①設定の根拠を問わずポジティブリスト制度導入前から設定されていた基準及びポジティブリスト制度導入時に暫定基

準が設定され、その後、見直された基準(記号Ag)、もしくは②ポジティブリスト制度導入時に設定された基準で見直しが行われていない暫定基準であった。これらの情報から、現在設定されているMRLも今後見直される可能性が高いものと考えた。Codex委員会においても、2021年現在、18品目に対してオキサミルのMRLs(CXLs)が設定されている。

C.D-1-2. JMPRにより作成されたオキサミル評価書の翻訳・解析・解説

JMPRにおいて、最初のオキサミルの評価は1980年に行われ、その後2002年に定期的再評価が行われた。さらに2017年にも、JMPRは物理的・化学的特性、動物代謝、植物代謝、輪作試験、環境動態、分析法、GAP情報、保存安定性そして、芽キャベツ、キウリ、ズッキーニ、メロン、トマト、ペッパー、ナス、にんじん、テンサイ、そしてジャガイモに関する加工と残留試験データに関する情報を受領し、定期的再評価を実施した。2017年に実施された定期的再評価の結果が最新の科学的知見に基づく現在のCXLsの設定根拠となる。そのため、本研究では2017年の評価書を翻訳した。本翻訳には、原文と併せた使用が意図されている。そのように使用することで、原文に

よる表現に対する理解が深まることも期待される。この意図に沿って、図表等は空白とした。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、記載事項の中から一部を選択し、理解の助けとなる情報や疑問点、解説を含む訳注として、同じく赤字で示した。訳注を以下に抜粋する。

— 訳注 —

メロン全体の残留濃度は、皮と果肉の残留濃度と各画分の重量により計算された。全体の濃度(mg/kg)=[果肉濃度(mg/kg)+{皮濃度(mg/kg)x(皮重量kg/果肉重量kg)}]/[1+(皮重量kg/果肉重量kg)]と表記されているが、このままであると理解しにくい。
*1訳注) 皮と果肉の重量は提供されていない。皮の濃度をA、果肉の濃度をB、皮の重量をC、果肉の重量をDとして式を立て整理するとわかりやすい。

$$\text{果実全体の濃度} = (AC+BD)/(C+D) = \{(AC+BD)/D\} / \{(C+D)/D\} = (B+ AC/D)/(1+C/D)$$

*2訳注) Codex委員会における手続き等に関する規則集であるProcedual Manualに、CCPRにより適

用されるリスクアナリシス原則「Risk Analysis Principles applied by the Codex committee on pesticide residues」が含まれている。この原則の5.4としてCXLsの廃止が取り扱われており、定期的再評価(periodic review)に関連する廃止について、以下のように決められている。

「以下のシナリオに沿って、CXLsの廃止が提案される。a.25年以上見直しがされていない農薬のCXLsを含め、どの加盟国/オブザーバーによっても、定期的再評価の手続きが支援されない結果として、CXLsの廃止が提案される」

CXLs are proposed for revocation in the following scenarios: a. As a result of the periodic review procedure including CXLs of pesticides that have not been reviewed for more than 25 years and are not supported by any member/observer;

*3 訳注) 作物残留試験により得られた残留物濃度が全てLOQの値を下回っていた場合、STMRの値をLOQの値として推定することが基本とされている。しかし、実質的にゼロとして推定する科学的根拠がある場合は除外されている。このケースでは、作物残留試験結果の全てがLODの値(当然LOQの値0.01

mg/kgに比べても小さな0.007 mg/kg)を下回ったことに言及がある。(その他のデータも考慮されている可能性は否定できないが)これを科学的根拠として、STMRとHRの値がゼロとして推定されていると理解することができる。FAOマニュアル中で該当する記述は以下の通りである。As a general rule, where all residues from relevant trials are <LOQ, the STMR value would be assumed to be at the LOQ, unless there is scientific evidence that residues are ‘essentially zero’. Such supporting evidence would include residues from related trials at shorter PHIs, exaggerated, but related application rate or greater number of applications, expectations from metabolism studies or data from related commodities.

*4 訳注) ペッパーサブグループから、ツノゴマ、オクラ及びローゼルが除かれている。これは、JMPRが過去のデータを活用し、これら農産品における各種農薬の残留の仕方が、ペッパーサブグループに含まれるその他の農産品における残留の仕方と異なることを示した結果である。詳細は2018 JMPR Reportに以下の通り説明されている。

「ペッパーサブグループ(012B)に

において、初期残留量の標準化された中央値を比較したところ、オクラの値は7.4 mg/kg(n=108)であり、ペッパーチリの値(1.8 mg/kg, n=9)、ペッパーベルの値(0.74 mg/kg, n=40)、そしてペッパーノンベルの値(1.1 mg/kg, n=4)に比べて極めて高かった。同一のcGAPで投与された場合、ペッパーは、オクラにおける残留物を反映しそうにないことを、データが示唆している。作物グルーピングの原則と規準を使用することにより、この発見は、(なめらかな表面のペッパーと比較した場合のオクラの実の大きさ(角張っていてわずかに毛が生えている)における違い、及びそれらの実の形状に応じた相対的な残留の可能性とによって説明される。

2018JMPRは、ペッパーサブグループに対する2017 JMPRの結論を確認した。利用可能な情報は、オクラにおける残留は、ペッパーにおける残留とは異なることを示唆している。JMPRは、ペッパー、ローゼルそしてツノゴマにおける残留物の比較試験を認識していないが、作物の生長の仕方、農産品の大きさと形における違いから、ベル並びにノンベルペッパーにおける残留物は、その他の農産品、すなわちオクラ、ツノゴマ、ローゼルにおける残留物を代

表していないかもしれないことを疑わせる。これらの作物における相対的な残留物に関するデータが存在しないため、ベル並びにノンベルペッパーのデータが利用可能な場合には、JMPRは以下に対して最大残留濃度(maximum residue level)を勧告することを決めた。VO 0051 ペッパーサブグループ(オクラ、ツノゴマ、ローゼルを除く)」

In the case of subgroup peppers (012B), median normalised initial residues for okra 7.4 mg/kg (n = 108) are much higher than for peppers chili 1.8 mg/kg (n = 9), peppers Bell 0.74 mg/kg (n = 40) and peppers nonBell 1.1 mg/kg (n = 4). The data suggest that peppers are unlikely to reflect the residues present in okra when treated according to the same cGAP. Using the principles and criteria for crop grouping, this finding is explained by differences in size and shape of okra fruit (ridged and slight hairy surface) when compared to pepper (smooth-skinned surface) and their relative residue potentials due to fruit morphology.

The Meeting confirmed the conclusion of the 2017 JMPR for the subgroup of peppers – available information suggests residues in okra differ from those in peppers. While the JMPR is

not aware of trials comparing residues in peppers, roselle and martynia, differences in crop growth habit, commodity size and shape lead the Meeting to suspect that residues in Bell and non-Bell peppers may not be representative of residues in the other commodities, i.e. okra, martynia and roselle. In the absence of data on relative residues in these crops, the Meeting decided when data are available for Bell and non-Bell peppers to recommend maximum residue level for:

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

C.D-2. 厚生労働省が策定する新たなガイドラインの参考となるOECDガイドライン等の翻訳

本研究班の分担研究課題「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」により、MRL設定に必要な評価における検討事項とデータへの要件を明確に示した新たな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。この新たなガイドラインの策定には、これまでに開発されたMRL設定ガイド並びにその基礎となるFAOマニュアルも考慮されて

いるため、今後厚生労働省によるMRL設定のための新たなガイドラインとして一元的に活用されることが期待される。それに伴い、MRL設定ガイドの更新検討は中止する。上記の新たなガイドラインもまた、JMPR等により行われるMRL設定に関する新たな取組の動向を時機を逃さず把握し、更新されながら使い継がれていくべきである。新たなガイドライン、並びにその策定時の検討課題等については、山田友紀子博士により実施された分担研究課題の報告書を参照していただきたい。本研究では、策定される予定の新たなガイドライン等と併せて読まれ、厚生労働省によるMRL設定の参考とされることも期待し、関連する以下のOECDガイドライン等(テストガイドライン及びガイダンス文書)を特定し翻訳した。

- 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」

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

2021年度から農薬の再評価が開始されるが、それは、MRLの設定方法を国際的に整合させる良い機会となる。本研究では、これまで、基準値設定に関する国際的な方法論や、Codex委員会の分類を参考にした基準値設定のための食品群や基準値の適用部位の改定案などを厚生労働省に提案し、厚生労働省はそれを採用してきた。特に本研究班の協力の下、2019年には厚生労働省が基準値設定の基本的原則を改訂し、MRL設定の国際整合性を高めた。

国際的な原則に整合するMRLを設定するためには、(1)OECDの技術ガイドライン(TG)やガイダンス文書(GD)に則って作成された科学データ、及び(2)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)に基づく評価の両方が必須であるが、わが国の実態も科学的なレベルを損なわない程度に反映する必要がある。評価の方法論に

ついて、厚生労働省の担当部門に一つの文書として示すことが必要である。

本研究では、わが国におけるMRL設定の国際整合の強化及び評価者の能力向上を目的として、MRL設定に必要な評価における検討事項とデータ要件を明確に示したガイドラインの厚生労働省による策定を支援した。

さらに、厚生労働省によるMRL設定に関する個別の質問に対応した。

B. 研究方法

本研究では、3年計画の3年目として、FAOマニュアルやOECD TGやGD等の関連文書を活用するとともに、過去の提案や、厚生労働省のリポートによる個別評価への対応で判明した問題点に関することを追加したガイドラインを作成した。

厚生労働省が、「食品中の農薬の残留基準値設定に関するガイドライン」の原案を作成したが、そのままでは実際の評価は不可能であることが明らかであったため、

①評価に必要なすべての事項を含む

目次を作成

②FAO マニュアルは、複数の国で登録されている農薬に関して、原則 8 例以上の作物残留試験に基づいて MRL を設定するが、わが国では状況が異なるので、FAO マニュアルの記述を改変

(ア)FAO マニュアルでは既に登録されている農薬しか扱わないのに対して、わが国では MRL 設定が新規剤の登録の要件である

(イ)FAO マニュアルでは原則 8 例以上の作物残留試験を必要としているが、わが国における作物残留試験の必要数は少ない

(ウ)分析結果の報告要件が、わが国は FAO マニュアルの記述や、他の先進国におけるものと大きく異なり、海外では誤解されていること

③厚生労働省の相談に応じる過程で、わが国の評価における「常識」が、先進国における「常識」とは大きく異なることがあること

④OECD における残留物の定義に関する Drafting Meeting において、現在暴露評価のための残留物の定義についての議論が進行中であるが、これまでの食品安全委員会の考え方や、それを受けた厚生労働省の考え方とは必ずしも整合していないこと

⑤その結果、ガイドラインの本文を評価のための具体的な内容も含めた

ものとし、別添資料にデータの要件や追加情報を含めることとした。

⑥追加した情報について、例を以下に示す。

(ア)食品安全委員会への代謝物に関する諮問

(イ)分析結果の取り扱い(わが国は、他先進国とは異なるため)

(ウ)残留物の濃度が定量下限値の場合の検討方法等

C.D. 結果及び考察

厚生労働省及び農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課と協議して、飼料安全法に従って飼料中の農薬残留基準値を設定するとともに、家畜・家禽への飼料給与量の情報を持っている農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課が畜産物の MRL 案を策定し、厚生労働省がそれを残留基準値とすることとした。

先進国では、経口暴露評価の重要性が増加してきており、過小評価をしないことが重要になっている。そのため、過去のように、食品安全委員会が毒性の観点だけで、植物代謝試験や家畜代謝試験を評価し、代謝物のうち、実験動物で検出されたものは暴露評価の対象としない、という世界非標準の考え方から離れることとした。すなわち、厚生労働省が代謝試験を、食品安全委員会より

先に残留の観点から評価し、代謝物を暴露評価のための残留物の定義に含めるべきかどうかを判断するために、毒性情報を必要とする代謝物のリストを作成し、食品安全委員会に諮問することとする。

これらの変更については、厚生労働省担当室との協議を経ている。

植物代謝に関するOECD TGの翻訳以外はほぼ終了しているが、大部

になるためこの報告書には添付しない。

今後、厚生労働省が開発した資料を参考にして、法令文に変更し、活用してくれることを期待するとともに、それを参考に厚生労働省における農薬残留物の評価の方法の国際標準化と評価者の能力向上が起きることを期待する。

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 においては、FAO パネルが MRL 設定に関する評価を、WHO パネルが農薬残留物の毒性評価をそれぞれ行う。両パネルによる評価結果の一部は、個別の農薬の評価結果とは別に **General considerations** として JMPR 報告書に収載される。FAO パネルによる評価を通じて **General considerations** として提示された新規課題とその検討結果は、MRL 設定に関連する新たな方法論あるいは考え方の構築につながり、将来的には、本研究班が開発した MRL 設定ガイドが参照している

FAO マニュアルに収載される。そのため昨年度までは、MRL 設定ガイドの更新に資する基礎資料を作成するために、2015 年以降に発行された JMPR 報告書から FAO マニュアルの改訂に関連する可能性がある新規課題を抽出し、研究対象としてそれらが特定された背景と議論の動向を調査した。しかし COVID-19 パンデミックの影響により 2020 年の JMPR の活動が制限され新たな報告書が公表されなかったため、本年度研究においては、研究対象とすべき新規課題を抽出することができなかった。そのため、

研究対象を 2015 年以降の JMPR 報告書に含まれる WHO パネルの評価を通じて提示された新規課題に拡大し、毒性評価の観点からの MRL 設定への理解を深めるための基礎資料とすることにした。

近年の General considerations に取り上げられた課題を見ると、WHO パネルによる評価に大きく関係する、食品中の化学物質のリスク評価のための原則及び方法をまとめた Environmental health criteria(以下、EHC とする)240 の改訂作業に関連した議題が大部分を占めている。EHC 240 は、JMPR と FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)が行う化学物質(農薬、食品添加物、食品汚染物質、動物用医薬品)のリスク評価の一般原則と方法に関するモノグラフとして 2009 年に公表された。これまでに改訂作業が進められ、完了した章節については 2020 年に Second edition として公表された。また EHC 240 には、JECFA と JMPR が活用するモノグラフとしての役割だけでなく、各国のリスク評価機関による食品中化学物質についての評価を国際的に調和させるためのガイドとしての役割もある。そのようなことから、本研究では General considerations の議題のうち EHC 240 の改訂に関連する

議題に着目して調査を行った。

B. 研究方法

2015 年から 2019 年に発行された JMPR 報告書において、General considerations として報告された WHO パネルによる評価に関連した検討課題を抽出した。次に、抽出された課題から EHC 240 の改訂に関連するものを選択し、それらの課題が特定された背景や議論の経緯などの周辺情報も含めて調査し、要点をまとめた。その際、既に課題の議論が終了して改訂版が公表された章節については、改訂前と改訂後の項目を比較するとともに、JMPR に関係があり、改訂で更新された内容を中心に要点をまとめた。一方、まだ検討中の課題については、議論の進捗状況をまとめた。

参考資料は次のウェブサイトから入手した。

< JMPR >

- JMPR Reports and evaluations

<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/>

<EHC 240>

・ Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food

Environmental health criteria 240

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408>

- ▶ Chapter 1 : Introduction
- ▶ Chapter 2 : Risk Assessment and its Role in Risk Analysis
- ▶ Chapter 3 : Chemical Characterization, Analytical Methods and the Development of Specifications
- ▶ Chapter 4 : Hazard Identification and Characterization; Toxicological and Human Studies
- ▶ Chapter 5 : Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values
- ▶ Chapter 6 : Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food
- ▶ Chapter 7 : Risk Characterization
- ▶ Chapter 8 : Maximum Residue Limits for Pesticides and Veterinary Drugs
- ▶ Chapter 9 : Principles Related to Specific Groups of Substances

C.D. 結果及び考察

1. 改訂作業が完了した章節

1-1. Section 4.5 Genotoxicity(遺伝毒性)

遺伝毒性分野では試験法の開発及び確立が急速に進み、現在では化学物質について多くの多様な遺伝毒性データが入手できるようになった。そのため、JMPR や JECFA が行う遺伝毒性評価において、当初の EHC 240「Section 4.5 Genotoxicity」に記されたガイダンスでは遺伝毒性を検討するのに重要なポイントがカバーされていないことが明らかとなり、改訂の必要性が指摘された(JMPR May 2016, 2018、JECFA 2017, 2019)。特に、2016年5月に行われた JMPR 臨時会合でのグリホサートとマラチオンに関する遺伝毒性評価が契機となった。そのため WHO が JMPR/JECFA と追加の専門家からなる作業部会を設置し、改訂作業が行われた。

完成した改訂版(Second edition)では、記載される試験法の種類が増えただけでなく、以前は記載のなかった試験結果の解釈のためのガイダンスや、データが不足している場合についての *in silico* や毒性学的懸念の閾値(TTC)、リードアクロスなどの新しい評価アプローチについての説明、最新情報などが追加され全く新しいガイダンスへと生まれ変わった。

今回の改訂で遺伝毒性評価についての詳細な国際的指針が示されたことにより、JMPR や JECFA のみならず、わが国を含む各国の評価機関に

よる化学物質の遺伝毒性評価についても、改訂版を参照することで、より透明性高く一貫性のある詳細なものになるだろう。

1-2. Chapter 5: Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values(用量反応評価及び健康影響に基づくガイダンス値の導出)

この章は、食品中化学物質のリスク評価における「健康影響に基づくガイダンス値(HBGV)」の導出に関するガイダンスである。改訂版では次に記す内容が大幅に更新されており、そのうち最大の特徴は、食品中化学物質のリスク評価においてベンチマーク用量(BMD: benchmark dose)と暴露マージン(MOE: margin of exposure)の利用が標準的になったという点であろう。

BMDアプローチの導入

これまでのリスク評価では、HBGVを導出する際に参照する用量、つまり出発点(POD: Point of Departure)には動物実験等で観察された用量反応曲線から求められた無毒性量(NOEL)や最小毒性量(LOEL)が利用されてきた。しかし最近ではNOELに代わるPODとしてBMDが頻繁に利用されるようにな

った。

BMDは、動物実験や疫学調査の用量反応データを数理モデルに適用して観察可能な有意な反応(ベンチマーク反応 BMR: benchmark response)を生じると推定された用量のことである。これをHBGV設定のためのPODとして用いる場合には、BMDから統計的に求められた95%信頼下限値(BMDL)が使用される。BMDは、NOELのように1つの用量反応曲線に基づくのではなく、利用可能な複数の動物実験や疫学調査の用量反応データをもとにして包括的にPODを求めることができ、さらに用量反応データが少ない場合でも数理モデルを使うことで補正してPODとなる用量を求めることができるという利点から、近年はJECFAやJMPRのほか、各国のリスク評価機関でもPODとしてNOELよりもBMDの方が好まれている。しかし、BMDが頻繁に採用されるようになったのは比較的最近であるため、BMDを求める方法の選択肢が乱立して統一性がなくなっていることが指摘されていた。そのため、WHOが作業部会を設置してEHC 240のChapter 5が改訂された。

以前のEHC 240でもBMDについて述べられていたが、NOELアプローチの代替法として簡単に記載され

るのみであった。それに対して改訂版では、POD を求める方法には NOAEL と BMD の2つのアプローチがあると明記されて、BMD の利用に関する詳しいガイダンスが追加された。このガイダンスには、BMD モデリングのための BMR の選択、BMD モデリングのソフトウェアとして PROAST/EFSA と USEPA BMDs をデフォルトにすること、モデルのフィッティングや不確実性、平均化の考え方、結果報告に含めるべき事項、疫学データを用いたモデリングの原則などが記載されている。

暴露マージン(MOE)アプローチの導入

MOE は、POD とヒトでの暴露量との幅を数値化したもので、それらの比で求められる。化学物質への実際の暴露量によるリスクレベルを定量的に見ることができ、化学物質間のリスクレベルの比較(優先順位付け)や、それが懸念される程度であるのかどうかの判断ができるという利点がある。特に閾値を設定できない遺伝毒性発がん物質についてもリスクレベルを数値化できるという点で有用性が高く、JECFA(2006)が食品中の遺伝毒性発がん物質(アクリルアミド等)に関するリスク評価で初めて MOE アプローチを利用して以

降、食品中化学物質に関するリスク評価への MOE アプローチの導入が急速に進んだ。

以前の EHC 240 では MOE アプローチについて JECFA(2006)の評価例を説明する程度の簡単な記載であったが、改訂版では MOE アプローチについて独立したセクションを作成し、MOE は一般的に、1)閾値を設定できない DNA 反応性の遺伝毒性発がん物質の評価、2)HBGV を導出するのに十分なデータが得られない評価、3)乳児用調製乳に使用される添加物の評価、に用いられているとして、1)から 3)の各評価での利用について記載されている。

許容一日摂取量(ADI)の設定

以前の EHC 240 では、食品添加物、農薬、動物用医薬品について化学物質ごとに ADI の設定に関するガイダンスが記されていた。一方、改訂版では、「ADI 設定の概要」、「代謝物の考え方」、「毒性学的及び薬理学的 ADI」、「微生物学的 ADI」、「数値的 ADI が不要ない場合」、「暫定 ADI 及び暫定 MRL」、「短期試験を ADI の根拠にする場合」、「アレルギー性の考慮」というように、化学物質の種類に関係なく ADI 設定の原則と方法に関するガイダンスが記載されている。

改訂版で JMPR による評価に関係して新たに追加されたのが、これまで JECFA による食品中の残留動物用医薬品についてのみ検討されていた微生物学的 ADI を、JMPR による農薬残留物の評価でも検討する場合があるという記載である。これは JMPR(2017)において、農薬残留物の中には抗菌活性を有するものがあり、ヒトが摂取することにより腸内細菌叢が暴露され影響を受ける可能性がある」と指摘されたことが発端となっている。JECFA では、食品中の残留動物用医薬品について微生物学的 ADI の設定の要否を決定するための急性影響及び慢性影響の評価を常に行っており、そのための決定木を構築している。それを参考にして JMPR では、農薬残留物による腸内細菌叢への潜在的な影響の有無や微生物学的 ADI の設定の必要性を判断するために JECFA と同じ原則を適用することになった。

JECFA が構築した決定木アプローチでは、まずは、微生物学的な活性をもつ残留物がヒト結腸内に入るのか否かを探る。その結果、微生物学的な活性をもつ残留物が結腸内に入らないのであれば、微生物学的 ADI は必要なく、毒性学的又は薬理的 ADI が使用される。しかし、微生物学的な活性をもつ残留物が結腸内に

入るならば、公衆衛生学的な懸念上の 2 つのエンドポイント、定着障壁の崩壊 (disruption of the colonization barrier) と耐性菌のポピュレーション増加 (increase of the population(s) of resistant bacteria) をもとに微生物学的 ADI について評価することになる。

EHC240 改訂版の発表を受けて、今後の JMPR による農薬残留物の評価では、農薬の残留物の特性に応じて微生物学的 ADI も検討されることになるだろう。

1-3. Chapter 6: Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food(食品中の化学物質の食事暴露評価)

EHC 240 が 2009 年に発表されて以降、食事暴露評価に必要な食品中の化学物質の濃度データと食品摂取量データの取得や蓄積の方法、また暴露評価のアプローチが技術的に著しく進歩した。そのため改訂版では、食事暴露評価で使用される用語の定義や、利用可能なデータベース及びモデルとそれらを選択するときの考え方、取得したデータと評価結果の報告の仕方などの説明が追加されて、以前よりも食事暴露評価の原則と方法をより詳細に、かつ簡潔に理解できる構成になっており、今後の調和のとれた評価の実施につな

がるものになっている。

改訂版で追加された内容のうち JMPR による食事暴露評価に直結するポイントを以下に記す。

用語の定義

定義が記された用語は下記の通り。その中での特記事項が「consumer」の使い方であり、「general population」と「consumers」が混同されることがあるが、それらの用語にはそれぞれ特定の意味がある、との注意書きがされている。

- ▶ Dietary exposure assessment
- ▶ Dietary model
- ▶ Food definitions
- ▶ Data on concentrations of chemical in food
- ▶ Data on food consumption
- ▶ Model choices
- ▶ Limitations and uncertainties
- ▶ General population: 調査でサンプルされた全ての回答者、すなわち対象となる化学物質を含む食品の摂取者 (consumers) 及び非摂取者 (non-consumers) のこと。
- ▶ Consumers: 対象の化学物質を含んでいる、あるいは含むとされる食品を摂取しているサブ集団のことであり、従って化学物質に暴露されている可能性がある。「consumers only」や「eaters only」と呼ぶこともある。

▶ **High consumers**: 対象の化学物質を含む食品を多量に摂取しており、食事暴露量が暴露分布で上位に位置するとされるサブ集団のこと。この集団の多量摂取は、食品を多量に摂取している、対象の化学物質を高濃度に含む食品を摂取している、あるいは全てが対象の化学物質を含む多種多様な食品を平均量で摂取していることによる。評価では、文書中に設定した **high consumer** の定義を記し、食品摂取量又は食事暴露量データのパーセンタイル値(90th、95th、97.5th、99th)を示す必要がある。

▶ **Regular consumers**: 同じブランドや供給源に由来する同種の食品を定期的に摂取しているサブ集団のこと。もしその食品が対象の化学物質を常に高濃度に含むのであれば、その人は多量食事暴露量となる可能性がある。同じブランドの加工食品を定期的に摂取する **regular consumers** は「brand-loyal」consumers と呼ばれることもある。評価の目的やデータの利用可能性に応じて、consumers only における、食品摂取量あるいは暴露量の 50 パーセンタイル値(中央値)や平均値で表す場合もある。

新たな食品摂取量データベース

国際的な食品摂取量データベースが新たに構築されたことを受けて、

改訂版では、JMPR や JECFA による暴露評価で利用されるデータに関する記述も更新された。JMPR による暴露評価に利用できる食品摂取量データベースとして新たに追加されたものは次の通り。

①FAO/WHO Chronic Individual Food Consumption database - summary statistics (CIFOCOSs)

CIFOCOSs は、WHO が主催するデータベースで、2020年2月までに34カ国の調査(2日間以上のデータが取得できた調査のみ)で得られた個別食品摂取量をもとにした要約統計量が入力されており、各食品について性別、年齢別、パーセンタイル別の摂取量データを得られる。CIFOCOSs は、Codex 委員会が慢性食事暴露評価のために使用する食品分類システムに対応させたフォーマットで各国から摂取量データを集めて2012年に構築された。このデータベースでは、成人、子供、乳児、幼児、そして一般集団 (general population)に関する要約統計量を入手できる。

これに関連して食品分類コードに関する改善作業が行われている。各国の食事調査では、その国特有の食品分類システムが使用されていることから、JECFA や JMPR、EFSA などが実施する、複数国のデータをもと

にしたリスク評価を実施するためには統一された食品分類システム(コード化)が必要となる。そのため FAO と WHO、EFSA が協力して、EFSA が開発した FoodEx2 をもとにした食品分類コードの統一化に向けた取り組みが進んでおり、2018年のCIFOCOSs更新時には、Codex 委員会の食品分類システムと EFSA の FoodEx2 分類がマッピングされている。将来的には、各国の食事調査で使用される食品分類コードも調和していくことが求められるであろう。

② FAO/WHO Global Individual Food consumption data Tool (GIFT)

GIFT は、FAO が提供する無料のオンラインプラットフォームであり、FAO/WHO メンバーが調査・提出した各国の食品摂取量データが集積され、それぞれの定量的データを入手できる。このデータベースの要約統計量は FAO/WHO CIFOCOSs データベースに組み込まれている。

暴露評価アプローチ

① 急性暴露評価

JMPR による農薬残留物への急性又は短期暴露評価については、以前の EHC 240 の記載と同様に IESTI (International Estimate of Short-Term Intake)の利用について説明されてい

る。IESTIは1997年のFAO/WHO専門家会合(WHO/FSF/FOS/97.5)で報告され、1999年のJMPR会合において初めて使用された。

② 慢性暴露評価

JMPRによる農薬残留物の慢性暴露評価には、これまでと同様にSTMR(Supervised trials median residue)の残留濃度とWHOのGEMS/Foodクラスターダイエットをもとに算出されるIEDI(International Estimate of Daily Intake)を用いるとしている。GEMS/Foodクラスターダイエットは、20食品の摂取パターンの類似性をもとに世界の国をクラスターに分類して、クラスターごとの、FAO food balance sheetsをもとにした1人当たりの各食品の平均的な一日摂取量のデータを入手できる。

一方、JECFAによる残留動物用医薬品の暴露評価に関連して、以前のEHC 240では、モデルダイエット(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 300g、肝臓 100g、腎臓 50g、脂肪 50g(ここまでの家畜部位を合わせて 500g)、魚肉 300g、乳 1500g、卵 100g、蜂蜜 20g)を提示して、その食品摂取量と残留濃度の中央値からEDI(Estimated Daily Intake)を求めるアプローチが採用さ

れていた。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(Global Estimated Chronic Dietary Exposure)モデルを用いたアプローチがJECFAにより提案された。これは、ある一つの食品カテゴリーを多量に(97.5thパーセンタイル)摂取することを想定したhigh-consumerモデルである。

GECDEは、習慣的な多量摂取者を考慮して、ある一つの食品への多量暴露量(consumer-onlyの97.5thパーセンタイル摂取量×残留物濃度の中央値)と、それ以外の食品への平均暴露量(total populationの平均摂取量×残留物濃度の中央値)の加算を、体重(kg)で除すことで得られる。GECDEに用いられるのは各国の食品摂取量データであり、2日間以上の個人の食事記録に基づいている。

このようにGECDEはJECFAによる残留動物用医薬品の評価に用いられてきたアプローチだが、農薬残留物について、その中でも特に動物用医薬品としても両用される農薬の残留物の評価にも利用できるとして、JMPRによる慢性暴露評価において既存のIEDIに加えてGECDEも利用することを2019年に合意している。また、JMPRとJECFAがGECDEのアプローチを利用するにあたり、食

品摂取量データとして CIFOCSs が利用できるとして、そのデータの継続的な更新の必要性が指摘されている。

③ 生涯よりも短期の暴露による影響

これまでの暴露評価では、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」によるヒトの健康への影響を対象にしてきたが、EHC 240 改訂版では新たに「生涯よりも短期の (shorter-than-lifetime)」慢性食事暴露について記述された。

生涯よりも短期の慢性食事暴露評価については、農薬と動物用医薬品に両用される化合物への慢性食事暴露評価に用いる統一されたアプローチを検討した JMPR/JECFA 合同作業部会(2017 年 10 月)で議論された。合同作業部会では、懸念される毒性学的エンドポイントに応じて適切な暴露モデルが決定されるということ、さらに、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と結論された。ただし、生涯

よりも短期の慢性食事暴露評価の原則と方法については現在も議論中であることから、評価方法についての実践的な内容は EHC 240 改訂版に記されていない。

2. 検討作業中

2-1. 複数の化学物質への複合暴露の評価について

食品に含まれる化学物質に関するリスク評価において、複数の化学物質への複合暴露を検討しようとする規制機関が増えているが、その暴露評価をどのように行うべきかについては様々な検討がなされてきた。その代表的なプロジェクトが欧州の「EuroMix」(2015~2019 年)である。EuroMix は、調整役を務めたオランダ国立公衆衛生環境研究所(RIVM)をはじめ欧州諸国の公的機関や大学の 22 機関が参加して、食品中の化学物質について、「複合的な暴露の累積評価の対象となる化学物質のグループ化」、「それら化学物質に優先順位を付けるための基準の策定」、「in vitro バイオアッセイ及び in silico モデルで得られた結果をヒトに外挿する方法の検討」、「化学物質混合物の現実的評価を実行するための統一されたツールとモデルの開発」を目標にしたプロジェクトである。プロジェクトでは、成果として、関係者が

誰でも使えて複合暴露について統一された評価を行えるようにするウェブベースのツールボックス(モデル、データプラットフォームなど)やハンドブックを開発した。ただし、それらは欧州諸国やその他の先進国での利用を想定したもので、必ずしも途上国には対応していないものであった。そのため、RIVM の合意のもと、WHO が先導して EU 及び EU 外の専門家を含めた FAO/WHO 専門家会合(2019 年 4 月 16~18 日)を開催し、国際的なリスク評価機関である JECFA や JMPR が利用できる、EuroMix プロジェクトの成果をもとにした複数の化学物質への複合暴露のリスク評価に関するガイダンスを策定した。そのガイダンスに書かれた評価アプローチの主な内容は下記の通りであり、複合暴露の可能性や対象となる化学物質グループを検討する際に考慮すべき事項がまとめられた。ただし、DNA 反応性の変異原作用のない物質に対象を限定している。

今後の予定として、本アプローチの適用を JECFA と JMPR が 2~3 年ほどをかけて試行し見直した後に、最終的な合意が得られた場合には、EHC240 の改訂版に含められる。改訂版が完成すれば、これまで規制機関ごとに検討されてきた複数の化学

物質への複合暴露の評価の方針が国際的に統一されるだろう。

＜複数の化学物質への複合暴露のリスク評価に関するガイダンス＞

- ・ 個々の物質の推定食事暴露量が、関連する HBGV を超える場合、あるいは暴露マージン(MoE)が低く懸念がある場合には、その物質には標準的なリスク評価を実施し、リスク管理者(CCFA、CCCF、CCPR、CCRVDF)は、適切な検討が行えるよう、そのリスク評価の結果を参照すべきである。
- ・ その物質が、以前に複合暴露のリスク評価で検討された確立された化学物質グループに属している場合、そのグループの一部として評価すべきである。そのような化学物質グループは、構造(例えば、有機リン酸塩)、毒性学的影響、作用機序(MOA)に基づいている可能性がある。
- ・ その物質が、確立された評価グループに含まれていない場合、複数の化学物質への複合暴露のリスク評価に含める必要性があるのかを判断すべきである。
- ・ 物質が確立された評価グループに含まれていない場合の実用的なカットオフとして、化学物質への推定食事暴露量が全ての集団に対して HBGV の 10%以下である場合には、

その物質について複合暴露の評価をさらに考慮する必要はない。

- ・化学物質への推定食事暴露量が少なくとも1つの集団において関連するHBGVの10%を超える場合、複数の化学物質への複合暴露のリスク評価に含める必要性を検討すべきである。

- ・リスク評価グループの化学物質については、必要に応じて相対効力係数(relative potency factors: RPF)の導出を含め、ハザード同定とハザードキャラクタリゼーションの標準的な手順に従うべきである。

- ・食事暴露評価には、確率論的アプローチが推奨される。理想的には、各国の個々の食品摂取データと濃度データを使用する。急性及び慢性暴露には異なるアプローチが必要となるだろう。

- ・一般集団(consumer 及び non-consumer)での平均慢性食事暴露量については、各国の濃度と食品摂取量の平均値/中央値、又はWHOクラスターダイエットの食品摂取量の平均を想定して計算すべきである。

- ・複合暴露が懸念される可能性のある化学物質については、反対の根拠がない限り、用量の相加性を想定すべきである。複合リスクは、(調整された)ハザードインデックスや相対効力係数などの標準的なアプローチ

を使用して評価すべきである。

- ・総合リスクに最も寄与する化学物質、推定される総食事暴露量に最も寄与する化学物質、及び/又は、各化学物質の暴露に寄与する食品を含む、主要なリスク要因を特定すべきである。

- ・農薬残留物については、JMPRの専門家は根拠の重み付けによって、その物質と他の農薬との複合影響について毒性学的根拠があるのかを判断しなければならない。その際、必要に応じて、国又は地域レベルでの以前の評価を参照しながら、構造的類似性、MOA/有害性発現経路(AOP)の毒性プロファイル、共有の有害影響に基づき判断すべきである。化学物質間の相乗的相互作用の可能性は、ケースバイケースで検討すべきである。

- ・その物質が一つの化学物質グループに属していると結論付けられた場合には、(共存又は内部暴露による)同時暴露の可能性を評価する必要がある。同時暴露に関する情報源として農薬残留物について役立つものとして、適正農業規範、使用プロファイル、平均食事暴露量に関する既存データ、トキシコキネティクス(内部暴露について)、バイオモニタリングデータが含まれる。

- ・複合暴露のリスク評価において化

学物質のグループ化を検討する場合には、総合的な食事暴露量に寄与する可能性を踏まえ、二種類/複数使用の化合物(例:動物用医薬品と農薬としての使用)や、汚染物質(POP)として存在する廃止された難分解性農薬についても考慮する必要があるだろう。

2-2. 物質固有調整係数 (CSAF : Chemical-Specific Adjustment Factors)

物質固有調整係数(CSAF)は、2005年に WHO/IPCS が初めて導入した。HBGV(ADI、TDI等)の導出において実験動物のデータをヒトに外挿するのに適用される不確実係数(安全係数)として、これまで一般的には種差10、個人差10を積算したデフォルト値100が使われてきた。それに対しCSAFアプローチは、不確実係数の算出に、トキシコキネティクス(TK)又はトキシコダイナミクス(TD)に関する種差や個人差についての定量的データを組み込めるようにするものである。もし、個々の、あるいは集団についての、TK又はTDの種差や個人差に関連するデータを利用可能であれば、デフォルト値を再分割してCSAFで置き換えた上で全体の不確実係数を積算することが可能となる。

JMPR(2016)では、IPCS(2005)によるガイダンス発表以降の実施経験や科学的な進展をレビューした2015-2016年WHO Chemical Risk Assessment Networkプロジェクトの結果が公表されたことを受けて、農薬残留物のリスク評価へのCSAFの導入について議論し、使用される用語の明確化、報告フォーマットのテンプレート、ガイダンスの改訂などが予め必要であることが確認された。それらの課題に対処する作業が行われ、完了した後は、EHC 240の関連するセクションが更新されることになるであろう。

2-3. ヒストリカルコントロールデータ(Historical control data)の使用

ヒストリカルコントロールデータ(背景対照:HCD)は、多数の過去の試験で得られた対照群の所見をコンパイルしたものとして定義され、単純な比較対照として利用されてきた。例えば、動物実験(特に発がん試験)において、対照群における腫瘍等の発生率が標準よりも多かたり少なかったりすると、投与群との差が本来よりも小さく又は大きく見えてしまう場合がある。しかし、過去の試験の対照群のデータ範囲(HCD)と比較することにより、その差が本当に有意な差と言えるのか、それとも言

えないのかを判断できるようになる。HCD の利用及び解釈については、EHC 240 Chapter 4 及び WHO パネル向けの JMPR ガイダンス文書に記されている。しかし JMPR(2016)会合において、既存の記述よりもより詳細に又は明確にする必要があると指摘された。これを受け、EHC240 の改訂の可能性を検討するための JMPR/JECFA 合同電子作業部会が設置されるなど、HCD 利用の改善に向けた作業が続けられている。

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

なし

以上、2015 年から 2019 年に発行された JMPR 報告書に **General considerations** として報告された WHO パネルによる評価に関連した検討課題の中から、EHC 240 の改訂作業に関する課題を抽出し、改訂作業が完了した章節と検討作業中の課題についてまとめた。これらは、WHO パネルによる今後の毒性評価を理解する上で重要なポイントであるとともに、国際的な調和の観点から、わが国での食品中化学物質のリスク評価の原則と方法にも影響を及ぼすものである。

2.学会発表

食品分析実施試験所における品質保証への国際的な要求,第 43 回残留農薬分析研究会

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

令和2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
研究分担報告書

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

研究代表/分担者 渡邊敬浩

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

研究要旨

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MRL設定についても、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。本研究では、わが国におけるMRL設定の国際整合に資すると期待される以下の検討を実施した。

JMPR 評価書の翻訳と解説：本研究では、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。本年度研究においては、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(Oxamyl)に関するJMPR評価書の翻訳と解説を行った。検討を通じて、作物残留試験においてLODの値しか取得されなかった場合の各種推定値の算出方法に対するJMPRの考え方等を具体的に示すことができた。

新たなMRL設定ガイドラインの参考となる文書の翻訳：本研究班の分担研究課題「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」(山田友紀子博士担当)により、MRL設定に必要な評価における検討事項とデータへの要件を明確に示した、新たな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。本研究では、策定されたガイドラインが活用される際の参考とされることも期待し、関連するOECDガイドライン(テストガイドライン及びガイダンス文書)の特定と翻訳を目的に検討した。その結果、分析法と加工試験に関するガイドラインを特定し翻訳した。

A. 研究目的

A-1. JMPR 評価書の翻訳と解説

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可能性がある。農薬の投与は、目的を達成するために必要な最小の量と頻度を考慮し決め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において適正に設定された使用基準を遵守した農薬の使用によって、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。健康に影響を与え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、先進諸国も含め活用されている文書[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)]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。本年度研究では、MRL設定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、MRL設定に関する示唆に富むJMPRの評価書を特定した上で翻訳、解析並びに解説を検討した。

A-2. 厚生労働省が策定する新たなMRL設定ガイドラインの参考となるOECDガイドライン等の翻訳

国際整合した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。)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り、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、山田友紀子博士により実施されている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」は、MRL 設定に必要な評価における検討事項とデータへの要件を明確に示した「新たな MRL 設定ガイドライン」の厚生労働省による策定を支援している。本研究では、策定される新たな MRL 設定ガイドライン活用時の参考になることも期待し、関連する OECD

ガイドライン等の特定と翻訳を目的として検討した。

B. 研究方法

B-1. JMPR 評価書の翻訳と解説

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。この目的を達成するために、JMPRにより発行された報告書(Report)並びに評価書(Evaluation)やCCPR(Codex 残留農薬部会)における議論、及び国内における現在あるいは今後のMRL設定を要素とする優先度を総合的に勘案し、検討対象とする農薬を決定した。検討対象として選定したOxamyl(オキサミル)の評価書を正確に翻訳するとともに、適宜FAOマニュアル(あるいはCodex手続きマニュアルに記載されているリスクアナリシス原則)に記載されている原理・原則に関する留意点等を踏まえた解説を訳注として加えた。

B-2. 厚生労働省が策定する新たな MRL 設定ガイドラインの参考となる OECD ガイドライン等の翻訳

厚生労働省により策定される新たな

MRL設定ガイドライン活用時の参考とされることが期待されるOECDガイドライン等をまず選定した。次いで、選定したガイドライン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。

C.D. 結果及び考察

C.D-1. JMPRにより作成されたOxamyl(オキサミル)評価書の翻訳・解析・解説

C.D-1-1. 検討対象としたオキサミル評価書の選定

MRL設定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は、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が有用と考えた。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。本年度研究においては、国内における現在あるいは今後のMRL設定について考察し、優先度が高いと判断したことを主たる理由として、JMPRによるOxamyl(オキサミル)評価書を検討対象とした。

わが国におけるオキサミルの評価状況については、2013年に食品安全委員会が評価要請文書を受理したとの情報があるが、評価結果通知日に関する情報は無い。また、2021年4月時点において表1の通りMRL設定がされてい

るが、その根拠を見ると①設定の根拠を問わずポジティブリスト制度導入前から設定されていた基準及びポジティブリスト制度導入時に暫定基準が設定され、その後、見直された基準(記号Ag)、もしくは②ポジティブリスト制度導入時に設定された基準で見直しが行われていない暫定基準であった。これらの情報から、現在設定されているMRLも今後見直される可能性が高いものと考えた。表2には、2021年現在、Codex委員会において設定されているオキサミルのMRLs(CXLs)を示した。

C.D-1-2. JMPRにより作成されたオキサミル評価書の翻訳・解析・解説

JMPRにおいて、最初のオキサミルの評価は1980年に行われ、その後2002年に定期的再評価が行われた。さらに2017年にも、JMPRは物理的・化学的特性、動物代謝、植物代謝、輪作試験、環境動態、分析法、GAP情報、保存安定性そして、芽キャベツ、キウリ、ズッキーニ、メロン、トマト、ペッパー、ナス、にんじん、テンサイ、そしてジャガイモに関する加工と残留試験データに関する情報を受領し、定期的再評価を実施した。2017年に実施された定期的再評価の結果が最新の科学的知見に基づく現在のCXLsの設定根拠となる。そのため、本研究では2017年の評価書を翻訳した。その結果を、本報告書の別添1として示

す。本翻訳には、原文と併せた使用が意図されている。そのように使用することで、原文による表現に対する理解が深まることも期待される。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、記載事項の中から一部を選択し、理解の助けとなる情報や疑問点、解説を含む訳注として、同じく赤字で示した。訳注を以下に抜粋する。

－訳注－

メロン全体の残留濃度は、皮と果肉の残留濃度と各画分の重量により計算された。全体の濃度(mg/kg)=[果肉濃度(mg/kg)+{皮濃度(mg/kg)x(皮重量kg/果肉重量kg)}]/[1+(皮重量kg/果肉重量kg)]と表記されているが、このままであると理解しにくい。

*1 訳注) 皮と果肉の重量は提供されていない。皮の濃度を A、果肉の濃度を B、皮の重量を C、果肉の重量を D として式を立て整理するとわかりやすい。

$$\text{果実全体の濃度} = \frac{(AC+BD)/(C+D)}{(AC+BD)/D} \div \frac{(C+D)/D} = \frac{(B+AC/D)}{(1+C/D)}$$

*2 訳注) Codex 委員会における手続き等に関する規則集である Procedural Manual に、CCPR により適用されるリスクアナ

リシス原則「Risk Analysis Principles applied by the Codex committee on pesticide residues」が含まれている。この原則の 5.4 として CXLs の廃止が取り扱われており、定期的再評価(periodic review)に関連する廃止について、以下のように決められている。

「以下のシナリオに沿って、CXLs の廃止が提案される。a.25 年以上見直しがされていない農薬の CXLs を含め、どの加盟国/オブザーバーによっても、定期的再評価の手続きが支援されない結果として、CXLs の廃止が提案される」

CXLs are proposed for revocation in the following scenarios: a. As a result of the periodic review procedure including CXLs of pesticides that have not been reviewed for more than 25 years and are not supported by any member/observer;

*3 訳注) 作物残留試験により得られた残留物濃度が全て LOQ の値を下回っていた場合、STMR の値を LOQ の値として推定することが基本とされている。しかし、実質的にゼロとして推定する科学的根拠がある場合は除外されている。このケースでは、作物残留試験結果の全てが LOD の値(当然 LOQ の値 0.01 mg/kg に比べても小さな 0.007 mg/kg)を下回ったことに言及がある。(その他のデータも考慮されている可能性は否定できないが)これを科学的根拠として、STMR と HR の値がゼロとして推定されていると理解することができる。FAO マニュアル中で該当する記述は以下の通りである。

As a general rule, where all residues from relevant trials are <LOQ, the STMR value would be assumed to be at the LOQ, unless there is scientific evidence that residues are ‘essentially zero’. Such supporting evidence would include residues from related trials at shorter PHIs, exaggerated, but related application rate or greater number of applications, expectations from metabolism studies or data from related commodities.

*4 訳注) ペッパーサブグループから、ツノゴマ、オクラ及びローゼルが除かれている。これは、JMPR が過去のデータを活用し、これら農産品における各種農薬の残留の仕方が、ペッパーサブグループに含まれるその他の農産品における残留の仕方と異なることを示した結果である。詳細は 2018 JMPR Report に以下の通り説明されている。

「ペッパーサブグループ(012B)において、初期残留量の標準化された中央値を比較したところ、オクラの値は 7.4 mg/kg(n=108)であり、ペッパーチリの値(1.8 mg/kg, n=9)、ペッパーベルの値(0.74 mg/kg, n=40)、そしてペッパーノンベルの値(1.1 mg/kg, n=4)に比べて極めて高かった。同一の cGAP で投与された場合、ペッパーは、オクラにおける残留物を反映しそうにないことを、データが示唆している。作物グルーピングの原則と規準を使用することにより、この発見は、(なめらかな表面の)ペッパーと比較した場合のオクラの実の大きさ(角張って

いてわずかに毛が生えている)における違い、及びそれらの実の形状に応じた相対的な残留の可能性とによって説明される。

2018JMPR は、ペッパーサブグループに対する 2017 JMPR の結論を確認した。利用可能な情報は、オクラにおける残留は、ペッパーにおける残留とは異なることを示唆している。JMPR は、ペッパー、ローゼルそしてツノゴマにおける残留物の比較試験を認識していないが、作物の生長の仕方、農産品の大きさと形における違いから、ベル並びにノンベルペッパーにおける残留物は、その他の農産品、すなわちオクラ、ツノゴマ、ローゼルにおける残留物を代表していないかもしれないことを疑わせる。これらの作物における相対的な残留物に関するデータが存在しないため、ベル並びにノンベルペッパーのデータが利用可能な場合には、JMPR は以下に対して最大残留濃度(maximum residue level)を勧告することを決めた。VO 0051 ペッパーサブグループ(オクラ、ツノゴマ、ローゼンを除く) In the case of subgroup peppers (012B), median normalised initial residues for okra 7.4 mg/kg (n = 108) are much higher than for peppers chili 1.8 mg/kg (n = 9), peppers Bell 0.74 mg/kg (n = 40) and peppers nonBell 1.1 mg/kg (n = 4). The data suggest that peppers are unlikely to reflect the residues present in okra when treated according to the same cGAP. Using the principles and criteria for crop grouping, this finding is explained by differences in

size and shape of okra fruit (ridged and slight hairy surface) when compared to pepper (smooth-skinned surface) and their relative residue potentials due to fruit morphology.

The Meeting confirmed the conclusion of the 2017 JMPR for the subgroup of peppers – available information suggests residues in okra differ from those in peppers. While the JMPR is not aware of trials comparing residues in peppers, roselle and martynia, differences in crop growth habit, commodity size and shape lead the Meeting to suspect that residues in Bell and non-Bell peppers may not be representative of residues in the other commodities, i.e. okra, martynia and roselle. In the absence of data on relative residues in these crops, the Meeting decided when data are available for Bell and non-Bell peppers to recommend maximum residue level for:

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

C.D-2. 厚生労働省が策定する新たなMRL設定ガイドラインの参考となるOECDガイドライン等の翻訳

本研究班の分担研究課題「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」により、MRL設定に必要な評価における検討事項とデータへの要件を明確に示した新たなMRL設定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。この新た

なMRL設定ガイドラインの策定には、これまでに開発されたMRL設定ガイド並びにその基礎となるFAOマニュアルも考慮されているため、今後厚生労働省によるMRL設定のための新たなガイドラインとして一元的に活用されることが期待される。それに伴い、MRL設定ガイドの更新検討は中止する。上記の新たなMRL設定ガイドラインもまた、JMPR等により行われるMRL設定に関する新たな取組の動向を時機を逃さず把握し、更新されながら使い継がれていくべきである。新たなMRL設定ガイドライン、並びにその策定時の検討課題等については、山田友紀子博士により実施された分担研究課題の報告書を参照していただきたい。

本研究では、策定される予定の新たなMRL設定ガイドライン等と併せて読まれ、厚生労働省によるMRL設定の参考とされることも期待し、関連する以下のOECDガイドライン等(テストガイドライン及びガイダンス文書)を特定し翻訳した。

- 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」

TG 506を除く上記3つのOECDガイドラインの翻訳版を別添2～4に示す。(TG 506は、昨年度本分担課題研究報告書により報告済みである。)

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

食品分析実施試験所における品質保証への国際的な要求，第43回残留農薬分析研究会

謝辞

本研究の実施に当たり、ご指導と多くの貴重なご助言をいただいた山田友紀子博士にこの場をかりて心から厚くお礼申し上げます。

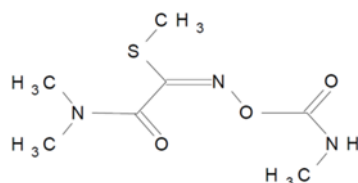
Oxamyl (126)_ (オキサミル)

説明

オキサミルは、アセチルコリンエステラーゼの活性を阻害することで作用するカーバメート系殺虫剤の1つである。1980年のJMPR (T, R)により最初の評価が行われ、2002年のJMPR (T, R)により定期的再評価が行われた。CCPR 第48回会合(2016年)において、2017年JMPRによる評価のための定期的再評価プログラムの下で優先リストに含まれた。2017年JMPRは、物理的・化学的特性、動物代謝、植物代謝、輪作試験、環境動態、分析法、GAP情報、保存安定性そして、芽キャベツ、キウリ、ズッキーニ、メロン、トマト、ペッパー、ナス、にんじん、テンサイ、そしてジャガイモに関する加工と残留試験データに関する情報を受領した。

同一性

一般名	Oxamyl (オキサミル)
化学名	
IUPAC:	<i>N,N</i> -dimethyl-2-methylcarbamoyloxyimino-2-(methylthio) acetamide
CAS:	Methyl 2-(dimethylamino)- <i>N</i> -[[[(methylamino)carbonyl]oxy]-2-oxoethanimidothioate
CAS No.	23135-22-0
CIPAC No.	342
類義語	DPX-D1410
構造式	



分子式	C ₇ H ₁₃ N ₃ O ₃ S
分子量	219.3

物理的また化学的な特性

純粋な有効成分

技術的なマテリアル

剤型

オキサミルは、50 g/kg と 100 g/kg の濃度で含まれる粒剤 (GR)として登録されている。また、100 g/L の濃度で含まれている液剤 (SL)として登録されている。

代謝並びに環境動態

植物と家畜におけるオキサミルの代謝が調査されている。植物、家畜そして環境におけるオキサミルの動態並びに挙動は、図 1 に示された ^{14}C ラベルされた被験物質を使用して調査された。

図 1 [1- ^{14}C]-オキサミルの植物代謝、家畜代謝試験及び環境動態試験に使用された[^{14}C]ラベルされた被験物質

オキサミルの代謝試験から得られた主要な分解化合物の化学構造を以下に示す。

植物代謝

[1- ^{14}C]-オキサミルを使用し、ジャガイモとトマトを対象にして、植物代謝試験が行われた。代謝物は多重クロマトグラフィーのシステムとオーセンティックな標準品を使用して同定された。

ジャガイモ

ジャガイモ生鮮農産品(塊茎)における終点 ^{14}C 残留物の特性を決定するために、ジャガイモ(*Solanum tuberosum* L.)におけるオキサミルの代謝動態が調査された(Brown et al., 2001: DuPont-4520)。

グリーンハウスの中で、種芋(品種 Red Pontiac; 1 ポットあたり 3 片)がサンディロー

ムを含むプラスチック製ポットに植え付けられた。ポットは、10% w/v の オキサミルを含む乳剤をシミュレートするために、不活性な剤型成分で製剤にされた ^{14}C -オキサミルの土壌単回処理により、8 kg ai/ha ですぐに処理された。ジャガイモは成熟するまでグリーンハウスで保持、生育された。成熟した段階で(127 日の PHI)、フォリージと塊茎が採集された。成熟したフォリージは、土壌表面のすぐ上で切断され、塊茎は掘り起こされた。処理された塊茎の代表的な部位は、水洗され、水分が拭き取られ、皮がむかれた。

ジャガイモの皮と皮をむかれたジャガイモは、別々に均質化され、総放射化活性残留物(TRR)が燃焼法と LSC 分析によって定量された。コントロールのジャガイモ (皮と皮をむいた塊茎)、処理したフォリージとコントロールのフォリージについても、燃焼法により TRR が定量された。 ^{14}C -オキサミルを投与した植物体から得た、皮と皮をむいたジャガイモにおける TRR (燃焼分析)は、それぞれ 1.02 及び 0.78 mg eq/kg であった。皮をむかない無傷のジャガイモにおける TRR は 0.81 mg eq/kg と計算され、 ^{14}C -残留物の大半(81.1%)は、皮をむいたジャガイモに含まれていた。投与されたフォリージの TRR は、1.25 mg eq/kg であった。

処理された皮と皮をむいたジャガイモから抽出され(メタノール、50%メタノール・水)、HPLC と TLC で分析された。抽出された皮 (1.11 mg eq/kg)及び皮をむかれたジャガイモ(0.86 mg eq/kg)における TRR は、各サンプルにおいて抽出された放射活性と抽出されなかった放射活性とを足し合わせて計算された。放射活性の大半(~91%)は、皮(1.01 mg eq/kg)と皮をむいたジャガイモ(0.79 mg eq/kg)から抽出された。皮(68.1% TRR, 0.76 mg eq/kg)と皮をむいたジャガイモ(70.8%TRR, 0.61 mg eq/kg)における主要な抽出可能な残留物は、 ^{14}C -IN-D2708 であった。オキサミルあるいは IN-A2213 (oxamylocime)は検出されなかった。その他に抽出された化合物の濃度は、0.02-0.07 mg eq/kg の範囲だった。これらの極性かつ未知の代謝物の濃度は、ジャガイモ全体(皮と皮をむいた塊茎)として <0.04 mg eq/kg となり、そのため、代謝物を同定する規準を満たさなかった。

皮及び皮をむいたジャガイモから抽出されなかった残留物は、引き続き酵素(セルラーゼ、pH 5、37°C、96 時間)、アルカリ(0.1 N NaOH、60°C、6 時間)及び酸(1 N HCL、60°C、6 時間)処理された。これらの処理により得られた水溶性抽出物はそれぞれ<2% TRR (≤ 0.02 mg eq/kg)であり、それ以上の分析はされなかった。激しい抽出を行った後にマトリクスに結合した残留物は、皮と皮をむいたジャガイモのそれぞれで、5.6%TRR(0.06 mg eq/kg)と 6.0% TRR(0.05 mg eq/kg)となった。

処理されたフォリージの抽出(メタノール、50%メタノール・水)も行われた。残留物の大半(78.3%TRR, 1.18 mg eq/kg)は抽出可能であった。主要でないフォリージ残留物には、IN-A2213(oxamyl-oxime、5.9% TRR、0.09 mg eq/kg)、オキサミル (1.1 % TRR、0.02 mg eq/kg)、そして IN-D2708 (1.9% TRR、0.03 mg eq/kg)が含まれていた。主要なフォリージ代謝物(45.7% TRR、0.69 mg eq/kg)は水溶性の成分であり、酵素(β -グルコシダーゼ)と酸加水分解(0.1 M HCl、90°C、6 時間)に耐性があった。この成分は、IN-A2213 よりも

前に溶出され、ジャガイモの生鮮農産品(塊茎)画分には含まれていなかった。その他の葉に含まれていた代謝物の濃度は、0.02–0.03 mg eq/kg の範囲だった。ジャガイモフォリージにおける ¹⁴C オキサミル由来の残留物の特性をより十分に明らかにするため並びに、ジャガイモ植物体から単離された IN-QKT34(INA2213 グルコシド)の同一性をより実証するために、補足試験が行われた(Brown et al., 2002 & 2008: DuPont-4520, Supplement No. 1 & 2)。

HPLC と TLC を引き続き行うことによって単離された葉での主要な代謝物(75.7% TRR, 0.69 mg eq/kg)は、通常の配糖体開裂条件(β -グルコシダーゼと α -グルコシダーゼによる酵素処理)と酸加水分解(0.1 N HCl))とに抵抗性を示した。単離された代謝物から得られた HPLC-MS (APCI、ポジティブモード)と高分解能プロトン NMR のデータは、IN-A2213 配糖体の提案構造と一致した(補足 No. 1)。¹⁴C-オキサミルを投与したジャガイモフォリージから単離された IN-A2213 の化学構造は、合成した参照標準 IN-QKT34 (補足 No.2)に一致することが、HPLC-MS/MS と NMR 分光法により確認された。単離物と IN-QKT34 は、加水分解条件下での化学的挙動も一致した。IN-QKT34 と植物から単離された配糖体のいずれもが、加水分解酵素(α -グルコシダーゼ及び β -グルコシダーゼ)と酸(1N HCl, 60°C)を用いた 18 時間の分解後に、顕著には分解されなかった。

表 1 ジャガイモにおける放射性残留物の特性

NC: 未実施

^a 非可溶性残留物が酵素(セルラーゼ)、アルカリ(0.1 N NaOH)、そして酸(1 N HCl)により処理された；これらの画分のそれぞれは、<2% TRR 及び< 0.02 mg/kg 以下の濃度であり、それ以上分析されなかった。

グリーンハウスで育てたジャガイモに含まれる主要な代謝物は、土壌分解物であり植物代謝物である IN-D2708 であった。皮あるいは皮をむいたジャガイモから、オキサミルあるいは IN-A2213(oxamyl ocime)は検出されなかった。しかし、フォリージからはわずかに検出された。IN-A2213 は、IN-D2708 の前駆体である。IN-N0079 は、ジャガイモ塊茎とフォリージのいずれからも検出されなかった。¹⁴C-オキサミルを投与したジャガイモフォリージから単離された主要な代謝物の化学構造は、HPLC-MS/MS と NMR 分光法により、IN-QKT34 の標準に一致することが確認された。

トマト

100 g/L の剤型をシミュレートするために不活性な剤型成分で製剤にされた [1-¹⁴C]-オキサミルを用いて、トマトにおけるオキサミルの代謝が調査された(Chapleo et al., 2014: Dupont-32188)。

この試験では、(a)多数回葉面投与並びに(b)多数回土壌投与の 2 つの投与方針によって、¹⁴C-オキサミルの代謝が調査された。トマトの植物体(品種 Red Alert)を移植した直後に最初の投与は行われ、両方の投与方針ともに 2.0 kg ai/ha の目標投与率になるように投与された。引き続き行われた 3 回の葉面散布並びに土壌散布は、21 日の PHI を達成するために、14 日間の間隔で実施された。各投与の目標投与率は 1.0 kg ai/ha であった。各投与方法について独立した植物体のグループに対して投与が行われた。

未成熟果実とフォリーのサンプルが 14DAT3 (3 回目を投与した 14 日後 ; 4 回目の投与の直前 ; BBCH 74)の時点で採取された。追熟した果実とフォリーが、7DAT4(BBCH81)、14DAT4(土壌投与のみ; BBCH81)そして 21DAT4(最終収穫、BBCH89)に採取された。オキサミルの消失に関する情報を提供し、トマト植物体における代謝経路を導出するために、選択されたトマト果実とフォリーのサンプルが分析された。

葉面投与処理を受けた植物体 (果実とフォリー)サンプルの表面が水で洗われた。水洗されたサンプルと土壌投与処理を受けたサンプルが、それぞれドライアイス中で粉末にされた。粉砕されたサンプルの一部がメタノール、メタノール/水(1/1, v/v)、水により抽出された。抽出物は遠心分離により PES から分離され、合一され、窒素を吹き付けて乾燥した後分析の前に水に再溶解された。21DAT4 の果実とフォリーサンプルから得られた PES からの激しい抽出は、水抽出(一晚)、 α -アミラーゼ(pH7、50°C、2x72 時間)、アミログルコシダーゼとセルラーゼの混合物(pH5、50°C、2x48 時間)、NaOH(0.1 N、60°C、2x6 時間)及び HCL(1N、60°C、2x6 時間)の連続抽出を含んでいた。LSC により、各抽出物中の放射性活性が定量された。PES 中に最後まで抽出されずに残った放射性活性は、燃焼分析により定量された。

TRR は抽出可能な(可能な場合には表面洗浄を含む)全ての残留物と抽出できない残留物との合計として定量され、親化合物であるオキサミル等量として mg/kg で表記された。顕著な放射性活性(≥ 0.01 mg/kg)を含む抽出物は HPLC により分析され、オーセンティックな参照標準を参照し対比させたクロマトグラフィーのシステム(HPLC と TLC)を使って ¹⁴C 残留物を同定した。

表 2 ¹⁴C オキサミルを葉面投与したトマト果実に含まれる放射性残留物の概要

NC: 未実施

表 3 ¹⁴C オキサミルを葉面投与したトマトフォリーにおける放射性残留物の概要

NC: 未実施

表 4 ¹⁴C オキサミルを土壌投与したトマト果実における放射性残留物の概要

NC: 未実施

表 5 ¹⁴C オキサミルを土壌投与したトマトフォリージにおける放射性残留物の概要

NC: 未実施

[1-¹⁴C]-オキサミルを 2 kg ai/ha の投与率で 1 回、1 kg ai/ha の投与率で 3 回投与した後の TRR は、果実において 0.716–1.43 mg eq/kg であり、フォリージにおいて 4.78–39.9 mg eq/kg であった。土壌に同じ投与を行った後の、トマト果実における TRR は 0.332–0.805 mg eq/kg であり、フォリージにおける TRR は 5.45–11.4 mg eq/kg であった。

4 回葉面投与した後の 7 日目(7DAT4)において、31.2%TRR(0.223 mg/kg)であった果実中のオキサミル濃度は急速に減少し、最終収穫時(21DAT4)には 2.9%TRR(0.027 mg/kg)になった。両方の農薬投与方法により得られた果実とフォリージから、IN-A2213、IN-L2953、IN-QKT34、IN-N0079、IN-F3905、IN-D2708、IN-KP532 そして IN-KV998/IN-T2920 を含む多数の既知の植物代謝物が検出された。IN-KP532 と IN-D2708 よりも極性が高い、いくつかの(少なくとも 3 つの)成分が、各投与方法の各サンプル採取時期において果実とフォリージから検出された。

果実に含まれる水に溶解する極性の高い未同定の代謝物の特徴をさらに明らかにするために、クロマトグラフィー、コンジュゲートの分解、加水分解、誘導体化、質量分光法の技術が使用されたが、結果は決定的なものではなかった。未成熟果実サンプル(14DAT3 葉面散布)から得られた極性成分の TLC 分析は、植物の天然成分にわずかなレベルの放射活性が取り込まれている可能性を示唆する ¹⁴C-グルコースが低レベルで存在していることを示していた。

トマト果実とフォリージにおけるオキサミルの代謝経路には、殺虫活性のない oxamyloximes (IN-A2213 と IN-F3905)を生じるメチルカルバモイル基の加水分解が含まれる。IN-A2213 はグルコースと配糖体を形成し、IN-QKT74 を生じる。IN-A2213 は脱メチル化し IN-L2953 を生じる。IN-A2213 (あるいはオキサミル)は、さらに(IN-T2921 を介して)IN-D2708 に代謝される、IN-N0079 にも代謝される。IN-L2953 から IN-KP532 への(IN-KV998 を介した)同様の変換も観察された。放射性ラベルされたあるいは多糖類コンジュゲートに取り込まれる(一部となる)可能性のある高極性成分もまた観察された。

植物代謝の概要

根菜類並びに果実野菜の作物群をカバーするのに適した、ジャガイモ並びにトマトにおける、¹⁴C ラベルされたオキサミルの代謝が検討された。植物体において、オキサミルはまずメチルカルバモイル基の加水分解により代謝される。利用可能な植物代謝試験について、以下の代謝経路が提案された。

図 2 植物におけるオキサミルの代謝経路 (ジャガイモ及びトマト)

家畜代謝

JMPR は、搾乳山羊と産卵鶏におけるオキサミルの代謝試験結果を受領した。

搾乳山羊

¹⁴C-オキサミルの代謝、排出、そして分布のプロファイルが、搾乳山羊を用いて調査された(Li, 1994: AMR 2578-92)。53.9 mg の[1-¹⁴C]-オキサミルを含むカプセルが、5 日間連続して、妊娠していない搾乳山羊(体重 37 kg)に対して毎日経口投与された。投与量は、実際の平均飼料消費量 1.9 kg に基づき給餌中で一日平均 31 ppm に相当し、計算された最高摂取量の約三倍であった。尿、糞、ケージの洗浄液そして乳は毎日、組織は最終投与の約 21 時間後に採取された。羊から発散された揮発性のガスは、その放射活性を毎日モニターされた。乳、尿、糞、組織そして発散されたガス中の総 ¹⁴C 残留物が定量された。診察、体重測定、餌の消費量、及び乳の生産の点から、被験物質による明らかな毒性作用はなかった。

乳サンプル(午前/午後のサンプルを合一した、0-24 時間、48-72 時間、96-120 時間)から、クロロホルムとメタノール/水(2/1、v/v)で連続抽出された。乳における総放射活性の約 2-3%がクロロホルム画分に観察され、67-73%がメタノール/水画分であり、乳における総放射活性の約 25-30%がペレットに残った(抽出されなかった)。抽出されなかった乳ペレット中の放射活性の大部分(≥90%)がプロテアーゼ処理により上精に放出された。オキサミルと IN-A2213 はどの画分からも検出されなかった(LOD≤0.06 mg eq/kg)。放射活性のあるチオシアネートは、メタノール/水画分と乳ペレットをプロテアーゼにより分解した後の上精に観察された主要成分であった。その他に、少なくとも 9 つの放射性活性のある成分がメタノール/水の極性画分に検出され、それらのそれぞれが乳中の TRR の 10%未満だった。(溶媒抽出とプロテアーゼ切断後の)放射活性のあるチオシアネートの総濃度は、乳中でのオキサミル等量として 0-24 時間の乳で 0.52 mg/L、48-72 時間の乳で 0.92 mg/L、96-120 時間の乳で 2.0 mg/L であった。

肝臓、腎臓、筋肉組織そして、脂肪から、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール/水(2/1、v/v)で連続抽出された。全ての組織について、ヘキサン抽出された放射性活性は無視できる程度($\leq 0.2\%$ TRR、 ≤ 0.01 mg eq/kg)であった。2%未満の放射活性が、ジクロロメタンと酢酸エチル画分に分画された。抽出された放射活性の大部分(30–67%)は、メタノール/水画分にあった。有機溶媒可溶性画分あるいは水溶性画分のいずれからもオキサミルは検出されなかった($LOD \leq 0.01$ mg eq/kg)。全ての組織からの抽出物について、クロマトグラフィーのプロファイルは類似していた。全ての組織のメタノール/水画分から、放射活性のあるチオシアネートが検出された。オキサミル等量として計算されたチオシアネートの濃度は、肝臓で 0.24 mg/kg、腎臓で 0.43 mg/kg、筋肉組織で 0.14 mg/kg、脂肪で 0.19 mg/kg であった。

溶媒により抽出されなかった組織中の放射活性の大部分は、プロテアーゼ分解により得られた上精に放出された。HPLCにより上精を分析した結果、主要な放射活性成分はオキサミルやそれと密接に関連した代謝物よりも極性が高かった。クロマトグラフィーによる特性解析の結果、異なる組織のサンプルであっても、放射活性成分は類似していることが示された。

分析された組織、尿あるいは乳画分の全てにおいて、オキサミルの残留は測定されなかった。オキサミルは、チオシアネート、二酸化炭素、そして尿中に発見されたオキサミド誘導体のような低分子化合物に幅広く分解された。

表 6 [1- 14 C]-オキサミルを経口投与された搾乳山羊における放射活性の回収

表 7 搾乳山羊の乳における放射活性の分布

a:オキサミル等量

表 8 搾乳羊の乳におけるメタノール/水抽出物における 14 C 残留物の組成

a:オキサミル等量

表 9 搾乳山羊の乳における抽出されなかったペレットにおける 14 C 残留物の組成

a: オキサミル等量

b: 乳ペレットをプロテアーゼ分解して得られた上精に含まれていた放射活性

表 10 搾乳羊の組織における放射活性の分布

a: オキサミル等量

表 11 搾乳羊の肝臓におけるメタノール/水抽出物における ^{14}C 残留物の組成

a 主要でないいくつかの代謝物フラクションを合一した総量であり、各フラクションは 0.9%あるいは 0.07 mg/kg オキサミル等量を超えない

表 12 搾乳山羊の肝臓における抽出されないペレットにおける ^{14}C 残留物の組成

a: 抽出されない画分 1 は、メタノール/水抽出後に残った固形物。抽出されない画分 2 は、濃縮したメタノール/水画分のアセトン沈殿により生じたもの。

b: 抽出されない画分 2 の塩基性加水分解により oxalic acid が放出された

表 13 搾乳羊の腎臓におけるメタノール/水抽出物における ^{14}C 残留物の組成

a 濃縮したメタノール/水画分のアセトン沈殿により上精を得た

表 14 搾乳山羊の腎臓における抽出されないペレットにおける ^{14}C 残留物の組成

a 非抽出物は、メタノール/水抽出後に残った固形物

b 上精は、抽出されないペレットのプロテアーゼ分解により放出された放射活性を含む

表 15 搾乳山羊の筋肉組織におけるメタノール/水抽出物における ^{14}C 残留物の組成

a: 上精は濃縮したメタノール/水画分のアセトン沈殿により得られた

表 16 搾乳山羊の筋肉組織における抽出されないペレットにおける ¹⁴C 残留物の組成

- a 非抽出物は、メタノール/水抽出後に残った固形物
 b 上精は、抽出されないペレットから放出された放射活性を含み、その後、酸並びに塩基性加水分解された。

表 17 搾乳山羊の脂肪におけるメタノール/水抽出物における ¹⁴C 残留物の組成

- a 上精は、濃縮したメタノール/水画分をアセトン沈殿して得られた

表 18 搾乳山羊の脂肪における抽出されないペレットにおける ¹⁴C 残留物の組成

- a 非抽出物は、溶媒抽出後に残った固形物
 b 上精は、抽出されなかったペレットをプロテアーゼ分解して放出された放射活性を含む

オキサミル、oxamyl sulfone、oxamyl sulfoxide、oxime、oxime sulfoxide、oxime sulfone、Nmethyl oxime、N-dimethylcyanoformamide の参照標準に対して、組織と乳をスクリーニングするために、クロマトグラフィーの方法が開発された。乳及び組織サンプルの有機溶媒溶解画分からは、上記の化合物の全てが検出されなかった(LOD ≤ 0.007 mg eq/kg)。主要な放射活性のある成分は、オキサミルあるいはそれと密接に関連した代謝物よりも極性が高かった。

抽出された放射活性の大部分は、メタノール/水画分から見つかった。筋肉組織、腎臓、そして脂肪のメタノール/水抽出物には、上記の参照標準のいずれも見つからなかった(LOD ≤ 0.004 mg eq/kg)。肝臓のメタノール/水抽出物からは、オキサミル並びに oxamyl sulfone が検出されなかった(LOD ≤ 0.01 mg eq/kg)。この抽出物において、その他の標準品の保持時間でブロードなピークが溶出され、いずれの個別成分の量は 0.06 mg eq/kg 未満であろう。乳のメタノール/水抽出物において、oxime sulfoxide の保持時間でブロードなピークが観察されたが、完全に同定することはできなかった。

チオシアネートは、乳で見つかった主要な代謝物であり、全ての組織抽出物においても検出されている。チオシアネートは、乳において、メタノール/水抽出物だけでなく、プロテアーゼ分解された乳溶液においても主要な産物であった。乳のメタノール/水抽出物においてラクトースは見つからなかったが、抽出されない乳ペレットをプロテアー

ぜ分解して得られる上精において、わずかな量が存在したかもしれない。

投与量の約 6.7%(14.9 mg eq/kg)が肝臓、腎臓、筋肉組織そして脂肪において見つかり、この放射活性の約 30–70%が抽出された。抽出された放射活性の大部分がメタノール/水画分に見つかり、チオシアネートは全ての組織サンプルのメタノール/水画分から見つかった。肝臓において、抽出された放射活性の約半分が濃縮後、アセトンによって沈殿し、プロテアーゼによる処理後に沈殿した放射活性が放出された。引き続き行われた上精の酸加水分解によりオキサミルの加水分解と異なる産物が得られたことは、これらの代謝物が異なる化学的特性を持っていることを示している。同一の上精に対してさらに行われた塩基性加水分解により、最終産物は、同一条件下でのオキサミルの加水分解により生じるものとも異なる oxalic acid であることがわかった。

放射活性の約 30–70%がメタノール/水によって組織から抽出されなかった。この放射活性の大部分は、プロテアーゼ分解によって放出された。クロマトグラフィー分析により、全ての組織残留物において主要な放射活性のある成分は同一であることが明らかになった。しかし、同一条件下でのオキサミルの加水分解によって、産物はオキサミルに密接には関連していないことが示された。肝臓にけるアミノ酸の誘導体化は、 ^{14}C がアミノ酸に取り込まれたことの証拠を与えなかった。

ルーメン液

[^{14}C]-オキサミル、[^{14}C]-IN-N0079、そして[^{14}C]-IN-A2213 グルコシドを用いたルーメン液の実験がインビトロで行われた(Belasco et al., 1980: AMR-09-80)。ルーメン瘻孔されたホルスタインから採取されたルーメン液(9つのフラスコ、フラスコあたり 50 mL)が、養分と ^{14}C -オキサミル、 ^{14}C -IN-N0079 そして、 ^{14}C -IN-A2213 グルコシドの水溶液とともに、 $38\pm 0.1^\circ\text{C}$ でインキュベートされた。ルーメン液と 10 mL の 0.1% ^{14}C -オキサミル水溶液を含むフラスコ 3つがインキュベートされた。3つのフラスコが 0.15%の ^{14}C -IN-N0079 水溶液を含み、1つのフラスコが ^{14}C -IN-A2213 のグルコース配糖体を含む。各フラスコは、嫌気条件を保つために窒素パージされ(10-20 mL/min)、揮発成分($^{14}\text{CO}_2$ 及び放射活性のある有機化合物)は 1 N NaOH に捕集された。

^{14}C -オキサミルと ^{14}C -IN-N0079 のそれぞれを処理したフラスコが 1つずつ、1、6、24 時間目に抜き取られた。 ^{14}C -IN-A2213 グルコシドを処理した 1つのフラスコは、24 時間インキュベーションされた。全てのフラスコの内容物は、分析するまでの間、さらなる代謝を予防するために、 -20°C で凍結保存された。

^{14}C -オキサミルと ^{14}C -IN-N0079 を処理した各フラスコから分取した等量(25 mL)はそれぞれ遠心分離され、残留物は 10 mL の水で 2 回洗浄された。各サンプルの上精と洗浄液は合一され、酢酸エチルで抽出された。抽出物は濃縮後 LSC と TLC(シリカプレート; 酢酸エチル)で分析された。水溶性画分(酢酸エチル抽出後の)は、濃縮され LSC と TLC(セルロースプレート; メタノール/酢酸、4/1, v/v)により分析された。TLC プレートから放

射活性のあるバンドが掻き取られ、それぞれの展開溶媒によって溶出され、LSC、GC-MSそしてGCに供された。主に微生物の細胞と固形の栄養分とで構成された洗浄された残留物は、燃焼法とLSCにより分析された。NaOH捕集溶液は、LSCにより分析し、そしてBaCl₂溶液で処理し、フィルターろ過して再度LSCで分析した。

放射性ラベルされたIN-A2213グルコシドを処理したフラスコから得られたインキュベーション溶液の全てを遠心分離し、残留物は水洗された。抽出された固形物は、燃焼法とLSC分析に供された。上精と洗浄液は合一され、凍結乾燥され、その結果得られた乾燥残留物は酢酸エチル、メタノール、そして水で洗浄された。酢酸エチル洗浄液は濃縮され、TLC(シリカゲルプレート/酢酸エチル)で分析された。メタノール洗浄液はゲルフィルタークロマトグラフィー(Sephadex LH-20/メタノール)で精製した後、事前にオキサミル代謝物の同定を目的に開発した条件を用いて、主要なピークがクロマトグラフ(Porasil A/THF、Permaphase AAX、 and Aminex A-6 [Ca⁺²])された。凍結乾燥の昇華物は酢酸エチルで抽出され、それに用いられた酢酸エチルはLSCとHPLC(Porasil Aカラム/酢酸エチル)により分析された。

表 19 ¹⁴C-オキサミル、¹⁴C-IN-N0079 そして ¹⁴C IN-A2213 グルコシドで処理したルーメン液からの放射活性の回収

表 20 ¹⁴C-オキサミルとインキュベーションしたルーメン溶液中での放射活性の分布と同定

ND: 検出せず

全ての処理において、上精溶液の総放射活性は、インキュベーションの時間とともに減少した。このことは、放射性ラベルされた揮発性化合物による損失並びに/あるいは代謝された¹⁴Cの微生物細胞成分への取り込みを示唆していた。

1時間インキュベーションした後のオキサミルの主要代謝物は、IN-A2213とIN-N0079であり、それぞれTRRの14.0%と26.6%に相当した。残りのオキサミルは、TRRの58.8%に相当した。6時間後には、残りのオキサミル量はTRRの1.2%まで減少し、一方IN-A2213とIN-N0079はそれぞれ、TRRの42.5%と51.8%に相当した。実験期間の最後(24時間後)には、残りのオキサミルの量は、TRRの約1%となり、一方IN-A2213とIN-N0079はTRRの66.9%と12.8%にそれぞれ相当した。この時点で、IN-D2708とIN-T2921の濃度は、それぞれTRRの4.6%と10.4%に相当した。主要でない代謝物、IN-D1409、IN-

L2953、そして IN-KP532 の全ての濃度が 24 時間のインキュベーション期間に増加したが、それぞれの量は TRR の 1-2%に過ぎなかった。

複雑なルーメン系におけるその代謝物を単離する能力が限定されているこの実験において、IN-N0079 の低い特異的な放射活性は、基質として使用された。それにも関わらず、TLC とラジオアッセイのデータは、IN-T2921、IN-D2708、IN-KP532 への IN-N0079 の生物分解を示した。

¹⁴C-IN-A2213 グルコシドをルーメン液によりインキュベーションすると、放射活性の約 70%が IN-N0079 に変換され、もともとのグリコシドのまま残るのは 1%未満であった。残りの放射活性は、非イオン性あるいは極めて弱い酸性であり、いくつかの成分に分離されたが、それらのうちの 1 つもさらなる同定を必要とする十分な量ではなかった。

産卵鶏

産卵鶏における[1-¹⁴C]-オキサミルの代謝が調査された(Behmke et al., 1994: AMR 2546-92)。白色レグホンの産卵鶏に対し、約 3.6 mg の[1-¹⁴C]-オキサミルが連続する 3 日間、経口投与された。グループ 1 には餌として約 36.3 ppm の濃度で、グループ 2 には 42.5 ppm の濃度で投与された(給餌量が異なる)。当初、5 羽の産卵鶏で構成された 1 つのグループ(グループ 1)に投与された。しかし、グループ 1 の産卵鶏のうち 2 羽に脳出血の所見が認められたことから、10 羽の第二グループ(グループ 2)に投与された。グループ 2 に対する投与濃度は、トリの餌に予想されるオキサミル残留物濃度の約 52 倍である。

両グループともに、排泄物と卵は毎日採取され、組織は最終投与の 20-23 時間後に採取された。グループ 1 の産卵鶏について、揮発性ガスが分析された。グループ 1 について、総投与量のわずかに 1.9%のみが揮発性化合物として捕集された。そのため、グループ 2 については揮発性物質の分析は行われなかった。卵、排泄物及び組織における総 ¹⁴C 残留物が定量された。グループ 1 の産卵鶏については、組織と卵のコンポジットサンプルが分析された。グループ 2 の産卵鶏については、10 羽の産卵鶏のそれぞれの組織が別々に分析された(n=10)。グループ 2 の産卵鶏について、卵サンプルはケージによってプールされた(n=5)。

グループ 1 の産卵鶏に対して、投与期間中に病理上の異常な所見は認められなかったが、上記の通り、解剖所見において、処理された産卵鶏の 1 羽に出血が認められ、処理された他の 1 羽に小さくて暗赤色の斑点が観察された。これらの産卵鶏から得られた肝臓は、その他の産卵鶏から得られた肝臓とは独立させ分析のためにプールしなかった。産卵鶏のどちらのグループも、体重、餌の消費量、卵の生産に関しては投与による顕著な影響はなかった。

組織、卵、そして排泄物サンプルはホモジナイズされ、総放射活性が、燃焼後の LSC により定量された。グループ 2 の産卵鶏から得た組織は、ヘキサン、ジクロロメタン、

酢酸エチル、そしてメタノール/水により連続抽出された。抽出物は HPLC により分析された。抽出された肝臓は凍結乾燥され、その結果得られた粉は 0.1 N リン酸バッファ (pH 5) に懸濁され、プロテアーゼで 37°C 24 時間の条件でインキュベートされた。混合物は遠心分離され上精が HPLC により分析された。代謝物(0-24 時間排泄物)は予備的な HPLC により単離され、アセトニトリルに溶解、シリル化剤により誘導体化、そして GC-MS により仮に同定された。チオシアネートは、¹⁴C-銀チオシアネートの沈降により確認された。

投与された放射活性の総平均回収は、グループ 1 に対して 76.2%、グループ 2 に対して 79.0%であった。グループ 1 の産卵鶏が総投与量の 67.4%を平均して排泄したのに対し、グループ 2 の産卵鶏は 71.4%を平均して排泄した。組織(筋肉組織、脂肪、腎臓、皮と肝臓)については、グループ 1 と 2 のそれぞれで、平均 2.9%と 3.3%に相当した。卵については、グループ 1 と 2 のそれぞれで、(平均として)相投与量の 1.2%と 0.8%に相当した。グループ 1 の産卵鶏に対して、オキサミル等量として計算された TRRs は、肝臓に対して 2.01±0.30 mg/kg、腎臓に対して 1.72±0.29 mg/kg、むね肉に対して 0.442±0.098 mg/kg、もも肉に対して 0.675±0.126 mg/kg、そして脂肪に対して 0.064±0.030 mg/kg であった。グループ 2 の産卵鶏に対して、オキサミル等量として計算された TRRs は、肝臓に対して 1.53 mg/kg、腎臓に対して 1.43 mg/kg、むね肉(ライトミート)に対して 0.464 mg/kg、もも肉(ダークミート)に対して 0.590 mg/kg、そして脂肪に対して 0.035 mg/kg であった。グループ 1 の産卵鶏から、最終投与後に採取された卵、すなわち、48-72 時間目(3 日目)に採取された卵サンプルは、黄身と白身のそれぞれに 0.771 と 1.05 mg eq/kg を含んでいた。グループ 2 の産卵鶏から 3 日目に採取された卵については、黄身と白身のそれぞれに、1.06±0.17 mg eq/kg と 1.16±0.07 mg eq/kg が含まれていた。

表 21 [¹⁴C]-オキサミルを投与したグループ 2 の産卵鶏からの平均回収

グループ 2 の産卵鶏から得られた肝臓、むね肉、もも肉、卵の白身、そして卵の黄身サンプルは、ヘキサソ、ジクロロメタン、酢酸エチル、そしてメタノール/水への抽出という観点から特徴付けられた。全般的に見て、各組織に関して、放射活性の大部分はメタノール/水に抽出され、このことはより極性の高い代謝物の存在を示唆している。事実、肝臓の酢酸エチル抽出物にのみ、TRR の 10%を超える放射活性(24.3%、0.488 mg eq/kg)が含まれており、メタノール/水抽出物に見つかった放射活性(21.6% TRR、0.434 mg eq/kg)と同等だった。

初期的に、高濃度の ¹⁴C 残留物を含んでいた組織、卵のサンプル、そして排泄物(グループ 2 の産卵鶏から得られたもののみ)から得られたメタノール/水抽出物を用いて、残

留物の単離が行われた。HPLC 分析の結果は、どの組織サンプルあるいは排泄物にもオキサミルが存在しないことを示していた。また、既知の分解物であるカーバメート含有¹⁴C 残留物である oxamyl sulfoxide あるいは oxamyl sulfone も含まれていなかった。全ての組織において、主たる代謝物はチオシアネートであると同定された。肝臓では TRR の 13.6%(オキサミル等量として 0.273 mg/kg、チオシアネート等量として 0.072 mg/kg)、48-72 時間目に採取された卵の白身サンプルでは TRR の 26.0%(オキサミル等量として 0.301 mg/kg、チオシアネート等量として 0.080 mg/kg)、48-72 時間目に採取された卵の黄身サンプルでは TRR の 33.3%(オキサミル等量として 0.353 mg/kg、チオシアネート等量として 0.093mg/kg)であった。排泄物中の主要でない成分として、Oxime sulfoxide、oxalic acid、oxamic acid、尿素、oxamyl oxime の anit 異性体が仮に同定された。

表 22 グループ 2 の産卵鶏から得られた組織中での放射活性の分布 (オキサミル等量)

NA: 適用されない

表 23 グループ 2 の産卵鶏から得られた卵の白身と黄身におけるオキサミル等量 mg/kg(%TRR)として示した放射活性の分布

表 24 組織と卵サンプルにおけるチオシアネートの濃度

家畜代謝の概観

搾乳羊と産卵鶏における[1-¹⁴C]-オキサミルの代謝が調査された。両調査ともに、オキサミルはチオシアネートや CO₂ といった小さな分子量の化合物に幅広く分解され、尿では oxamide の誘導体が見つかった。

図 3 家畜におけるオキサミルの代謝経路 (搾乳羊、ルーメン液、産卵鶏)

輪作作物試験

閉鎖系輪作作物試験

試験1

30 日の輪作期間後の大麦において、[1-¹⁴C]-オキサミルとその土壤分解物の特性、吸収量また蓄積の可能性が調べられた(Brown et al., 2001 & 2002: DuPont-4518 & Supplement No. 1)。¹⁴C-オキサミルは、8 kg ai/ha の率で単回土壤投与された。SL 剤型をシミュレートするために、不活性の製剤成分を含む ¹⁴C-オキサミルの溶液が、sandy loam の土壤に投与された。ポットは、囲まれた状態で 30 日間圃場に置かれ、グリーンハウスに移された後に春大麦(品種 Harrington)が植え付けられた。大麦は成熟するまでグリーンハウスの中で育てられた。

投与されたその日(0 日目)、植え付けられた日(30 日目)そして未成熟な作物(ヘイ)と成熟した作物をサンプリングする際に、土壤サンプルが採取された。作物サンプルは、大麦のフォレージ(植え付け 20 日後に採取)、ヘイ(植え付け 63 日後に採取)、わらと穀粒(植え付け 136 日後に最終採取)を含む。各採取時には、大麦植物体の地上部(フォレージ、ヘイそしてわら)が、土壤表面のすぐ上で切断された。成熟時(植え付けの 136 日後)には、穂が剪断器を使ってわらから除かれた。穀粒は手によって籾殻から除かれた。各サンプリング時に採取され、処理されたサンプルは、別々にホモジナイズされ、燃焼と LSC 分析によって TRRs が定量された。

処理時(0 日目)、植え付け時(30 日目)、ヘイのサンプリング時(処理の 93 日後)、そして最終収穫時(処理の 166 日後)に採取された土壤サンプルの分析は、溶媒抽出された土壤残留物の濃度が定常的に減少することを示した。処理後 30 日後には、32.9%TRR のみが溶媒抽出され、そのうち 14.8%TRR(0.10 mg eq/kg)がオキサミルとして存在した。収穫時には、土壤残留物の 7.0%のみが抽出された(1.0%TRR, 0.01 mg eq/kg)。土壤から抽出されたその他の残留物には、IN-D2708 と IN-A2213 が含まれていた。

表 25 水性有機土壤抽出物における総放射活性残留物

*オキサミル等量として示している

処理したフォレージ、ヘイ、わらそして、穀粒における TRRs (燃焼分析)は、それぞれ 7.17、1.42、1.79 そして 0.26 mg eq/kg であった。

処理した大麦サンプルは抽出(メタノール、50%水性メタノールそして水)され HPLC 並びに/あるいは TLC で分析された。抽出サンプル中での総放射活性(mg eq/kg)は、各サンプルにおける抽出されたまた抽出されなかった放射活性を足し合わせるにより計算された。放射活性の大部分は、フォレージ(88.8% TRR、5.96 mg eq/kg)、ヘイ(84.3% TRR、1.00 mg eq/kg)、わら(71.7% TRR、1.13 mg eq/kg)、そして穀粒(60.3% TRR、0.19 mg eq/kg)から抽出された。

ヘイ、わら、そして穀粒から抽出されなかった残留物は、酵素(セルラーゼ、pH 5、37 °C、○hr)、アルカリ(0.1 N NaOH、60 °C、6 hr)そして酸(1 N HCl、60 °C、6 hr)により連続して処理された。これらの水性の抽出物は、それぞれに≤ 8% TRR (0.01–0.09 mg eq/kg)を含んでおり、わらサンプル(酵素、アルカリ並びに酸)とヘイ(アルカリ)を除き、それ以上分析されなかった。激しく抽出した後のマトリクスに結合した残留物は、ヘイ、わら、フォレージそして穀粒のそれぞれにおいて、5.5% TRR (0.07 mg eq/kg)、12.5% TRR (0.20 mg eq/kg)、11.2% TRR (0.75 mg eq/kg)そして 26.7% TRR (0.09 mg eq/kg)であった。

穀粒から抽出された主たる残留物(51.3% TRR、0.16 mg eq/kg)は、IN-D2708 であった。オキサミルあるいは IN-A2213(oxamyl-oxime)は、穀粒から検出されなかった。その他の穀粒成分は 4.0%TRR(0.01 mg eq/kg)を示し、極性であった。

表 26 大麦穀粒における総放射性残留物(TRRs)

*オキサミル等量として表す

大麦フォレージは、IN-D2708 (3.4% TRR、0.23 mg eq/kg)、IN-A2213 (13.4% TRR、0.90 mg eq/kg)そしてオキサミル(24.0% TRR、1.61 mg eq/kg)を含んでいた。クロマトグラフィーにおける挙動をもとにして、フォレージの成分もまた、IN-KP532 (0.8% TRR、0.06 mg eq/kg)、IN-L2953 (1.4% TRR、0.09 mg eq/kg)そして IN-N0079 (0.6% TRR、0.04 mg eq/kg)であるとして仮に同定された。未知の成分は概ね、≤2% TRR (≤0.14 mg eq/kg)であった。しかし、フォレージにおける主要な成分は極性であり、水溶性の成分(24.4% TRR、1.64 mg eq/kg)であり、この成分は大麦ヘイとわらにおいても主要な成分であった。この代謝物は、酵素(β グルコシダーゼ)と酸(0.1 HCl)加水分解に対して抵抗性を示し、IN-A2213 より前に溶出し、大麦穀粒には存在しなかった。

表 27 大麦フォレージにおける総放射活性残留物(TRRs)

*オキサミル等量として表す

大麦ヘイは、IN-D2708 (8.2% TRR、0.10 mg eq/kg)、IN-A2213 (4.6% TRR、0.06 mg eq/kg)そしてオキサミル(5.9% TRR、0.07 mg eq/kg)として同定されたいくつかの成分を含んでいた。ヘイの成分は、IN-KP532 (2.2%TRR、0.03 mg eq/kg)、IN-T2921 (1.7%TRR、0.02 mg eq/kg)、IN-L2953 (6.2% TRR、0.07 mg eq/kg)そして、IN-N0079 (2.0% TRR、0.02 mg eq/kg)であるとして仮に同定された。いくつかの主要でない未知成分が、それぞれ≤ 4% TRR

(≤ 0.04 mg eq/kg)で存在した。主要な水溶性のヘイの成分(40.4% TRR、0.48 mg eq/kg)は、フォレージに主に含まれてた未知成分に同じだった。

表 28 大麦ヘイにおける総放射活性残留物(TRRs)

*オキサミル等量として表す

大麦わらは複数の成分を含んでおり、それらは IN-D2708 (2.9% TRR、0.05 mg eq/kg)、IN-A2213 (6.3% TRR、0.10 mg eq/kg)そしてオキサミル(6.0% TRR、0.09 mg eq/kg)であるとして同定された。わらの成分は、IN-KP532 (1.0% TRR、0.02 mg eq/kg)、INT2921 (1.0% TRR、0.02 mg eq/kg)そして、IN-N0079 (13.1% TRR、0.21 mg eq/kg)であるとして、仮に同定されもした。いくつかの主要でない未知成分が $\leq 1\%$ TRR (< 0.02 mg eq/kg)で存在したが、主要なわらの成分は、28.3% TRR (0.45 mg eq/kg)で存在し、IN-A2213 より前に溶出し、フォレージとヘイで観察された主要残留物と同じであった。

表 29 大麦わらにおける総放射活性残留物(TRRs)

*オキサミル等量として表す

大麦フォレージ、ヘイそして、わらに存在する主要な代謝物は、IN-A2213 よりも前に溶出する成分であり、酵素(β -グルコシダーゼ)並びに酸加水分解に対して抵抗性を示した。大麦フォレージの主要代謝物の特性解析をさらに進めるために、大麦フォレージ抽出物が、IN-A2213 グルコシドを含むジャガイモのフォレージ単離物(植え付け時にオキサミルを土壌単回処理し種芋から成長したジャガイモ植物体から得たフォレージ単離物)(Brown et al., 2002: DuPont-4518, Supplement No. 1)とともに共クロマトグラフィーに供された。ジャガイモ単離物における IN-A2213 グルコシドの同一性は、HPLC-MS 並びに $^1\text{H-NMR}$ 分光データにより支持されている(DuPont-4520, Supplement No 1)。大麦フォレージ抽出物とジャガイモ単離物の放射活性分析(HPLC 並びに TLC)により、主要な大麦フォレージ(原文 *foliage*)代謝物が IN-A2213 グルコシドであることが確認された。

試験 2

コンテナに入れた sandy loam 土壌の表面を 8.96 kg ai/ha の率で[1- ^{14}C]-オキサミルで処理し、グリーンハウスでエイジングさせた。処理の 30 日後と 120 日後に、キャベツ(品種 Golden Acre)、レッドビーツ(品種 Detroit Dark Red)そしてソルガム(品種 Hybrid G 522

Grain Sorghum)の種をまき、成熟するまで育てた。作物は総 ^{14}C 残留物また、濃度的に可能な場合には、オキサミルと oximino 化合物の残留物の濃度の分析に供された (Harvey, 1978: O/ME 34)。

30 日後並びに 120 日後の土壌サンプルの両方が、メタノールと水で激しく抽出され、抽出物が酢酸エチルで展開させた TLC により分析された。成熟した段階で、ビーツフオリージ、ビーツの根、ソルガムフォダー、ソルガム穀粒、そしてキャベツが収集され、燃焼と LSC 分析により総放射活性が分析された。メタノールで激しく抽出した後、濃縮プラスチック内で壁面に沈着物が付き、澄明な水層が得られるまで、統合した抽出物を濃縮した。沈着物は、水性溶液に等しい容量のヘキサンを加えることで溶解した。平衡の後、層を分離し、水層はさらに 2 回ヘキサンで抽出し 3 回酢酸エチルで抽出した。液相における放射活性は LSC により定量され、抽出後に抽出されずに残った組織中の放射活性は燃焼法により定量された。30 日間エイジングさせた土壌で育てた 3 つの作物の一部から得られた酢酸エチル可溶性画分は、濃縮し TLC により分析するために十分な放射活性を含んでいた。

土壌中で、30 日後に ^{14}C -オキサミルのまま残っていたのは、投与した放射活性の 19% であり、これに対して 120 日後ではトレース(0.3%)が回収されたのみであった。30 日後には少量の IN-A2213 と極性画分が存在したが、120 日後にはほぼ消失していた。土壌から喪失した放射活性の大部分(30 日後で 52%、120 日後で 88%)は、 $^{14}\text{CO}_2$ であると予想される。

表 30 ^{14}C -オキサミルを処理した土壌からの放射活性の回収

* 0-10.3 cm の土の層の分析に基づく組成(88-96%総 ^{14}C)

30 日間エイジングさせた土壌に植えられた作物からは、0.6-4.2 mg/kg に相当する TRR が得られた。しかし、いくつかの場合において、酢酸エチルに可溶な部分はより少なかった(0.02-0.47 mg eq/kg)。ビーツの葉(0.47 mg eq/kg)とソルガムのフォダー(0.18 mg eq/kg)からは、濃縮された抽出物に対して TLC 分析を実施するために十分な高いレベルの放射活性が抽出された。キャベツから得られた低いレベルの酢酸エチル抽出物(0.04 mg eq/kg)についても、併行分析が実施された。それぞれのケースにおいて、オキサミル並びに/あるいは IN-A2213 に帰属させることのできる放射活性の総量は、酢酸エチルレベルの約 25%であった。IN-N0079 を含むであろう TLC プレーットの領域には、放射活性が観察されなかった(<0.5%)。

表 31 ^{14}C -オキサミル(mg オキサミル等量/kg)を処理した土壌で生育した作物から得ら

れた放射活性の分布と特性

NA =分析されていない。放射活性が 0.02 mg eq/kg のサンプルのみ TLC により分析された

試験3

[1-¹⁴C]-オキサミルの閉鎖系蓄積試験が実施された(Hawkins et al., 1990: AMR 1190-88)。コンテナに入れられたサンディローム土壌に 20.2 kg ai/ha を名目上の濃度として[1-¹⁴C]-オキサミルが投与された。植物栽培室において 30、120、363 日間エイジングさせた後に、3 つの輪作作物(レタス、ビーツ、大麦)が独立したコンテナに植えられ、成熟するまで育てられた。生育させている間、作物は栽培室で水を与えて管理された。温度は約 21-25°Cであった。

処理時(0 日目)、種まきのタイミング(投与した 30、120、あるいは 363 日後)、未成熟作物(大麦フォレージ)と成熟作物の収穫時に、土壌サンプルを採取した。大麦フォレージサンプルは、間引きの際にも採取され分析された。収穫時に採取された成熟した植物サンプルは、可食部と非可食部に分けられた。植物体と土壌から抽出された放射活性のある成分の特徴が調べられた。放射活性のある残留物の総濃度を定量するために、各植物画分の代表的な一部が燃焼/LSC により分析された。放射活性成分の特徴を決定するために、顕著な残留物を含むサンプルは、さらに分析された。抽出された残留物の化学的な特性は、TLC により分析された。

参照標準(オキサミル、IN-A2213、IN-L2953、IN-D2708 そして IN-N0079)の TLC R_f 値との比較により、代謝物が同定された。植物抽出物は β-グルコシダーゼ(pH 5)とインキュベーションもされ、大麦のわらは、酸加水分解(0.1 M HCl/MeHO、18 時間、37°C)された。抽出されなかった植物残留物は、酵素によりさらに処理された(セルラーゼ/ヘミセルラーゼ、48 時間、pH5、37°C)。

土壌におけるオキサミル濃度は、0 時点の 16 mg/kg から 363 日後の約 0.01 mg/kg まで減衰し、半減期は 34 日間であった。土壌における IN-A2213 は、0 時点での 0.07 mg eq/kg から増加し 120 日後には最大の 1.3 mg eq/kg となりその後減少し、半減期は 36 日間であった。土壌における TRR は投与時(0 時点)において 18 mg eq/kg でありその後減少し、半減期は 76 日間であった。

表 32 ¹⁴C-オキサミルを投与した後の、様々な時点の土壌における放射活性の特性解析

* オキサミル等量として表す

投与の 30 日後に種がまかれた作物に対する TRR は、レタスにおける 3.1 mg eq/kg から大麦のわらにおける 38 mg eq/kg までの範囲にあった。投与の 120 日後に種がまかれた作物に対する TRR は、レタスにおける 0.27 mg eq/kg から成熟したビーツのフォレンジにおける 6.8 mg eq/kg までの範囲にあった。投与の 363 日後に種がまかれた作物に対する TRR は、レタスにおける 0.03 mg eq/kg から大麦のわらにおける 0.9 mg eq/kg までの範囲にあった。

表 33 ¹⁴C-オキサミル処理した土壌に異なる間隔で種がまかれた大麦、ビーツそしてレタスにおける放射活性濃度(mg オキサミル等量/kg)

*根と皮の個別分析にはサンプルが不十分であった

30 日間エイジングした土壌で育てた作物において、オキサミルの濃度は最高となった。120 日間エイジングした土壌で育てた作物におけるオキサミルは、検出されない(ビーツの根とレタス)もしくは、少なくとも 1/10 の濃度(大麦)であった。120 日間エイジングさせた土壌で生育した作物において、IN-A2213 の濃度は、大麦(フォレンジ、わらそして籾殻)並びにビーツ(根)において約 1/10 に減少しているか検出されなかった。

オキサミル並びに IN-A2213 は、30 日間及び 120 日間エイジングさせた土壌で育てた大麦のフォレンジに顕著に残留していた。これら 2 つの成分は、わらと籾殻ではずいぶん低いレベルでしか存在せず、穀粒では検出されなかった。オキサミルの植物及び土壌分解物である IN-D2708 は、低レベル(<1%TRR)でのみ存在していた。大麦の RACs における残りの放射性残留物は、未知の極性物質とされた。3 つの極性未知物質は、30 日間並びに 120 日間エイジングした土壌から得られた大麦のわらと籾殻において、10% TRR に到達あるいはそれを超える、TRR の顕著な成分であった。

表 34 ¹⁴C-オキサミル投与 30 日あるいは 120 日後に種をまいた大麦における放射活性の分布

* オキサミル等量として表す

+ 酵素処理後の水層を含む

NC = 未実施

30 日間エイジングさせた土壌で育てたビーツのフォレンジとレタスにおいて、オキサミルと IN-A2213 が検出されたが、全般的にみて 11%TRR を超えることはなかった。

土壌を 120 日間エイジングさせた後は、IN-A2213 はビーツの根でのみ検出され(4.3% TRR)、どのようなビーツ RACs からもオキサミルは検出されなかった(<1% TRR)。120 日間エイジングさせた土壌で育てたレタスからは、オキサミルと IN-A2213 の両方が検出されなかった。

表 35 ¹⁴C オキサミル投与の 30 日また 120 日後に種をまいたビーツとレタスにおける放射活性の分布

* オキサミル等量として表す

+ 酵素処理後の水層を含む

NC =未実施

363 日間エイジングさせた土壌での放射活性の大部分は、土壌中での ¹⁴C-オキサミルの無機化により放出された ¹⁴CO₂ の吸収に帰属される。これらのサンプルにおける、放射活性成分の実質的な割合は、¹⁴CO₂ の吸収に由来しそうである。363 日間エイジングさせた土壌で育てた大麦における放射活性濃度は低く、より早期に採取されたサンプルにおける大部分の成分は極性あるいは抽出されず、大麦における残留物はそれ以上調査されなかった。

放射活性濃度が低く、それよりも早期のサンプルにおける放射活性の大部分が極性もしくは抽出されなかったため、363 日間エイジングさせた土壌で育てたビーツの根とレタスはそれ以上調査されなかった。

輪作作物における代謝の概要

大麦 **フォレージ**(原文 **foliage**)における主要な代謝物は、IN-A2213 グルコシド(IN-QKT34)であった。オキサミル、IN-A2213、IN-N0079、IN-D2708 もまた、大麦 **フォレージ**には存在していた。(土壌処理の 30 日後に植えられ育てられた)大麦のフォレージにおける ¹⁴C-オキサミル由来の残留物の特性は、植物と動物(家畜並びにラット)の代謝試験の結果に一致していた。

図 4 土壌投与後の輪作作物におけるオキサミルの代謝経路

圃場輪作作物試験

試験 1

事前にオキサミルが投与された北ヨーロッパの圃場(Anderson et al., 2007: DuPont-16669)に植えられた後作物(葉菜類、根作物と穀類)におけるオキサミル残留物の程度を知るための試験が実施された。処理した区画にジャガイモ(BBCH03)を植え付ける際に、100 g/kg オキサミル GL 剤が、粒剤投与器により投与された。各投与では、目的とした投与率 5.5 kg ai/ha のために、55 kg の粒剤を 1 ヘクタールあたりにまくことが目標とされた。全ての試験について、後作物(レタス、ニンジン、冬大麦、冬小麦)を目的とした再植え付け期間(plantback intervals; PBIs)で植え付けるために、投与の 80 日あるいは 120 日後にジャガイモは除かれた。

後作物の圃場サンプルが、成熟時に採取された(レタス、ニンジンの根並びに上部、穀類のわら、そして穀粒)。加えて、適切な生育段階において、各区画から穀類のヘイサンプルが採取された。作物と採取期間ごとにコントロールサンプルと処理サンプルが 1 つずつ採取され、分析に供された。

DuPont-11125 により妥当性確認された分析法 No. 0259 に記載の手順に従い、サンプルに含まれるオキサミルが HPLC-MS により分析された。作物マトリクス中で決定された LOQ は 0.01 mg/kg であった。LOD は 0.007 mg/kg であった。

添加濃度あたりの平均回収率は、レタスに対して 73% (0.01 mg/kg, n=2)並びに 79% (0.1 mg/kg, n=2)、ニンジンの根に対して 72±13% (0.01 mg/kg, n=6)並びに 79±3% (0.1 mg/kg, n=6)、ニンジンの地上部に対して 83±12% (0.01 mg/kg, n=4)並びに 79±6% (0.1 mg/kg, n=4)、穀粒に対して 109% (0.01 mg/kg, n=2)並びに 97% (0.1 mg/kg, n=2)、穀類のヘイに対して 102% (0.01 mg/kg, n=2)並びに 94% (0.1 mg/kg, n=2)そして、穀類のわらに対して 91% (0.01 mg/kg, n=2)並びに 81% (0.1 mg/kg, n=2)であった。

処理されたレタス、ニンジンの根並びに地上部、穀粒、ヘイそしてわらのサンプルは、サンプリングと分析の間の 18 ヶ月未満の間、-18±5°C で保存された。

表 36 後作物におけるオキサミルの残留

a 植え付け後の日数：後作物の種まきから刈り取りまでの日数

b 再植え付け期間(plantback intervals):処理された作物への最終投与から後作物の種まきまでの日数

5.5 kg ai/ha の名目上の投与率でオキサミルを投与した 80 並びに 120 日後に植え付けられ、成熟時に収穫された後作物(レタス、ニンジンの根並びに地上部、穀粒、ヘイ、わら)におけるオキサミルの残留は、LOD(0.007 mg/kg)未満であった。

試験 2

事前にオキサミルにより処理されたメロンを収穫した後、保護された条件下で植え付

けられたレタスとラディッシュにおけるオキサミルの残留の程度を知るための試験が、南ヨーロッパで実施された(Old et al., 2009: DuPont-16693)。メロンを植え替えした直後とメロンを収穫する 21 日前の最後の投与までの追加 4 回分、100 g/L のオキサミル SL 剤がシミュレートされたドリップ灌水により投与された。

10 日間の再投与間隔をもって投与は行われた。最初の投与は、2 kg ai/ha の目的投与率のために、ヘクタールあたり 20 L の製剤を投与することを目標に行われた。その他の投与は、1 kg ai/ha の目的投与率のために、ヘクタールあたり 10 L の製剤を投与することを目標に行われた。全ての試験について、標的とした 30、60、90 あるいは 120 日間の標的 PBIs で後作作物を植え付けられるようにするために、最終投与後、メロンは除去された。後作作物としたレタスとラディッシュは保護された条件下で育てられた。

最終投与の 21 並びに 28 日後に、メロンの皮と果肉のサンプルが採取された。最終投与の 21 日後に採取された 2 つずつのコントロールサンプルと処理されたサンプル並びに 28 日後に採取された 2 つの処理されたサンプルが分析に供された。後作作物(レタスとラディッシュ)の圃場サンプルが各 PBI について、成熟した段階で採取された。ラディッシュは地上部と根とに分けられた。30 日並びに 90 日間の PBI についてはコントロールサンプルと処理されたサンプルが、60 日と 120 日間の PBI については処理されたサンプルが採取された。

DuPont-11125 により妥当性確認された分析法 No. 0259 に記載の手順に従い、サンプルに含まれるオキサミルが分析された。ラディッシュの根、地上部及びレタスについて決定された LOQ は 0.01 mg/kg であり、それら作物に対する LOD は 0.007 mg/kg であった。メロンに関しては、果肉と皮を対象とする LOQ が 0.005 mg/kg であり LOD は 0.003 mg/kg であった。

添加レベルあたりの平均回収率は、メロンの皮について 90% (0.005 mg/kg)並びに 88% (0.1 mg/kg)、メロンの果肉について 90% (0.005 mg/kg)並びに 88% (0.1 mg/kg)、レタスについて 93% (0.01 mg/kg、n=2)並びに 66% (0.1 mg/kg、n=2)、ラディッシュの根について 65% (0.01 mg/kg、n=2)並びに 82% (0.1 mg/kg、n=2)そして、ラディッシュの地上部に対して 86% (0.01 mg/kg、n=2)並びに 88% (0.1 mg/kg、n=2)であった。

処理されたレタス、ラディッシュの根、ラディッシュの地上部、メロンの果肉、及びメロンの皮のサンプルは、サンプリングから分析間での 12 ヶ月の間、-18±5 °C で保存された。

表 37 後作作物におけるオキサミルの残留

a 植え付け後の日数：後作作物の種まきから刈り取りまでの日数

b 再植え付け期間(plantback intervals):処理された作物への最終投与から後作作物の種まきまでの日数

名目 6.0 kg ai/ha の率で投与した 30、60、90 そして 120 日後に植え付けられ、成熟時に収穫された後作作物におけるオキサミルの残留物は、LOD(0.007 mg/kg)未満であった。最初に栽培されたメロンについては、果肉におけるオキサミルの残留物濃度は、投与 21 日後と 28 日後のサンプルのそれぞれで、0.037 mg/kg と 0.026 mg/kg であった。メロンの皮については、投与 21 日後と 28 日後のサンプルのそれぞれで、0.061 mg/kg と 0.027 mg/kg であった。

土壌における環境動態

JMPR は、好気性並びに嫌気性土壌における分解、土壌光分解、移動性、代謝物の吸着/脱着また、圃場消失試験の情報を受領した。オキサミルは土壌処理を意図する用途としているため、最近の評価にとって適切な、土壌分解(好気性)、土壌光分解、圃場消失試験が以下のように報告された(2016 年 FAO マニュアル第三版)。

好気性土壌における分解

化学的並びに物理的特性の変化を伴う、土壌における[1-¹⁴C]-オキサミルの分解が、好気性条件下で試験された。[1-¹⁴C]-オキサミルが 2 mg/kg (乾燥土壌ベース)の率で土壌に投与され、その好気的な分解が観察された。土壌は、20°C、0 気圧で 40–50%の湿度の条件下で 123 日間までインキュベーションされた。揮発した放射活性は、エチレングリコールと NaOH 溶液に捕集された。試験された土壌の特性の詳細は、以下に示す(Smyser, 2000: DuPont-2957 and DuPont-2958)。

試験土壌は、5.0 mg ai/kg(乾燥土壌ベース)の平均濃度で[1-¹⁴C]-オキサミルにより処理され、約 20±2 °C の暗所でインキュベーションされた。0.1 気圧で 100%湿度を保つようにデザインされたフロースルーシステム中の好気性条件下でサンプルはインキュベートされ、生じた CO₂ と揮発性有機化合物は捕集された。試験された土壌の特性は、以下に示す(Clark, 2015: DuPont-39014)。

a 国際土壌分類システム

サンプリング時ごとに、土壌は種々の有機溶媒抽出にかけられ、抽出物が HPLC により分析され、オキサミルとその分解産物のプロファイルが作成された。抽出後の土壌のペレットは、抽出されなかった結合性の残留物を定量するために燃焼された。可能性の

ある小さな有機代謝物を同定し、無機化の結果として生じた $^{14}\text{CO}_2$ を定量するために、捕集された揮発性化合物が分析された。

3つの主要な分解産物として、IN-A2213、IN-D2708そして $^{14}\text{CO}_2$ があった。投与した放射活性の3.8%を超える量で観察された代謝物は他になかった。苛性トラップにみつかった $^{14}\text{CO}_2$ が最終かつ最も多量な分解物であった。試験の終わりまでには、本質的に、投与された放射活性の全てが $^{14}\text{CO}_2$ に変換された。全ての土壌におけるオキサミル、IN-A2213、そしてIN-D2708のDT₅₀(半減期)とDT₉₀は、一次反応速度式による非線形回帰により決定された。IN-D2708は、Drummer土壌には存在しなかった。

表 38 土壌におけるオキサミル、IN-A2213、そしてIN-D2708のDT₅₀とDT₉₀(日)

NA: 急速な分解のため、頑健な速度適合のための十分なデータポイントが得られなかった

NC: 計算されていない

主要な土壌代謝物(IN-A2213とIN-D2708)の最大レベルは表39に示した。

表 39 土壌中でのIN-A2213とIN-D2708の最大レベル

図 5 好気性土壌におけるオキサミルの代謝経路

土壌光分解

滅菌していない silty clay loam 土壌上での[1- ^{14}C]-オキサミルの光分解が調べられた(Habeeb, 2011: DuPont-31501)。乾燥した土壌の重量として、5.3 mg ai/kgの濃度になるように、薄い層の土壌(2 mm)がオキサミルで処理された。キセノンランプで再現した自然太陽光の元で15日間連続照射する間、照射する土壌の温度は約21±2 °Cに保たれた。非照射コントロールのセットは、環境チャンバーの暗所に入れて約21±2 °Cでインキュベーションした。土壌の特性は以下に示した。

a 国際的な土壌の分類システム

回収された放射活性は、全てのサンプルにおいて、投与された放射活性(AR)の 87.6% から 102.9%であった。オキサミルを投与され照射されたサンプル中での、分解産物は IN-D2708、IN-N0079、及び IN-A2213 であり、それぞれ 44.7% AR (Day 15)、8.7% AR (Day 5)、そして 3.6% AR (Day 3)の平均最大濃度に達した。オキサミルを投与され照射はされなかったサンプル中での分解産物は IN-D2708 及び IN-A2213 であり、それぞれ 6.7% AR (Day 11)、8.0% AR (Day 3)の平均最大濃度に達した。

オキサミルの一次反応速度を使用した DT_{50} と DT_{90} の値は、照射したサンプルで 4.7 日と 15.7 日であり、照射しなかったサンプルで 24.2 日と 80.5 日であった。

圃場土壌からの消散

試験 I

オキサミルとその主要な土壌分解物である IN-A2213 と IN-D2708 の環境動態と減衰率を調査するための試験が、イタリア(Zietz, 2002: DuPont-4800)とスペイン(LeNoir, 2003: Dupont-4719)の実際の圃場条件下で、耕作区域と非耕作区域とに SL 剤を投与することによって実施された。オキサミルは、ドリップ灌水技術を使用して、1.5 kg ai/ha が土壌表面にまかれるようにして、各 6 つの試験区に 1 回投与された。地域での実施内容に従って、グリーンハウスの条件は維持された。耕作区域ではキュウリ (*Cucumis sativus*) が栽培されたのに対し、非耕作区域は、試験期間を通じて何も栽培されない状態が維持された。

土壌中のオキサミルと IN-A2213 の残留物が HPLC-MS/MS によって分析された。オキサミルと IN-A2213 に対する LOQ は 0.005 mg/kg であった。IN-D2708 は、HPLC-MS をネガティブイオンモードで使用して別に分析された。IN-D2708 に対する LOQ は、0.01 mg/kg であった。

各サンプリング時について、それぞれの深さから採取された土壌中のオキサミル、IN-A2213、IN-D2708 の残留物濃度は、オキサミル等量に換算され、質量/面積($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)ベースで表された。それぞれの深さの土壌について得られた質量/面積の結果は、土壌プロファイルの全体について足し合わされた。これは、各サンプリング時において採取された土壌プロファイルに存在する各分析対象の総質量を表す。耕作区域と非耕作区域のデータが類似していたため、平均の質量/面積値(n=6、3 つの耕作区域と 3 つの非耕作区域との平均)が一次速度解析に使用された。半減期を決めるために、非線形単純一次回帰が用いられた。

表 40 グリーンハウス土壌におけるオキサミル、IN-A2213 そして IN-D2708 の DT_{50} と DT_{90}

試験2

実際の圃場条件下に被験物質を投与した後のオキサミル並びにその一次分解産物である IN-A2213 と IN-D2708 の消失を調べるために、オランダ(Mol, 2002: DuPont-2815)とイギリス(Zietz, 2002: DuPont-3026)において、圃場土壌中での消失試験が実施された。GR 剤としてのオキサミルが、4.0 kg ai/ha (オランダ)と 5.5 kg ai /ha (イギリス)の投与率で地面にまかれた。試験期間中、圃場は非耕作状態のまま維持された。

土壌サンプル中のオキサミルと IN-A2213 残留物が HPLC-MS/MS により分析された。オキサミルと IN-A2213 の LOQ は 0.005 mg/kg であった。分解産物である IN-D2708 の分析は、ネガティブイオンモードを採用した HPLC-MS による特異的な方法を使用して、別途行われた。IN-D2708 の LOQ は 0.01 mg/kg であった。

一次反応速度式の非線形回帰を用いて、個々の試験区に対する分解速度が決定された。

表 41 土壌におけるオキサミル、IN-A2213、IN-D2708 の DT₅₀ と DT₉₀

試験3

米国において、合計 4 つのサイトで 3 つの裸地消失試験が実施された。これらの試験の実施場所は、Madera/CA (Lin, 1990: AMR 1824-90, Revision No. 1)、Bradenton/FL、Wapato/WA、Madera/CA (Lin, 1991: AMR 1151-88, Revision No. 1)そして Greenville/MS (McClory, 1996: AMR 2889-93)である。4 つの圃場消失試験の全てにおいて、20.2 kg ai/ha になるようにブロードキャストスプレーによって、裸地に向けて SL 剤としてのオキサミルが投与された。

深さ 90 cm まで土壌が採取され、オキサミルと IN-A2213 が分析された。オキサミルと IN-A2213 の移動性が低いことが明らかとなった。米国で実施されたこれらの消失試験におけるオキサミルの一次半減期は、9-29 日であると推定された。

表 42 米国で実施された圃場消失試験結果から推定されたオキサミルの半減期

水・沈殿した土砂系における環境動態

JMPR は、加水分解、光化学分解、そして水・沈殿系での分解に関する情報を受領した。オキサミルは土壌処理による使用を意図されているため、現在の評価に適した加水分解試験が以下の通り報告された(2016年 FAO マニュアル第三版)。

加水分解

pH を 4 (0.01 M acetate)、7 (0.01 M phosphate)、9 (0.01 M borate) に調整し、温度を 20±1°C から 30±1°C までの範囲で 3 点に設定し、30 日間を実施期間として、滅菌水溶液中での [1-¹⁴C]-オキサミルの加水分解が調査された(Clark, 2014: DuPont-39015)。被験物質の濃度は 0.928–1.04 mg/L であった。

予備実験において pH 4 でのオキサミルの安定性が示されたため、最終的な試験ではこの pH 条件は採用されなかった。最終的な試験では、pH 7 と pH 9 の緩衝液に被験物質が添加され、20°C から 30°C の範囲でインキュベーション後、様々な時間間隔ごとに放射化学検出器付きの HPLC 並びに LSC によって分析された。投与した放射活性(AR) に対して平均 97.8 から 100.7% の率で、放射活性が各試験溶液から定量的に回収された。

pH と温度ごとに、10%AR を超える加水分解物が同定された。 [¹⁴C]-オキサミルの添加によって同定された主要な変換産物は IN-A2213 であった。様々な pH と温度における水溶性溶液中でのオキサミルの一次 DT₅₀ の値(日)を、以下の表に要約した。

表 43 水溶性溶液中におけるオキサミルに対する DT₅₀ と DT₉₀

表 44 緩衝液中における主要変換産物、IN-A2213 の最大量(%AR)と経過日

オキサミルは、酸性条件下(pH 4)で加水分解的に安定であったが、中性条件下(pH 7) 及びアルカリ条件下(pH 9)では不安定であった。試験された pH の範囲を通じて、より温度が高いほど、加水分解の速度は早かった。これらの結果に基づき、pH 7 では 20°C を超えた場合に、pH 9 では試験された全ての温度帯において、オキサミルは加水分解的に不安定であると考えられる。

残留分析

分析法

植物性また動物性マトリクス中のオキサミル残留物を分析対象とする分析法の記述が妥当性確認データとともに JMPR に提出された。分析法では、最初に溶媒抽出が行われる。カラム精製の後、HPLC 分析を行うためにオキサミル残留物が調製される。オキサミル残留物は、蛍光あるいは質量分光(MS/MS)測定検出により測定される。LOQ は 0.01 mg/kg である。これら分析法の詳細な記述を以下に示す。

植物性マトリクス

メロン、レタス、テンサイ、ジャガイモ、柑橘類(DuPont-4722)

分析対象化合物： オキサミル

HPLC-PCD/Fluo

LOQ: 0.01 mg/kg

説明

試料(15 g)からアセトン抽出し、ジクロロメタン/石油エーテル(1:1, v/v)に分配した。抽出物の等量をエバポレーターにかけ、アミノプロピル基結合シリカカートリッジを使用した固相抽出により精製した。オキサミル残留物は、ポストカラム誘導体化と蛍光検出器を備えた HPLC(HPLC-PCD/Fluo)により測定された。

メロン、レタス、テンサイ、ジャガイモ、柑橘類(DuPont-3702)

分析対象化合物： オキサミル、IN-A2213 (オキサミルオキシム)

HPLC-CS/UV

LOQ: 0.02 mg/kg (両分析対象化合物ともに)

説明

試料(3 g)から、アセトンを溶媒とする高速溶媒抽出(ASE)により抽出した。夾雑物等を除くために、抽出物全てを ENVI-Carb SPE カートリッジを用いて精製した。SPE 溶出物の全てを約 0.5 mL になるまでエバポレーションにより濃縮した。残留物を 10%アセトン・シクロヘキサン混液(v/v)に溶解し、精製を完了させるためにシリカメガボンド SPE カートリッジに供した。カートリッジからの溶出液を約 0.5 mL になるまで窒素下でエバポレートし、8%アセトニトリル・水混液により 2 mL に定容した。最終溶液をフィルター濾過後、カラムスイッチングと UV 検出器付きの HPLC (HPLC-CS/UV)により分析した。

ジャガイモ(DuPont-1125)

分析対象化合物： オキサミル

LC-MS No.0259

LOQ: 0.01 mg/kg

説明

試料(15 g)からアセトン抽出し、ジクロロメタン/石油エーテル(1:1, v/v)に分配した。抽出物の等量をエバポレートし、アミノプロピルカートリッジを使用した固相抽出により精製した。オキサミル残留物は LC-MS により測定された。

小麦穀粒、綿実、キウリ、オレンジ(DuPont-33191)

分析対象化合物： オキサミル

LC-MS/MS (m/z 237→72; 定量用、 m/z 237→90; 確認用) Charles River Analytical Procedure No. 1901.01

LOQ: 0.01 mg/kg (小麦穀粒、綿実及びキウリ)、0.05 mg/kg(オレンジ)
説明 試料(15 g)からアセトン抽出し、ジクロロメタン/石油エーテル(1:1、v/v)に分配した。抽出物の等量をエバポレートし、アミノプロピルカートリッジを使用した固相抽出により精製した。オキサミル残留物は、陽イオンエレクトロスプレーイオン化(ESI)を採用した LC-MS/MS により測定された。

タバコの葉(新鮮な葉、乾燥させたまた発酵させた葉)(DuPont-17601)

分析対象化合物： オキサミル

LC-MS (No.0893)

LOQ: 0.01 mg/kg
説明 試料(15 g)からアセトニトリル抽出し、ヘキサンに分配した。アセトニトリル抽出物の等量をエバポレートし、アミノプロピルカートリッジを使用した固相抽出により精製した。オキサミル残留物は、LC-MS により測定された。

タバコの葉(乾燥したもの)、小麦、トマト、アボガド、グレープ(DuPont-41730)

分析対象化合物： オキサミル

LC-MS/MS (m/z 237→72; 定量用、 m/z 237→90; 確認用)

QuEChERS

LOQ: 0.01 mg/kg
説明 試料(2 g)を 50 mL 容ポリプロピレン製遠沈管にはかりとる。各試料に対し、内部標準の Carbofuran-d3 を 100 μ L を加えた。水(10 mL)と 1%酢酸を含むアセトニトリル(10 mL)を 1 g の無水酢酸ナトリウムとともに試料に加えた。20 秒間ボルテックスにかけた後、4 g の無水硫酸マグネシウムを加え、1700 rpm で 1 分間浸透した。その後、3600 rpm で 5 分間遠心した。上精を 400 mg の PSA と 1200 mg の MgSO₄ を含む、15 mL 容 QuEChERS 遠沈管に移した。3600 rpm で 5 分間遠心後、上精 5 mL を 15 mL のポリプロピレン製遠沈管に移し、窒素を吹き付けて、0.2–0.3 mL になるまで乾燥させた。この溶液をメタノール・0.1 M 酢酸アンモニウム (1:1、v/v)により系統希釈した。試料溶液はフィルター濾過後、LC-

MS/MS (陽イオンエレクトロスプレーイオン化)により測定された。

抽出効率

DuPont-41730(QuEChERS 法)、DuPont-17601(作物残留物法 No. 0893)そして、Dupont-32188(植物代謝の方法)(Cochrane, 2015: DuPont-44316)に記載されている方法を用いて農産品から抽出される $[^{14}\text{C}]$ -オキサミルの量を比較するための実験が行われた。作物サンプルには、 $[1-^{14}\text{C}]$ オキサミルを4回処理したトマトとトマトフォリージが選ばれた。最初の投与は、トマト植物体が移植された直後に 2.0 kg ai/ha を目標投与率として投与された。この1回目の投与に引き続き、14日間隔、1.0 kg ai/ha の投与率で3回の投与が行われ、収穫前の期間(PHI)として21日間を経過した。

この試験の目的において、作物に含まれる興味の対象となる残留はオキサミルだけであった。果実とフォリージサンプルから抽出された成分のプロファイルは、フラクションコレクターと放射性検出器を備えた HPLC によって比較された。放射性クロマトグラムにより、使用した抽出技術によらず、全てのサンプルにおいて、オキサミル(対象とした残留物)の分布と濃度が類似していることが示された。比較データを以下に示す。

表 45 オキサミル残留物分析法の抽出効率

HPLC の定量データは、作物残留物法と QuEChERS 法が、対象親化合物であるオキサミルの抽出に適していることを示していた。

植物性マトリクスを対象とした妥当性確認データは表 46 に要約されている。

表 46 植物性マトリクスに添加されたオキサミルの回収データの要約

CR: 同時回収、MV: 分析法の妥当性確認、ILV: 独立試験所による妥当性確認

動物性マトリクス

乳、筋肉組織、肝臓、脂肪、卵(DuPont-38597)

分析対象化合物： オキサミル

LC-MS/MS (m/z 237→72 : 定量用、 m/z 237→90 : 確認用)

LOQ: 0.01 mg/kg

説明 試料(5 g)に 0.1%ギ酸・メタノール 10 mL を加え、1100 往復/分で

2 分間振とうした。その後 3000 rpm で 10 分間遠心分離し、抽出液を得た。油性の供抽出物は 10 mL のヘキサンを加えボルテックスした後に、3000 rpm で 5 分間遠心することで除かれた。ヘキサン層が捨てられた。15 mL 用遠沈管中で、0.25 g の SAX(強アニオン交換)吸着剤を各試料からの抽出物(以下に示す少量)に加え、さらに精製した。肝臓、脂肪、卵、牛の筋肉組織については 400 μ L、乳(低脂肪及び全乳クリーム)については 600 μ L。HPLC 用の水を用いて抽出物をトータルで 10 mL に合わせ、SAX 吸着剤を拡散させるために 10 秒間ボルテックスした。試料を 3000 rpm で 5 分間遠心することで SAX 吸着剤を除いた。精製した各抽出物を LC-MS/MS(陽イオンエレクトロスプレーイオン化)を用いて測定した。

血液(DuPont-38598)

分析対象化合物： オキサミル

LC-MS/MS (m/z 237 \rightarrow 72 : 定量用、 m/z 237 \rightarrow 90 : 確認用)

LOQ: 0.01 mg/kg

説明

100 μ L の血液を 15 mL 容遠沈管にはかりとった。0.1%ギ酸・メタノール 400 μ L を加えた。15 秒ボルテックスにかけた後、均質性を確実にするために数回反転させ、さらに追加で 15 秒間ボルテックスにかけた。HPLC 用の水 0.5 mL を加えて希釈した後、再度 15 秒間ボルテックスにかけた。抽出の後、3000 rpm で 5 分間遠心分離し、沈殿したタンパク質を分離した。遠心分離の後、20 μ L の抽出物を 50 \pm 10 mg の SAX と 980 μ L の水が入った 15 mL 容遠沈管にはかりとった。均質性を確実にするために、希釈した試料はボルテックスにかけられた。3000 rpm で 5 分間遠心することで、SAX 吸着剤は除かれた。精製された抽出物のそれぞれを、LC-MS/MS 分析(陽イオンエレクトロスプレーイオン化)に供した。

乳、卵、筋肉組織、肝臓、脂肪(DuPont-41763)

分析対象化合物： オキサミル

LC-MS/MS (m/z 237 \rightarrow 72 : 定量用、 m/z 237 \rightarrow 90 : 確認用) QuEChERS

LOQ: 0.01 mg/kg

説明

試料(2 g)を 50 mL 容ポリプロピレン製遠沈管にはかりとる。各試料に対し、内部標準の Carbofuran-d3 を 100 μ L を加えた。水(10

mL)と1%酢酸を含むアセトニトリル(10 mL)を1 gの無水酢酸ナトリウムとともに試料に加えた。20秒間ボルテックスにかけた後、4 gの無水硫酸マグネシウムを加え、1700 rpmで1分間浸透した。その後、3600 rpmで5分間遠心した。上精を400 mgのPSAと1200 mgのMgSO₄を含む、15 mL容QuEChERS遠沈管に移した。3600 rpmで5分間遠心後、上精5 mLを15 mLのポリプロピレン製遠沈管に移し、窒素を吹き付けて、0.2–0.3 mLになるまで乾燥させた。この溶液をメタノール・0.1 M 酢酸アンモニウム (1:1、v/v)により系統希釈した。試料溶液はフィルター濾過後、LC-MS/MS (陽イオンエレクトロスプレーイオン化)により測定された。

動物性マトリクスを対象とした分析法の妥当性確認データは、表 47 に要約して示した。

表 47 動物性マトリクスに添加したオキサミルの回収データの要約

CR: 同時回収, MV: 分析法の妥当性確認, ILV: 独立試験所による妥当性確認

土壌

土壌(DuPont-38689)

分析対象化合物: オキサミル

LC-MS/MS (*m/z* 237→72: 定量用、*m/z* 237→90: 確認用)

LOQ: 0.01 mg/kg

説明 土壌(10 g)にメタノール・水混液(9:1) 10 mLを加え、1100 往復/分で2分間振とうした。その後3000 rpmで10分間遠心分離し、抽出液を得た。同じ操作をもう一度繰り返し、20 mLの土壌抽出物を得た。抽出液をシリンジフィルターで濾過した後、100 µLが1 mLになるよう、水で希釈した。希釈液をLC-MS/MS(陽イオンエレクトロスプレーイオン化)を用いて測定した。

土壌(DuPont-2392, Revision No.1)

分析対象化合物: オキサミル、IN-A2213

LC-MS

LOQ: 0.01 mg/kg

説明 土壌(13 g)とシリカゲル(2/1、w/w)を混ぜ合わせた。土壌とシリカゲルとの混合物を ASE 抽出セルに設置した。0.01%ギ酸アセトニトリル/メタノール根茎(80:20、v/v)で抽出した。抽出物に 0.01 ギ酸溶液 1 mL を加え、窒素下で 1.5 mL まで濃縮した。濃縮物を 0.01%ギ酸溶液で 10 mL に定容し、ソニケーションをかけ振とうした。濾過した溶液を LC-MS 分析に供した。

土壌(DuPont-7191, Revision No.1)

分析対象化合物： オキサミル、IN-A2213

LC-MS/MS オキサミル(m/z 237→72：定量用、 m/z 237→90：確認用)、IN-A2213(m/z 163→72：定量用、 m/z 163→90：確認用)

LOQ: オキサミル、IN-A2213 ともに 0.005 mg/kg

説明 土壌試料は、あらかじめ 50°C に温めておいた 2.5%ギ酸メタノール/アセトニトリル(25/27、v/v)を加え振とうすることで抽出された。抽出物の等量がはかりとられ、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノール/0.1%ギ酸(10/90、v/v)に溶媒置換された。試料は逆相 LC-MS/MS(陽イオンエレクトロスプレーイオン化)により分析された。

土壌を対象とする分析法の妥当性確認データは、表 48 に要約して示した。

表 48 土壌に添加したオキサミル及び IN-A2213 の回収データの要約

MV:分析法の妥当性確認 ILV: 独立試験所による妥当性確認

保存した分析サンプル中での農薬残留物の安定性

JMPR は、凍結保存された植物性農産品におけるオキサミル残留物の保存安定性に関して、オレンジ、トマト、レタス、テンサイそして、ジャガイモサンプル中のデータを受領した。

オキサミルの安定性は、0.50 mg/kg の濃度になるようオキサミルが添加されたレタス、トマト、テンサイ、ジャガイモ、オレンジの皮のホモジナイズされた試料を用いて検討された(Dubey et al., 2002: DuPont-4235)。添加サンプルは、約-18°Cの冷凍庫で保存された。保存されたサンプルは約 0、3、6、12、18 そして 24 ヶ月の間隔で分析された。野菜サンプルにおけるオキサミル残留物の濃度は、カラムスイッチ機構と UV 検出器を備えた HPLC (HPLC-CS/UV)により定量された。オレンジの皮におけるオキサミル残留物

の濃度は、ポストカラム誘導体化後に蛍光検出する HPLC システム(HPLC-PCD/Fluo)により定量された。LOQ は、0.01 mg/kg であった。

表 49 保存された植物性マトリクス添加サンプルからのオキサミルの回収

0.10 mg/kg の濃度でオキサミルを添加した磨砕したオレンジサンプルは、約-20℃で12ヶ月間保管された(Cairns et al., 2013: DuPont-32189)。Report No. DuPont-33191 に記載されている Charles River Analytical Procedure No. 1901. 01 によりオキサミル残留物が分析された。アセトンとともにホモジナイズし、溶媒混合物を振とうすることで、オキサミル残留物は抽出された。抽出物を SPE 精製した後、LC-MS/MS により定量した。LOQ は 0.005 mg/kg であった。

表 50 保存されたオレンジ添加サンプルからのオキサミルの回収

使用基準

オキサミルは種々の作物に使用登録がされている。JMPR は、イタリア、オランダ、スペインそしてイギリスにおけるオキサミルのラベルを受領した。JMPR が利用することができるようになった、オキサミルの登録された使用に関する情報を以下の表にまとめる。

表 51 各作物に対して登録されたオキサミルの使用

輪作作物の制限:

イタリアにおける 50 g/kg GR に対して; レタス及び類似の作物、ヘッドキャベツ、リーフキャベツ、そしてタマネギは、投与の 120 以内に植え付けることが推奨される。

スペインにおける 100 g/L SL に対して; 輪作において作物は、最終投与の 30 日後に植え付けることができる。

*保護された環境下(グリーンハウスもしくはトンネル)のみ

作物残留試験の結果として得られた残留物

JMPR は以下の作物を対象に実施されたオキサミルの作物残留試験の情報を受領した。

土壌処理のためにオキサミル製剤が投与された。圃場試験が実施された各サイトでは通常、未処理のコントロール区と処理区とが用意された。一般に、投与率と残留濃度は、有効数字を2桁に丸めてある。

最大残留濃度、STMRs そして HRs の推定に使用された残留濃度は、下線を引いて示した。

試験所報告書には、作物残留試験サンプルの残留レベルに類似した添加濃度からの操作回収率を含む妥当性確認データが含まれていた。分析日の日付及び残留サンプルを保存した期間もまた提供された。全ての試験はコントロール区を含んでいたが、コントロール区から得られたサンプルに残留物が見つかった場合を除き、コントロールデータは表に記録されていない。回収率により残留データは補正されていない。

一般に、作物残留試験の条件は、圃場報告書に詳細がまとめられていた。大部分の圃場報告書には、使用した投与方法、プロットサイズ、サンプルサイズ、そしてサンプリングの実施日に関するデータが含まれていた。

アブラナ科野菜 (アブラナ科葉菜類を除く)

芽キャベツ

JMPR は、北ヨーロッパで実施された芽キャベツを対象とした3件の作物残留試験(収穫試験)の結果を受領した(Foster, 2005: DuPont-14669)。各試験では、粒剤投与器によりGR製剤(100 g/kg オキサミル)が1度、処理区に投与された。栽培期間を通じた投与率が0.5 g ai/m²であるのに対し、0.5 g ai/m²(5 kg ai/ha)を目標の投与率として投与が行われた。投与は、芽キャベツの若い苗(BBCH 12-14)を植え付ける直前に行われた。全ての試験について、芽キャベツのサンプル(芽キャベツ)は、商業栽培において通常収穫されるのに適切な日(BBCH 49)に採取された。最終投与日(DALA)の158日後にサンプルは採取された。1つのサンプリング期間から得られたコントロール芽キャベツと処理済み芽キャベツの1つずつのサンプルが分析に供された

Report No. DuPont-11125 に記載された分析法により、試料中のオキサミルが分析された。LOQは0.01 mg/kgであり、LODは0.007 mg/kgであった。芽キャベツサンプルからの平均回収率は0.01 mg/kgで95%、0.1 mg/kgで91%であった。処理された芽キャベツ試料は-18±5 °Cの条件で、サンプリングから分析までの2ヶ月未満の期間保存された。

表 52 北ヨーロッパで行われた作物残留試験により得られた芽キャベツにおけるオキサミルの残留

分析部位: 芽キャベツ

* 被験物質投与直後の土壤に植え付けられた、植物体の生育度

果菜類、キウリ

果菜類サブグループ、キウリーキウリ及びサマースカッシュ
キウリ及びズッキーニ

JMPR は、南ヨーロッパで実施された保護されたキウリを対象とした 11 試験(減衰試験)と保護されたズッキーニを対象とした 11 試験(減衰試験)のデータを受領した。各試験では、ドリブルバー付きで散水した後にドリップ灌水をするかあるいは、直接ドリップ灌水をするかによって 2 度 SL 剤(100 g/L)が投与された。移植直後に処理区には投与がされ、投与後最低でも 10±1 日たった後でもう一度投与された。一回目の投与では、2.0 kg ai/ha が標的投与率とされた。1 栽培期の投与率である 3.0 kg ai/ha に対して、2 回目の投与では、1.0 kg ai/ha が標的投与率とされた。圃場のある全ての地域において、キウリ/ズッキーニサンプルは、最終投与(DALA)の 0 から 85 日後に採取された。

Report No. DuPont-11125 に記載された分析法 No. 0259 によりサンプル中のオキサミル残留物が分析された(Boissinot, 2007; DuPont-19518 and Haigh, 2011; DuPont 29314)。LOQ は 0.01 mg/kg、LOD は 0.007 mg/kg であった。処理されたキウリ/ズッキーニサンプルは、サンプリングから分析されるまでの最低 9 ヶ月の間、-18±5 °C の条件で保存された。

Report No. DuPont-33191 に記載されている Charles River Laboratories Analytical Method No. 1901 により、サンプル中のオキサミル残留物が分析された(Haigh, 2012; DuPont-31505)。LOQ は 0.01 mg/kg であり、LOD は 0.003 mg/kg であった。LOQ(0.01 mg/kg)の濃度から 0.5 mg/kg の濃度までの範囲で添加された非投与サンプルからの同時回収は 63-96%であった。添加濃度とマトリクスとの組み合わせごとの平均回収は 72-93%であった(添加濃度とマトリクスとの組み合わせごとに 2 から 3 の添加試料)。サンプリングから分析までの最低 10 ヶ月間、投与されたサンプルは-18±5 °C に保存された。

表 53 南ヨーロッパで実施された作物残留試験により得られた保護されたキウリとズッキーニにおけるオキサミル残留物

分析部位: 果実

-0:最終投与当日、投与される直前

果菜類サブグループ、キウリーメロン、パンプキン、カボチャ
メロン

JMPR は南ヨーロッパで実施された保護されたメロンを対象とした 13 試験(減衰試験)のデータを受領した(Haigh, 2011 and 2012)。各試験では、移植後すぐに 2.0 kg ai/ha の標的投与率で SL 剤(100 g/L オキサミル)が投与され、続けて 1.0 kg ai/ha が投与された。全ての投与は、酸性(pH 5-6)にした水を用いて、ドリップ灌水システムを通じて行われた。10±1 日間の再投与間隔で 5 回投与された。

Report No. DuPont-11125 に記載された Charles River Laboratories Analytical Method No. 0259 を用いて試料中のオキサミル残留物が分析された(Haigh, 2011: Dupont-29316)。LOQ は 0.005 mg/kg、LOD は 0.0033 mg/kg であった。サンプリングから分析までの 9 ヶ月以内の期間、処理されたメロンサンプルは-18±5 °C で保存された。

Report No. DuPont-33191 に記載された Charles River Laboratories Analytical Method No. 1901 を用いて、試料中のオキサミル残留物が分析された(Haigh, 2012: DuPont-31508)。LOQ は 0.005 mg/kg、LOD は 0.0015 mg/kg であった。サンプリングから分析までの 8 ヶ月以内の期間、処理されたサンプルは約-18°C で保存された。

表 54 南ヨーロッパで実施された作物残留試験から得られた保護されたメロンにおけるオキサミル残留物

分析部位:皮(上段)、果肉(下段)

* メロン全体の残留濃度は、皮と果肉の残留濃度と各画分の重量により計算された。全体の濃度(mg/kg)=[果肉濃度(mg/kg)+{皮濃度(mg/kg)x(皮重量 kg/果肉重量 kg)}]/[1+(皮重量 kg/果肉重量 kg)]

訳注 1)皮と果肉の重量は提供されていない。皮の濃度を A、果肉の濃度を B、皮の重量を C、果肉の重量を D として式を立て整理するとわかりやすい。

果実全体の濃度=(AC+BD)/(C+D)={(AC+BD)/D}/{(C+D)/D}=(B+ AC/D)/(1+C/D)

果菜類、ウリ科以外

トマトサブグループ

トマト

JMPR は、南ヨーロッパで実施された保護されたチェリートマトを対象とした 12 件の試験(減衰試験)と、保護されたトマトを対象とした 21 件の試験(減衰試験)のデータを受領した(Boissinot et al., 2007 and Haigh et al., 2011, 2012)。各試験では、ドリブルバー付きで散水した後にドリップ灌水をするかあるいは、直接ドリップ灌水をするかのいずれかによって 3 回から 4 回 SL 剤(100 g/L オキサミル)が投与された。最初の投与は、移植

直後に各処理区に対して行われた。各試験地域における処理区では、予想される最初の商業用収穫から考えて約 10 日間の間隔で 2 回あるいは 3 回の追加投与が行われた。オキサミルの最初の投与では、2.0 kg ai/ha が標的投与率とされた。栽培期を通じた投与率が 4.0 から 5.0 kg ai/ha であることを踏まえ、2 から 4 回目のオキサミル投与では、1.0 mg ai/ha が標的投与率とされた。

Report No. DuPont-11125 に記載された Charles River Laboratories Analytical Method No. 0259 を用いて、試料中のオキサミル残留物が分析された(Boissinot et al., 2007: DuPont-19521, DuPont-19519 Revision No. 1 and Haigh et al., 2011: DuPont-29313)。LOQ は 0.01 mg/kg であり、LOD は 0.007 mg/kg であった。

Report No. DuPont-33191 に記載された Charles River Laboratories Analytical Method No. 1901 を用いてサンプルにおけるオキサミル残留物が分析された(Haigh et al., 2012: DuPont-31506)。LOQ は 0.010 mg/kg であり、LOD は 0.003 mg/kg であった。

サンプリングから分析までの 8 ヶ月以内の期間、処理された保護トマトサンプルは 18±5 °C で保存された。

表 55 南ヨーロッパで実施された作物残留試験により得られた保護されたチェリートマト並びにトマトにおけるオキサミル残留物

分析部位: 果実

-0:最終投与当日、投与される直前

JMPR は、南ヨーロッパで実施された保護されたトマトを対象とした 8 件の作物残留試験(減衰試験)データを受領した(Françon et al., 2001: DuPont-4583)。3 kg ai/ha (畝間に投与)あるいは 5.5 kg ai/ha(ブロードキャスト投与)のいずれかの投与率で、移植時に 1 回、オキサミル(GR 剤として 50 g/kg)が投与された。区画からは、通常収穫の最も早い段階にサンプルが採取された。

DuPont-4722 において妥当性確認されている分析法に従って、トマト果実中のオキサミル残留物濃度が、ポストカラム誘導体化後に蛍光検出する HPLC 法(HPLC-PCD/Fluo)によって定量された。LOQ は 0.010 mg/kg、LOD は 0.005 mg/kg であった。

表 56 南ヨーロッパで実施された作物残留試験により得られた保護されたトマトにおけるオキサミル残留物

分析部位: 果実

ペッパーサブグループ

ペッパー

JMPR は、南ヨーロッパで行われた保護されたペッパーを対象とした 16 件の作物残留試験(減衰試験)データを受領した(Boissinot, 2007: DuPont-19522, Revision No. 1 and Haigh, 2011: DuPont-29315)。各試験において、ドリップ灌漑あるいはドリップ灌漑システムを介した酸性の水(pH 5-6)により、SL 剤(100 g/L オキサミル)が 3 から 4 回投与された。各処理区では、移植直後に最初の投与が行われた。予想される最初の商業用収穫から考えて 10±1 日間の間隔で追加投与(2 回から 4 回)が行われた。最初の投与の標的投与率は 2.0 kg ai/ha であった。栽培期を通じた投与率が 4.0 あるいは 5.0 kg ai/ha であることを踏まえ、全ての追加投与はそれぞれ 1.0 kg ai/ha を標的投与率として行われた。

Report No. DuPont-11125 に記載された Charles River Laboratories Analytical Method No. 0259 を用いてサンプル中のオキサミル残留物が分析された。LOQ は 0.01 mg/kg、LOD は 0.007 mg/kg であった。処理され保護されたペッパーサンプルは、サンプリングから分析までの 6 ヶ月以内の期間、-18±5 °C で保存された。

表 57 南ヨーロッパで行われた作物残留試験により得られた保護されたペッパーにおけるオキサミル残留物

分析部位: 果実

ナスサブグループ

ナス

JMPR は、南ヨーロッパで行われた保護されたナスを対象とした 12 件の作物残留試験データを受領した(Boissinot et al., 2007 and Haigh et al., 2011, 2012)。各試験において、ドリップ灌漑あるいはドリップ灌漑システムを介した酸性の水(pH 5-6)により、SL 剤(100 g/L オキサミル)が 4 から 5 回投与された。移植直後に、各処理区への最初の投与が行われた。処理区には 3 あるいは 4 回の追加投与が行われた。予想される最初の商業用収穫から考えて 10±1 日間の間隔で投与が行われた。オキサミルの最初の投与は 2.0 kg ai/ha を目標投与率として、2 回目から 5 回目までの投与は 1.0 mg ai/ha を目標投与率として行われた。

Report No. DuPont-11125 に記載されている Charles River Laboratories Analytical Method No. 0259 を用いて、試料におけるオキサミル残留物が分析された(Boissinot et al., 2007: DuPont-19520, Revision No. 1 and Haigh, 2011: DuPont-29317)。LOQ は 0.01 mg/kg であり、LOD は 0.007 mg/kg であった。

Report No. DuPont-33191 に記載されている Charles River Laboratories Analytical Method No. 1901 を用いて、サンプル中のオキサミル残留物が分析された(Haigh, 2012: DuPont-31509)。LOQ は 0.01 mg/kg であり、LOD は 0.003 mg/kg であった。

サンプリングから分析までの 8 ヶ月以内の期間、処理済みの保護されたナスサンプルは-18±5 °C で保存された。

表 58 南ヨーロッパで実施された作物残留試験により得られた保護されたナスにおけるオキサミルの残留物

分析部位: 果実

根菜類

根菜サブグループ

ニンジン

JMPR は、ヨーロッパで実施されたニンジンを対象とした 9 件の作物残留試験(2 つの減衰試験と 7 つの収穫試験)データを受領した(Foster et al., 2003 and 2004)。各試験において、畝 1 m あたり 0.090 g ai あるいは、0.074 g ai を標的濃度として、100 g/kg GR 剤が 1 度だけ粒剤として畝間に投与された。各サンプリング間隔で、処理区とコントロール区から地上部を除いたニンジンの根の二重サンプルが分析のために採取された(Foster et al., 2003: DuPont-13037)。各試験において、ドリルに取り付けられた粒剤投与機を用いて、100 g/kg GL 剤のオキサミルが 1 度だけ、処理区への植え付け時に投与された。投与率は(線状、畝間において)、畝 1 m あたり 0.083-0.43 g ai であった(Foster et al., 2004: DuPont-14668)。

Report No. DuPont-11125 に記載された Charles River Laboratories Analytical Method No. 0259 を用いて、サンプルにおけるオキサミル残留物が分析された。LOQ は 0.01 mg/kg であり、LOD は 0.007 mg/kg であった。サンプリングから分析までの 4 ヶ月以内の期間、処理されたニンジンの根サンプルは約-20°C で保存された。

表 59 ヨーロッパで実施された作物残留試験により得られたニンジンにおけるオキサミルの残留物

分析部位: 根

テンサイ

JMPR は、ヨーロッパで実施されたテンサイを対象とする 19 件の作物残留試験データを受領した。各試験では、植え付け時に、約 2.5 kg ai/ha を目標投与率として、畝間に 1 回、オキサミル(100 g/kg あるいは 50 g/kg の GR 剤として)が投与された。DuPont-3702 において妥当性確認された方法に従い、カラムスイッチングと UV 検出を付属した HPLC(HPLC-CS/UV)によって、オキサミル残留物が定量された。LOQ は 0.02 mg/kg であり、LOD は 0.01 mg/kg であった(Françon et al., 2000: DuPont-2408)。

DuPont-4722 において妥当性確認された方法に従って、ポストカラム誘導体化と蛍光検出を伴った HPLC (HPLC-PCD/Fluo)により、オキサミル残留物が定量された。LOQ は 0.01 mg/kg であり、LOD は 0.005 mg/kg であった(Françon et al., 2001: DuPont-3940 and Zenide et al., 2002: DuPont-4582, Revision No. 1)。本試験により採取されたサンプルは、6 ヶ月を超えない期間、-20°C あるいはそれ以下の温度で保存された。

表 60 ヨーロッパで実施された作物残留試験により得られたテンサイにおけるオキサミルの残留物

塊茎・球茎サブグループ

ジャガイモ

JMPR は、ヨーロッパで実施されたジャガイモを対象とした 12 件の作物残留試験データを受領した。南ヨーロッパの各試験地域において、約 3 kg ai/ha の投与率で、植え付け時に 1 回のオキサミル(5 g/kg GR 剤として)が畝間に投与された。

DuPont-4722 において妥当性確認された方法に従い、ポストカラム誘導体化と蛍光検出を付随した HPLC (HPLC-PCD/Fluo)により、オキサミル残留物が定量された。LOQ は 0.01 mg/kg であり、LOD は 0.005 mg/kg であった。本試験により得られたサンプルは、4 ヶ月を超えない期間、約-20 °C あるいはそれ以下の温度で保存された(Zenide, 2002: DuPont-5989)。

植え付け時に、オキサミル 100 g/kg GR 剤が、1 度だけ粒剤土壌投与された。目標投与率を 5.5 kg ai/ha 並びに 4.0 kg ai/ha として、主要な品種のジャガイモに投与された。

Report No. DuPont-11125 に記載されている Charles River Laboratories Analytical Method No. 0259 を用いて、試料におけるオキサミル残留物が分析された。LOQ は 0.005 mg/kg、LOD は 0.0033 mg/kg であった。サンプリングから分析までの 6 ヶ月未満の期間、処理されたジャガイモサンプルは、-18±5°C で保存された(Boissinot, 2007: DuPont-19526)。

表 61 ヨーロッパで実施された作物残留試験から得られたジャガイモにおけるオキサミルの残留物

分析部位: 塊茎

保存及び加工における残留物の動態

加工における動態

JMPR は、オキサミルの高温加水分解並びにジャガイモ加工中のオキサミル残留物の動態に関する情報を受領した。

JMPR が作物残留試験に関する情報を受領したジャガイモは、消費される前に加工されるかもしれない。ジャガイモにおけるオキサミル残留物に対する加工係数が計算されている。

高温加水分解

pH が 4、5、6 の無菌緩衝液を用いて、 $[^{14}\text{C}]$ -オキサミルの加水分解が試験された(Lee, 2001: DuPont-4025)。この試験に使用された緩衝液は、0.01 M 酢酸緩衝液(pH 4 並びに pH 5)、及び 0.01 M リン酸緩衝液であった。この試験は、被験物質ごとに、独立し、キャップのついた滅菌バイアルに含まれた処理済み滅菌緩衝液で構成された試験システムを用いて実施された。この試験システムは、殺菌(pH 4、90°Cで 20 分)、焼く/ゆでる(pH 5、100°Cで 60 分)そして滅菌(pH 6、120°Cで 20 分)の条件下で処理された。緩衝溶液に被験物質を添加した直後、及び加熱した後サンプルの温度が室温(約 20°C)に戻った後にサンプルが採取された。

サンプルの総放射活性量、親化合物並びに加水分解産物が分析された。

LSC による放射活性定量のために、各サンプリング間隔で 10 μL 等量の二重サンプルが抜き取られた。抜き取られた各サンプルのうちの 1 つについては、LC-ARC システムにより、放射活性の分布がすぐに分析された。

食品加工をシミュレートした条件下で、 $[^{14}\text{C}]$ -オキサミルは加工条件に依存して異なる速度で分解した。pH 4、90°Cの条件で 20 分間加熱した場合、分解は観察されなかった。pH 5、100°Cの条件で 60 分間加熱した場合、被験物質の 57.7%が IN-A2213 に分解した。また、pH 6、120°Cの条件で 20 分間加熱した場合には、全ての被験物質が IN-A2213 に分解した。

表 62 加工をシミュレートした条件下における放射活性の同定

ジャガイモ

2009年の生育期間にオキサミルの100 g/kg GR 剤を過剰投与し、ジャガイモ塊茎あるいはジャガイモ塊茎の加工画分におけるオキサミル残留物の程度を定量するための試験が、ヨーロッパにおいて実施された(Foster, 2009: DuPont-27667)。北ヨーロッパにおいて、酸性のコンポスト(pH 4.0–4.5)を含むコントロールまた処理済みの箱に植え付けた異なる早生ジャガイモ3品種を用いた3つの試験が実施された。全ての試験において、オキサミル100 g/kg GR 剤が、塊茎が植え付けられたその日に行われた第1回の投与を最初として、6回投与された。2回目の投与は28日後に行われ、その後7日間の間隔で3回から6回目までの投与が行われた。第1回目の投与にける目標投与率は16.5 kg ai/haであった。2回目から6回目の投与は、EUのクリティカルGAPの8倍である44 kg ai/haを生育期間の標的投与率とし、5.5 kg ai/haの標的投与率で実施された。

全ての試験において、最終投与の46日後、成熟した段階でジャガイモ塊茎のバルクサンプルが採取された。まず、試験ごとに、1つのジャガイモ塊茎コントロール生サンプルと、3つのジャガイモ塊茎処理済み生サンプルとが分析に供された。生の農産品(未調理ジャガイモ塊茎)における検出可能なオキサミル残留物の定量に続いて、調理済みジャガイモ塊茎サンプル(別々に焼かれた、ゆでられた、電子レンジにかけられたサンプル)を調製するための調理が行われた。バルクのジャガイモ塊茎サンプルを収穫した3日後に調理した。この3日間、バルクの未調理サンプルは、商業的な取組をシミュレートして冷暗所に保存した。分析した全てのサンプル(生及び調理したサンプル)は、収穫時に付着したコンポストを取り除くために軽く洗浄されており皮付きだった。

皮付きのジャガイモまるごとを、20分間ゆでる、45分間焼く、15分間電子レンジにかけることにより、調理済みサンプルは調製された。加工済み(調理済み)ジャガイモサンプルは、加工の約5時間以内に、凍結された(冷却後)。

Report No. DuPont-11125に記載された Charles River Laboratories Analytical Method No. 0259を用いて、サンプルにおけるオキサミル残留物が分析された。LOQは0.005 mg/kgであり、LODは0.0033 mg/kgであった。0.005 mg/kg及び0.10 mg/kgの濃度になるように用時添加した、15のコントロールの皮付きジャガイモ塊茎サンプル(未調理、電子レンジにかけられていない、ゆでられていない、焼かれていない)から得られたオキサミルの総回収率の平均は、94±10%であった。加工から分析までの1ヶ月以内の期間、加工ジャガイモ塊茎サンプルは約-18±5℃で保存された。

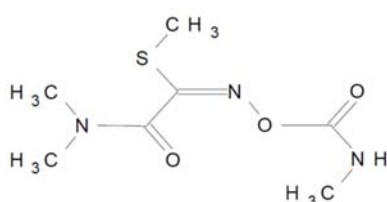
表 63 ジャガイモの加工農産品におけるオキサミル残留物

加工係数 = 加工農産品におけるオキサミル残留物 / 未加工ジャガイモ塊茎におけるオキサミル残留物
 残留濃度が LOD 以下の場合には、0.033mg/kg が計算に使用された

APPRAISAL

オキサミルは、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより作用するカーバメート系殺虫剤である。1980年のJMPRにおいて最初の評価(T, R)が行われ、定期的再評価(T, R)が2002年に行われた。CCPR第48回会合(2016年)において、2017年JMPRによる再評価のための、定期的再評価プログラムの優先順位リストに加えられた。

2017年JMPRは、物理的・化学的特性、家畜及び植物代謝、輪作作物における残留物、環境動態、分析法、GAP情報、保存安定性、芽キャベツ、キウリ、ズッキーニ、メロン、トマト、ペッパー、ナス、にんじん、テンサイそしてジャガイモを対象とした加工試験及び作物残留試験の情報を受領した。



N,N-dimethyl-2-methylcarbamoyloxyimino-2-(methylthio)acetamide

本評価書中では、代謝物に対して以下の略名が使用されている。

植物代謝

JMPRは、[1-¹⁴C]-オキサミルを使用し、ジャガイモとトマトを対象にして行われた、植物代謝試験の結果を受領した。

ジャガイモを対象とした代謝試験においては、種芋がプラスチック製ポットに植えられた直後に、[¹⁴C]-オキサミルが8 kg ai/haの率で土壌に投与された。¹⁴C-オキサミルが投与された植物体から得られた皮並びに皮むきされたジャガイモにおけるTRRは、それぞれ1.1 mg eq/kgと0.86 mg eq/kgであった。放射活性の大部分(~91%)は、皮(1.0 mg eq/kg)と皮むきされたジャガイモ(0.79 mg eq/kg)から抽出された。

皮(68% TRR、0.76 mg eq/kg)と皮むきされたジャガイモ(71% TRR、0.61 mg eq/kg)における抽出された主要な残留物は、メタノール/水により抽出されたIN-D2708であった。その他の抽出された残留成分の濃度は、0.02–0.07 mg eq/kgの範囲にあった。これらの極性の高い未知の代謝物のそれぞれの濃度は、ジャガイモ全体として<0.04 mg eq/kgであった。オキサミルあるいはIN-A2213(オキサミル-オキシム)は検出されなかった。

フォーリージ中での主要な残留物は、メタノール/水により抽出された(78% TRR、1.2 mg eq/kg)。主要なフォーリージ代謝物(46% TRR、0.69 mg eq/kg)は、酵素(β-グルコシダーゼ)

と酸(0.1 M HCl、90°Cで 6 時間)への抵抗性を持った水溶性成分であった。この代謝物は、IN-QKT34(IN-A2213 グルコシド)であると特徴づけられた。

トマトを対象とした代謝試験において、トマト植物体が移植された直後に、2.0 kg ai/ha の率で¹⁴C]-オキサミルが投与された。その後、各回 1.0 kg ai/ha の率で、14 日の間隔を置いて、葉面並びに土壌の両方に 3 回続けて投与された。2 kg ai/ha の率で 1 回、1 kg ai/ha の率で 3 回¹⁴C]-オキサミルを葉面投与した後の TRRs は、トマト果実中で 0.72–1.4 mg eq/kg、フォリージ中で 4.8–40 mg eq/kg の範囲にあった。同じ率と同じタイミングで土壌投与した後の TRRs は、トマト果実中で 0.33–0.81 mg eq/kg、フォリージ中で 5.5–11 mg eq/kg の範囲にあった。

葉面投与については、4 回目の葉面投与の 7 並びに 21 日後(DALA)に採取された果実中の TRR は、それぞれ 0.72 mg eq/kg と 0.99 mg eq/kg の濃度であった。最終投与の 7 日後並びに 21 日後に採取された果実を水で洗浄した結果、31% TRR(0.22 mg eq/kg)と 1.3%TRR (0.013 mg eq/kg)がそれぞれ放出された。表面洗浄液と均質化済みサンプルから得たメタノール/水抽出物を統合した結果、総抽出率は 94–96%となった。オキサミルは、7 DALA での抽出された主要な果実残留物であり 31% TRR(0.027 mg eq/kg)に相当していた。21 DALA 果実サンプルにおけるオキサミル濃度は、2.9% TRR (0.027 mg eq/kg)に減少していた。7 並びに 21 DALA 果実中で主要代謝物として同定されたその他の成分には、IN-N0079 (9.0–13% TRR、0.088–0.090 mg eq/kg)並びに IN-D2708 (21% TRR、0.21 mg eq/kg)が含まれていた。

葉面投与の 7 並びに 21 DALA に採取されたフォリージ中の TRR は、それぞれ 9.9 と 40 mg eq/kg であった。7 並びに 21DALA フォリージを水で表面洗浄した結果、37%TRR(3.6 mg eq/kg)と 22% TRR(8.7 mg eq/kg)がそれぞれ放出された。表面洗浄と均質化されたサンプルのメタノール/水抽出物の TRR が合一された結果、総抽出率は 97–98%となった。2つの採取時点とともに、オキサミルはフォリージで検出された優勢な成分(73–78%TRR、7.2–31 mg eq/kg)であった。IN-QKT34 はトマトフォリージにおいて主要な代謝物(11–13%TRR、1.2–4.2 mg eq/kg)であった。

土壌投与の 7、14、21DALA に採取された果実中の TRR は、0.33–0.81 mg eq/kg の範囲にあった。7 DALA の果実からは低濃度のオキサミル(5.9% TRR、0.047 mg eq/kg)が検出されたが、その後の果実サンプルからは検出されなかった。果実の主要な代謝物には、IN-A2213 (8.4–11% TRR、0.031–0.089 mg eq/kg)、IN-QKT34(4.8–11% TRR、0.016–0.071 mg eq/kg)、IN-N0079(2.3–22% TRR、0.015–0.073 mg eq/kg)そして IN-D2708(21% TRR、0.14 mg eq/kg)が含まれていた。

土壌投与の 7、14、21DALA に採取されたフォリージ中の TRR は、それぞれ 5.5 mg eq/kg、7.1 mg eq/kg そして 11 mg eq/kg であった。オキサミルは、7、14、21DALA のフォリージのそれぞれにおいて、19%、11% そして 6.3% TRR(1.1 mg eq/kg、0.75 mg eq/kg そして 0.73 mg eq/kg)であった。IN-QKT34 は主要なフォリージ代謝物(35–63% TRR、

1.9–7.1 mg eq/kg)であった。

要約すると、オキサミルはジャガイモとトマトにおいて、メチルカルバモイル基の加水分解により第一に代謝され、続けてコンジュゲーションにより IN-A2213 と IN-QKT34 (IN-A2213 グルコシド)を生じる。IN-A2213 は、開裂により代謝され IN-N0079 を与え、さらに酸化により代謝され IN-D2708 が生じる。

動物による代謝

JMPR は、搾乳山羊と産卵鶏について実施したオキサミルの家畜代謝試験の結果を受領した。家畜におけるオキサミルの代謝と分布が、[1-¹⁴C]-オキサミルを用いて調査された。

搾乳山羊には、毎日 59 mg の[1-¹⁴C]-オキサミルが 5 日間連続して経口投与された。飼料に換算すると 31 ppm の投与量に相当する。投与量の大部分(52%)が尿と糞に排出された。

[1-¹⁴C]-オキサミル投与後の TRRs は、肝臓において 8.4 mg eq/kg、腎臓において 4.6 mg eq/kg、筋肉相当部位において 1.3 mg eq/kg そして脂肪において 0.64 mg eq/kg であった。メタノール/水によって、組織中の TRR の 30–67%が抽出された。組織中の非抽出残留物の大部分(31–58% TRR)がプロテアーゼによる分解によって放出された。投与後 5 日目に、乳中の TRRs は最大値の 4.6 mg eq/kg に達した(プラトーには達しなかった)。乳中の TRR の約 2%がクロロホルム画分に観察され、67–73%TRR がメタノール/水抽出画分に、そして約 25–31%TRR がペレット中に残った。乳における非抽出残留物の大部分が、プロテアーゼ分解により放出された。

チオシアネートは乳における主要な代謝物(23–36% TRR、メタノール/水抽出物中で 0.35–1.5 mg eq/L の濃度でありさらにプロテアーゼ画分では 9.4–12% TRR (0.17–0.51 mg eq/L) の濃度であった)であり、全ての組織抽出物から検出された(2.8–31% TRR、0.14–0.43 mg eq/kg)。分析された全ての組織あるいは乳画分において親化合物のオキサミルが測定されることはなかった。

産卵鶏には毎日 3.6 mg の[1-¹⁴C]-オキサミルが 3 日間続けて経口投与された。飼料に換算すると 43 ppm の投与量に相当する。産卵鶏は、投与量の 71%を排泄した。

TRRs は、肝臓において 2.0 mg eq/kg、腎臓において 1.7 mg eq/kg、筋肉相当部位において 0.44–0.68 mg eq/kg、皮において 0.71 mg eq/kg そして脂肪において 0.064 mg eq/kg であった。最終投与後の 48–72 時間後(3 日目)に採取された卵のサンプルの黄身と白身のそれぞれの濃度は 1.1 mg eq/kg と 1.2 mg eq/kg であった。組織と卵における TRR の 47–93%がヘキサン、塩化メチル、酢酸エチル、そしてメタノール/水により抽出された。肝臓における TRR の 22%がメタノール/水に抽出され、24%が酢酸エチルにより抽出された。肝臓における非抽出残留物の大部分(33% TRR)は、プロテアーゼ分解により放出された。

オキサミルが存在する組織サンプルはなく、カーバメートを含む代謝物は検出されなかった。全ての組織及び卵における主要な代謝物はチオシアネートであると同定された。チオシアネートは、肝臓における TRR の 14%(0.27 mg eq/kg)、筋肉に相当する部位における TRR の 14%(0.088 mg eq/kg)、3 日目の卵の白身における TRR の 26%(0.30 mg eq/kg)、卵黄における TRR の 33%(0.35 mg eq/kg)を占めていた。

要約すると、オキサミルは山羊と産卵鶏においてチオシアネートや CO₂ のようなより分子量の小さな化合物に激しく分解された。組織中でタンパク質にくっついている残留物は TRR の 31–58%を占めた。ラットにおいて、組織中の放射活性が同定されなかったが、オキサミルでもその代謝物でもないことがわかった。

環境動態

土壌での動態

オキサミルは土壌処理として意図して使用されることから、JMPR は、好気性土壌における分解、土壌光分解及び圃場からの消失試験に関する情報を検討した。

好気性土壌における分解試験では、[1-¹⁴C]-オキサミルが 2 mg/kg あるいは 5 mg/kg (乾燥土壌ベース)の率で農業に使用される土壌に投与され、20°C で加温された。

IN-A2213、IN-D2708 そして CO₂ の 3 つが顕著な分解産物であった。投与した放射活性の 3.8%を超えるレベルで、その他の代謝物は観察されなかった。苛性トラップにみつかった ¹⁴CO₂ が最終かつ最も多量な分解物であった。試験された 8 つの土壌に対する DT₅₀ は、112 日だった 1 つの土壌を除いて、3–12 日間であった。IN-A2213 と IN-D2708 の最大濃度は、それぞれ投与放射活性(AR)の 5.0–51%と 25–78%であった。

ヨーロッパと米国において、オキサミルを 1.5–20 kg ai/ha の率で土壌に一回投与する、圃場土壌消失試験が行われた。ヨーロッパの土壌については、オキサミル、IN-A2213 そして IN-D2708 に対する DT₅₀ の値は、それぞれ 3.3–11、1.7–5.7、0.52–6.7 日であった。米国の土壌に対するオキサミルの DT₅₀ の値は 9–29 日であった。

結論として、オキサミルは土壌では持続しない(DT₅₀: 3–29 日)。

土壌光分解試験においては、乾燥重量として 5.3 mg ai/kg の濃度になるように、土壌の薄い層(2 mm)がオキサミルによって処理された。土壌サンプルは、キセノンランプにより再現された自然太陽光の下で 15 日間連続して光を照射されつつ 21°C ± 2°C に保たれた。

分解産物は IN-D2708、IN-N0079、IN-A2213 であり、それぞれ 45%AR(15 日目)、8.7%AR(5 日目)、3.6%AR(3 日目)の平均最大濃度に達した。オキサミルに対する DT₅₀ と DT₉₀ は、それぞれ光照射したサンプルにおいて 4.7 と 15.7 日、光照射しなかったサンプルにおいて 24.2 と 80.5 日であった。

土壌表面における光分解がオキサミルの分解経路の 1 つである。

水中での動態

JMPR は加水分解の情報を検討した。

加水分解試験において、オキサミルは 20–30°C で保温した後、加水分解に関して、pH 4 では安定であったが、pH 7 と pH 9 では安定ではなかった。オキサミルの DT₅₀ は、pH 7 では 4.2–21 日であり、pH 9 では 1 日未満であった。

輪作作物試験

JMPR は、[1-¹⁴C]-ラベルされたオキサミルを使用した閉鎖系輪作作物試験と、ラベルされていない化合物を用いた圃場輪作作物試験の結果を受領した。

閉鎖系輪作作物試験においては、輪作作物(大麦、キャベツ、ビーツ、ソルガム、そしてレタス)は、土壌投与の 30、120、363 日後(PBI)に種まきされた。[1-¹⁴C]-オキサミルが、8–20 kg ai/ha の率で、土壌に単回投与された。

コンテナに入れられたサンディロームは、その表面に 8.96 kg ai/ha の率で[1-¹⁴C]-オキサミルが投与され、グリーンハウスでエイジングされた。作物(赤ビーツ、キャベツそしてソルガム)の種子が 30 日と 120 日の PBI でコンテナにまかれた。30 日間エイジングされた土壌にまかれた作物の TRRs は、0.6–4.2 mg eq/kg であった。オキサミルそして/あるいは IN-A2213 に帰属させることのできる残留物の濃度は、30 日間の PBI で植えられた作物において 0.01–0.12 mg eq/kg であった。

コンテナにいれられたサンディロームの表面に、名目上 20.2 kg ai/ha の濃度で[1-¹⁴C]-オキサミルが投与された。30、120、363 日間エイジングさせた後、作物(レタス、ビーツ、そして大麦)が植え付けられた。30 日の PBI で種まきされた作物に対する TRRs は、3.1–38 mg eq/kg、120 日の PBI で種まきされた作物に対する TRRs は 0.27–6.8 mg eq/kg、363 日の PBIs で種まきされた作物の TRRs は 0.03–0.29 mg eq/kg であった。30 日と 120 日の PBI の両方について、大麦フォレージにおける顕著な残留物は、オキサミルと IN-A2213 であった(オキサミル: 31–58% TRR、0.53–12 mg eq/kg、IN-A2213: 11–18% TRR、0.30–2.2 mg eq/kg)。大麦の穀粒からは、これら 2 つの成分は検出されなかった。PBI が 30 日の場合、ビーツの根とフォレージ、そしてレタスからはオキサミルと IN-A2213 が検出された。しかし、総じて 11%TRR を超えることはなかった。PBI が 120 日の場合には、ビーツの根から IN-A2213 のみが検出され(4.3% TRR、0.04 mg eq/kg)、オキサミルはいずれのビーツ農産品からも検出されなかった。PBI が 120 日の場合、オキサミルと IN-A2213 の両方が、レタスからは検出されなかった。しかし、大麦のフォレージ(最大 51% TRR、0.87 mg eq/kg)、大麦のわら(最大 32% TRR、12 mg eq/kg)、大麦の穀粒(58% TRR、0.76 mg eq/kg)、そしてレタス(82% TRR、0.22 mg eq/kg)においては、極性の未知物質が顕著な成分であった。

8 kg ai/ha の率で[1-¹⁴C]-オキサミルが単回投与され、30 日の PBI で大麦の種がまかれた。TRR は大麦の穀粒において 0.32 mg eq/kg、フォレージにおいて 6.7 mg eq/kg、ヘイ

において 1.2 mg eq/kg、わらにおいて 1.6 mg eq/kg であった。大麦の穀粒において、抽出された主要な残留物は IN-D2708 であった(51% TRR、0.16 mg eq/kg)。オキサミルやその他の代謝物が穀粒中で同定されることはなかった。大麦のフォレージ、ヘイ、わらに存在する主要な代謝物は、IN-QKT34(IN-A2213 グルコシドであり、フォレージでは 24%TRR(1.6 mg eq/kg)、ヘイでは 40%TRR(0.48 mg eq/kg)、そしてわらでは 28%TRR(0.45 mg eq/kg)であった。大麦のフォレージ、ヘイ、わらにおいて、IN-D2708(2.9–8.2% TRR、0.05–0.23 mg eq/kg)、IN-A2213(4.6–13% TRR、0.06–0.90 mg eq/kg)、オキサミル(5.9–24% TRR、0.07–1.6 mg eq/kg)もまた同定された。閉鎖系輪作作物における残留物は、オキサミル、IN-D2708、IN-A2213 そして、IN-QKT34 を含むいくつかの化合物により構成されている。

北ヨーロッパで実施された圃場輪作作物試験において、GR 剤が粒剤投与器により、ジャガイモの植え付け時に 5.5 kg ai/ha の率で投与された。後作物(レタス、ニンジン、冬大麦、冬小麦)を目的の PBIs で植え付けることができるように、ジャガイモは、最終投与の 80 日あるいは 120 日後に除かれた。

GR 投与の 80 並びに 120 日後に植え付けられ成熟時に収穫された後作物(レタス、ニンジンの根と地上部、穀粒、ヘイ、わら)におけるオキサミル残留物の濃度は 0.01 mg/kg (LOD)未満であった。

南ヨーロッパで行われたその他の圃場輪作作物試験において、メロンの植え替え直後と収穫する 21 日前の最後の投与までの追加の 4 回分、SL 剤がシミュレートされたドリップ灌水により投与された。10 日間の間隔を開けて投与は繰り返された。最初の投与は 2 kg ai/ha を目的の率として、その他の投与は 1 kg ai/ha を目的の率として行われた。後作物が目的とした 30、60、90、120 日の PBI で植え付けられるように、メロンは、最終投与後に除かれた。

SL 剤を投与した 30、60、90、120 日後に植えられ成熟時に収穫された輪作作物(レタス、ラディッシュの根並びに地上部)におけるオキサミル残留物の濃度は 0.01 mg/kg(LOD)未満であった。

輪作作物中に、顕著なオキサミルの残留は予想されない。

分析法

JMPR は、植物性農産品並びに動物性農産品におけるオキサミル残留物を対象とした分析法の記述と妥当性確認データを受領した。

植物中のオキサミルを定量するためのいくつかの類似した分析法において、均質化されたサンプルがアセトンにより抽出され、ジクロロメタン/石油エーテル(1:1、v/v)に分配された。抽出物の等量が、アミノプロピル基結合カートリッジを用いた固相抽出により精製された。オキサミル残留物は、ポストカラム誘導体化を行い蛍光検出器付きの HPLC によりあるいは、HPLC-MS あるいは HPLC-MS/MS により定量された。分析法は

様々な添加濃度で妥当性確認されており、オキサミルに対する LOQs は 0.01 mg/kg であった。別の方法は、アセトンによる高速溶媒抽出を用い、抽出物を ENVI-Carb SPE カートリッジとシリカメガボンド SPE カートリッジにより精製していた。カラムスイッチングバルブ付きの HPLC-UV が、オキサミルと IN-A2213 の両方の分析に使用された。両分析対象ともに、LOQs は 0.02 mg/kg であった。

動物性農産品におけるオキサミルを定量するための分析法においては、サンプルは 0.1%ギ酸を含むメタノールによって均質化された。抽出後、サンプルはヘキサンと SAX(強アニオン交換)吸着剤によって精製された。精製された抽出物は、LC-MS/MS 分析に供された。分析法は妥当性確認され、オキサミルに対する LOQs は 0.01 mg/kg であった。

植物性農産品及び動物性農産品におけるオキサミル残留物を定量するために QuEChERS 法が使用された。オキサミルに対する LOQ は 0.01 mg/kg であった。

その方法は、植物性農産品及び動物性農産品におけるオキサミル残留物の分析に適している。

保管された分析試料中での残留物の安定性

JMPR は、植物性マトリクス(レタス、トマト、テンサイの根、ジャガイモの塊茎、オレンジの皮)中でのオキサミルの凍結保存安定性に関する情報を受領した。

保存安定性試験の結果は、レタス(高水分)、トマト(高水分)、テンサイの根(高デンプン)、ジャガイモの塊茎(高デンプン)そしてオレンジの皮において、オキサミル残留物が約-18°Cの条件で最低 24 ヶ月間安定であったことを示している。

保存安定性試験の期間は、作物残留試験におけるサンプルの保存期間を概ねカバーしている。

残留物の定義

オキサミルは、芽キャベツ、果菜類、そして根菜類を対象として、土壌処理により投与された。ジャガイモとトマトを対象とした植物代謝試験により、果菜類と根菜類に期待されるオキサミル代謝物を予測することができる。キャベツとレタスを対象とした輪作作物試験によって、芽キャベツに期待されるオキサミル代謝物を予測することができる。

ジャガイモとトマトを対象に実施された土壌処理を含む植物代謝試験において、顕著な量のオキサミルは、両方の植物のフォリージのみで発見された(ジャガイモにおいて 1.1%TRR、トマトにおいて 6.3-19%TRR)。

代謝物 IN-A2213、IN-QKT34(IN-A2213 グルコシド)、IN-D2708 そして IN-N0079 が植物における主要代謝物(>10%TRR)であった。これらの代謝物はすでにカーバメート部分を持たない。

IN-D2078 は、ジャガイモの皮(68%TRR、0.76 mg eq/kg)と皮むきされたジャガイモ(71%TRR、0.61 mg eq/kg)で同定された。IN-QKT34 は、トマトの果実(3.5-11%TRR、0.016-0.077 mg eq/kg)で発見された。IN-A2213 と IN-N0079 は、それぞれ 0.031-0.096 mg eq/kg(5.3-12% TRR) 並びに 0.013-0.090 mg eq/kg(1.8-22% TRR)の濃度で、トマト果実に検出された。

10%TRR を超える濃度では、それ以外の個別代謝物は存在しなかった。

閉鎖系輪作作物試験の結果もまた、オキサミルはカーバメート部分を持たない、IN-A2213、IN-D2708、IN-QKT34 の代謝物に急速に分解することを示している。

加工農産品においては、オキサミルは、温度の上昇とともに、IN-A2213 に分解される。

カーバメート部分を持たない(IN-A2213、IN-QKT34、IN-D2708、IN-N0079)代謝物の毒性は、親化合物のオキサミルの毒性に比べて低いと考えられており、オキサミルの ADI と ARfD によってカバーされるだろう。

代謝と毒性のデータに基づき、JMPR は規制と食事リスク評価の両方についてオキサミルのみが懸念される残留物であると結論した。

植物中のオキサミルを定量するための分析法が利用可能である。

JMPR は、規制とリスク評価のための植物を対象とした残留物の定義をオキサミルのみとすることを結論した。

家畜代謝試験において、オキサミルは急速に代謝され、全ての動物性産品においてオキサミルは同定されなかった。加えて、カーバメート部分を持つ代謝物も同定されなかった。乳、卵、そして組織で同定された主要な代謝物はチオシアネートであった。

チオシアネートは動物において高いバックグラウンドで存在している非特異的な分析対象化合物であり、そのため、規制あるいは食事リスク評価のための指標残留物として適切ではない。

JMPR は、規制と食事リスク評価の両方に関して、オキサミルのみが懸念される残留物であると結論した。

動物性農産品におけるオキサミル残留物を定量するための分析法が利用できる。

オキサミルのオクタノール/水分配係数(log Pow)は- 0.43 である。JMPR はオキサミル残留物が脂肪溶解性ではないと結論した。

JMPR は、以下の残留物の定義を勧告した。

植物と動物を対象とする残留物の定義(MRL への適合判定用並びに食事摂取量推定用)はオキサミル。

この残留物は脂肪溶解性ではない。

作物残留試験の結果

JMPR は、芽キャベツ、キウリ、ズッキーニ、メロン、トマト、ペッパー、ナス、ニ

ンジン、テンサイ、そしてジャガイモを対象に、オキサミルを土壌投与して行われた作物残留試験のデータを受領した。作物残留試験は、ドイツ、オランダ、イギリス、フランス、ギリシャ、イタリアそしてスペインで実施されていた。

オランダ、イギリス、イタリア、スペインのラベルが利用可能であった。

柑橘類、リンゴ、綿実、ピーナッツ、ピーナッツフォダーそしてスパイスについては、残留データ(並びに/あるいは使用基準)が提供されなかったため、JMPR は、これらの農産品を対象とした以前の最大残留濃度の勧告を取り消す。

訳注 2)Codex 委員会における手続き等に関する規則集である **Procedural Manual** に、CCPR により適用されるリスクアナリシス原則「**Risk Analysis Principles applied by the Codex committee on pesticide residues**」が含まれている。この原則の 5.4 として CXLs の廃止が取り扱われており、定期的再評価(**periodic review**)に関連する廃止について、以下のよう

に決められている。
「以下のシナリオに沿って、CXLs の廃止が提案される。a.25 年以上見直しがされていない農薬の CXLs を含め、どの加盟国/オブザーバーによっても、定期的再評価の手続きが支援されない結果として、CXLs の廃止が提案される 」

CXLs are proposed for revocation in the following scenarios: a. As a result of the periodic review procedure including CXLs of pesticides that have not been reviewed for more than 25 years and are not supported by any member/observer;

芽キャベツ

オランダで実施された芽キャベツを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

オランダにおける芽キャベツを対象とした GAP では、植え付け前に、4.0 kg ai/ha の率で 1 回土壌投与することが認められている。

GAP に適合している、オランダでおこなわれた、独立した作物残留試験により得られた芽キャベツにおけるオキサミル残留物の濃度(n=3)は、<0.01 (3) mg/kg であった。

トマト、ペッパー、ナスのようなその他の植物性農産品における残留物そして、圃場輪作作物試験によれば、芽キャベツにオキサミル残留物(<0.01 mg/kg)が含まれることは予想されない。

オランダで行われた芽キャベツを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR は、芽キャベツにおけるオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.01(*) mg/kg、STMR と HR の値を 0 mg/kg と推定した。

訳注 3)作物残留試験により得られた残留物濃度が全て LOQ の値を下回っていた場合、STMR の値を LOQ の値として推定することが基本とされている。しかし、実質的にゼロとして推定する科学的根拠がある場合は除外されている。このケースでは、作物残留試験結果の全てが LOD の値(当然 LOQ の値 0.01 mg/kg に比べても小さな 0.007 mg/kg)

を下回ったことに言及がある。(その他のデータも考慮されている可能性は否定できないが)これを科学的根拠として、STMR と HR の値がゼロとして推定されていると理解することができる。FAO マニュアル中で該当する記述は以下の通り。

As a general rule, where all residues from relevant trials are <LOQ, the STMR value would be assumed to be at the LOQ, unless there is scientific evidence that residues are ‘essentially zero’. Such supporting evidence would include residues from related trials at shorter PHIs, exaggerated, but related application rate or greater number of applications, expectations from metabolism studies or data from related commodities.

果菜類、ウリ科

キウリ

南ヨーロッパの国で実施された保護されたキウリを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

保護されたキウリを対象とするイタリアの GAP は、3.0 kg ai/ha の最大作物サイクル率で、2 回土壌投与(ドリップ灌水)を行うものであり、投与の間隔は 10–14 日間であり、PHI は 50 日である。

南ヨーロッパで実施されたイタリアの GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたキウリにおけるオキサミル残留物の濃度(n=6)は、<0.01(5) mg/kg そして 0.016 mg/kg であった。

南ヨーロッパで行われたキウリを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR はキウリを対象とした以前の勧告を置き換えるために、キウリにおけるオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.02 mg/kg、STMR の値を 0.01 mg/kg、HR の値を 0.016 mg/kg と推定した。

サマースカッシュ

南ヨーロッパの国で実施された保護されたズッキーニを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

保護されたズッキーニを対象とするイタリアの GAP は、3.0 kg ai/ha の最大作物サイクル率で 2 回土壌投与(ドリップ灌水)を行うものであり、投与の間隔は 10–14 日間であり、PHI は 50 日である。

南ヨーロッパで実施されたイタリアの GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたズッキーニにおけるオキサミル残留物の濃度(n=6)は、<0.01(5) mg/kg そして 0.022 mg/kg であった。

南ヨーロッパで行われたズッキーニを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR はサマースカッシュにおけるオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.04 mg/kg、STMR の値を 0.01 mg/kg、HR の値を 0.022 mg/kg と推定した。

メロン

南ヨーロッパの国で実施された保護されたメロンを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

メロンとスイカを対象としたイタリアとスペインの GAP は、3.0 kg ai/ha の最大作物サイクル率で2回土壌投与(ドリップ灌水あるいはスプリンクラーによる灌水)を行うものであり、投与の間隔は10-14日間であり、PHIは50日である。

南ヨーロッパで実施された GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたメロン果実全体におけるオキサミル残留物の濃度(n=7)は、<0.005(5) mg/kg そして 0.00053 mg/kg と 0.0054 mg/kg であった。

南ヨーロッパで実施された GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたメロン果肉におけるオキサミル残留物の濃度(n=7)は、<0.005(7) mg/kg であった。

南ヨーロッパで実施されたメロンを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR は、スイカを除くメロンに対する以前の勧告を置き換えるために、スイカを除くメロンにおけるオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.01 mg/kg、STMR の値を 0.005 mg/kg、HR の値を 0.005 mg/kg と推定した。

JMPR は、メロンの最大残留濃度が、スイカの最大残留濃度に外挿できることに合意した。

果菜類、ウリ科以外

トマト

南ヨーロッパの国で実施された保護されたトマトを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

トマトを対象としたイタリアとスペインの GAP は、5.0 kg ai/ha の最大作物サイクル率で、SL 剤の4回土壌投与(ドリップ灌水あるいはスプリンクラーによる灌水)を行うものであり、投与の間隔は10-14日間であり、PHIは28日である。

南ヨーロッパで実施された GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたトマト及びチェリートマトにおけるオキサミル残留物の濃度(n=20)は、<0.01(22) mg/kg であった。

保護されたトマトを対象としたイタリアの GAP は、植え付け前あるいは植え付け時に、3.0-3.5 kg ai/ha の率で畝間の土壌への混和によってまた、4.5-5.5 kg ai/ha の率で混和を伴う土壌に向けたブロードキャストスプレーによって、1回投与するものである。

南ヨーロッパで実施された GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたトマトにおけるオキサミル残留物の濃度(n=8)は、<0.01(8) mg/kg であった。

南ヨーロッパで実施されたトマトを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR は、トマトに対する以前の勧告を置き換えるために、トマト及びチェリートマトにおけ

るオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.01(*) mg/kg、STMR の値を 0.01 mg/kg、HR の値を 0.01 mg/kg と推定した。

ペッパー

南ヨーロッパの国で実施された保護されたペッパーを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

ペッパーを対象としたイタリアとスペインの GAP は、4.0 kg ai/ha の最大作物サイクル率で、SL 剤の 3 回土壌投与(ドリップ灌水あるいはスプリンクラーによる灌水)を行うものであり、投与の間隔は 10–14 日間であり、PHI は 35 日である。

南ヨーロッパで実施された GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたペッパーにおけるオキサミル残留物の濃度(n=10)は、<0.01(10) mg/kg であった。

南ヨーロッパで実施されたペッパーを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR は、ペッパーに対する以前の勧告を置き換えるために、ペッパーサブグループ(ツノゴマ、オクラ及びローゼルを除く)におけるオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.01(*) mg/kg、STMR の値を 0.01 mg/kg、HR の値を 0.01 mg/kg と推定した。

訳注 4)ペッパーサブグループから、ツノゴマ、オクラ及びローゼルが除かれている。これは、JMPR が過去のデータを活用し、これら農産品における各種農薬の残留の仕方が、ペッパーサブグループに含まれるその他の農産品における残留の仕方と異なることを示した結果である。詳細は 2018 JMPR Report に以下の通り説明されている。

「ペッパーサブグループ(012B)において、初期残留量の標準化された中央値を比較したところ、オクラの値は 7.4 mg/kg(n=108)であり、ペッパーチリの値(1.8 mg/kg, n=9)、ペッパーベルの値(0.74 mg/kg, n=40)、そしてペッパーノンベルの値(1.1 mg/kg, n=4)に比べて極めて高かった。同一の cGAP で投与された場合、ペッパーは、オクラにおける残留物を反映しそうにないことを、データが示唆している。作物グルーピングの原則と規準を使用して、(なめらかな表面の)ペッパーと実の形状によるそれらペッパーへの相対的な残留の可能性と比べた場合、この発見は、オクラの実の大きさ(角張っていてわずかに毛が生えている)における違いによって説明される。

2018JMPR は、ペッパーサブグループに対する 2017 JMPR の結論を確認した。利用可能な情報は、オクラにおける残留は、ペッパーにおける残留とは異なる。JMPR は、ペッパー、ローゼルそしてツノゴマにおける残留物の比較試験を認識していないが、作物の生長の仕方、農産品の大きさとかたちにおける違いから、ベル並びにノンベルペッパーにおける残留物は、その他の農産品、すなわちオクラ、ツノゴマ、ローゼルにおける残留物を代表していないかもしれないことを疑わせる。これらの作物における相対的な残留物に関するデータが存在しないため、ベル並びにノンベルペッパーのデータが利用可能な場合には、JMPR は以下に対して最大残留濃度(maximum residue level)を勧告することを決めた。VO 0051 ペッパーサブグループ(オクラ、ツノゴマ、ローゼルを除く)」

In the case of subgroup peppers (012B), median normalised initial residues for okra 7.4 mg/kg (n = 108) are much higher than for peppers chili 1.8 mg/kg (n = 9), peppers Bell 0.74 mg/kg (n = 40) and peppers nonBell 1.1 mg/kg (n = 4). The data suggest that peppers are unlikely to reflect the residues present in okra when treated according to the same cGAP. Using the principles and criteria for crop grouping, this finding is explained by differences in size and shape of okra fruit (ridged and slight hairy surface) when compared to pepper (smooth-skinned surface) and their relative residue potentials due to fruit morphology.

The Meeting confirmed the conclusion of the 2017 JMPR for the subgroup of peppers – available information suggests residues in okra differ from those in peppers. While the JMPR is not aware of trials comparing residues in peppers, roselle and martynia, differences in crop growth habit, commodity size and shape lead the Meeting to suspect that residues in Bell and non-Bell peppers may not be representative of residues in the other commodities, i.e. okra, martynia and roselle. In the absence of data on relative residues in these crops, the Meeting decided when data are available for Bell and non-Bell peppers to recommend maximum residue level for: VO 0051 Subgroup of Peppers (except okra, martynia and roselle).

ナス

南ヨーロッパで実施された保護されたナスを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

ナスを対象としたイタリアとスペインの GAP は、5.0 kg ai/ha の最大作物サイクル率で、SL 剤の 4 回土壌投与(ドリップ灌水あるいはスプリンクラーによる灌水)を行うものであり、投与の間隔は 10–14 日間であり、PHI は 28 日である。

南ヨーロッパ実施された GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたナスにおけるオキサミル残留物の濃度(n=5)は、<0.01(5) mg/kg であった。

南ヨーロッパで実施されたナスを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR は、ナスのサブグループにおけるオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.01(*) mg/kg、STMR の値を 0.01 mg/kg、HR の値を 0.01 mg/kg と推定した。

根菜類

ニンジン

ヨーロッパの国で実施されたニンジンを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

ニンジンとパースニップを対象としたイギリスの GAP は、植え込み時に種まきの畝間において 0.090 g ai/m の率で GR 剤の 1 回土壌投与(混和)を行うものであり、PHI は 12 週である。

ヨーロッパで実施された GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたニンジンにおけるオキサミル残留物の濃度(n=7)は、<0.01(7) mg/kg であった。ニンジンにおけ

る残留物の濃度は、全て LOD(0.007 mg/kg)を下回っていた。

ヨーロッパで実施されたニンジンを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR は、ニンジンに対する以前の勧告を置き換えるために、ニンジンにおけるオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.01(*)mg/kg、STMR の値を 0 mg/kg、HR の値を 0 mg/kg と推定した。

テンサイ

ヨーロッパの国で実施されたテンサイを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

テンサイを対象としたオランダの GAP は、すじまき時の畝間において 0.75–2.5 kg ai/m の率で GR 剤の 1 回土壌投与(混和)を行うものである。

ヨーロッパで実施された GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたテンサイにおけるオキサミル残留物の濃度(n=19)は、<0.01(11) mg/kg 及び 0.02(8) mg/kg であった。テンサイにおける残留物の濃度は、全て LOD(0.005 mg/kg あるいは 0.01 mg/kg)を下回っていた。

ヨーロッパで実施されたテンサイを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR は、テンサイにおけるオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.01(*)mg/kg、STMR の値を 0 mg/kg、HR の値を 0 mg/kg と推定した。

ジャガイモ

ヨーロッパの国で実施されたジャガイモを対象とした作物残留試験により得られたデータが利用可能であった。

ジャガイモを対象としたイギリスの GAP は、植え付け時に 5.5 kg ai/ha の率で GR 剤の 1 回土壌投与(混和)を行うものであり、PHI は 80 日である。

ヨーロッパで実施された GAP に適合した独立した作物残留試験から得られたジャガイモにおけるオキサミル残留物の濃度(n=8)は、<0.005(8) mg/kg であった。ジャガイモにおける残留物の濃度は、全て LOD(0.0033 mg/kg)を下回っていた。

ヨーロッパで実施されたジャガイモを対象とした作物残留試験の結果に基づき、JMPR は、ジャガイモに対する以前の勧告を置き換えるために、ジャガイモにおけるオキサミルに対して、最大残留濃度を 0.01(*)mg/kg、STMR の値を 0 mg/kg、HR の値を 0 mg/kg と推定した。

加工における残留物の動態

高温加水分解

加工の一般的な方法(殺菌 : pasteurization、焼く/ゆでる : baking/boiling、滅菌 : sterilization)をシミュレートするために、60 分間を最長として、pH4、5、6 の滅菌済み水溶性緩衝液

中における、高温条件下での¹⁴C-オキサミルの加水分解への安定性が試験された。pH4の緩衝液中で、90°Cで20分加熱した場合には、いかなる分解も観察されなかった。pH5の緩衝液中で、100°Cで60分間加熱した場合には、被験物質の58%がIN-A2213に分解された。pH6の緩衝液中で、120°Cで20分間加熱した場合には、全ての被験物質がIN-A2213に分解された。

加工農産品における残留物

ジャガイモを材料とした加工試験において、オキサミル残留物の動態が調査された。推定された加工係数並びに、導出されたSTMR-Psが以下の表にまとめられている。

食品及び飼料を対象とした加工係数、STMR-P及びHR-P

*各値が独立した試験の結果を示す。係数は、加工農産品における残留濃度を生の農産品における残留濃度で割った比率である。

動物性農産品における残留物

家畜負荷量

JMPRは、2016年版FAOマニュアルのAppendix IXのリストに含まれている飼料に基づき、家畜動物におけるオキサミルの負荷量を推定した。最高濃度、STMR(いくつかのバルク農産品について)そして、STMR-Pの値を使用した計算がMRLsの推定に適した試料中の濃度を与えるのに対し、飼料を対象としたSTMRとSTMR-Pの値を使用した計算は、動物性農産品を対象とするSTMRの値を推定するのに適している。最高濃度とSTMRsが既に乾燥重量ベースで表現されている場合には、乾燥物の割合は100%として取り扱われる。

家畜負荷量の推定最大値及び平均値

表(2016年版FAOマニュアルAppendix IX)に示されたアメリカ-カナダ、EU、オーストラリアそして日本から提供された家畜給餌量に従って、計算された。

可能性のある飼料は、トマトウェットポメス、ニンジンのカルス、テンサイのモラセス、そしてジャガイモのカルスを含む

^a哺乳類の肉、脂肪そして可食臓物を対象としたMRLの推定値として適している肉牛における最大負荷量の最高値

^b-哺乳類の肉、脂肪そして可食臓物を対象とした STMR の推定値として適している肉牛における平均負荷量の最高値

^c-乳を対象とした MRL の推定値として適している肉牛における最大負荷量の最高値

^d-乳を対象とした STMR の推定値として適している肉牛における平均負荷量の最高値

家畜給餌試験

家畜給餌試験の結果は提出されていない。

動物性農産品における最大残留濃度

MRL を推定するための、動物性農産品における残留物の定義はオキサミルである。

肉牛及び乳牛に対する負荷量の最大値は 0.005 ppm であり、この濃度は、搾乳用山羊を用いて行われた代謝試験で採用された投与濃度(31 ppm)に比べて低値である。搾乳用山羊を用いた代謝試験では、分析された組織と乳のいずれからもオキサミルの残留物が測定されていない。家禽類を対象として利用可能な飼料はない。

JMPR は、乳、哺乳類の肉そして哺乳類の可食臓物に対する以前の勧告を置き換えるために、乳、哺乳類の肉、哺乳類の可食臓物そして哺乳類の脂肪を動物性製品として、LOQ である 0.01* mg/kg を最大濃度、STMRs/HRs の値を 0 として推定した。

勧告

作物残留試験により得られたデータに基づき、JMPR は以下のリストに挙げる残留濃度が最大残留基準値の推定並びに IEDI と IESTI の評価に適していると結論した。

植物性農産品並びに動物性農産品を対象とした残留物の定義(MRL への適合判定用並びに食事曝露量推定用)：オキサミル

残留物は脂溶性ではない。

食事摂取量推定に使用するための追加 STMR 並びに HR の値

食事リスク評価

長期曝露量

オキサミルの国際的な推定食事摂取量(IEDIs)が、今回の JMPR により推定された STMRs/STMR-Ps(2017年報告書の Annex 3)を使用し、17の GEMS/Food クラスターを対象に推定された。ADIの値は0-0.009 mg/kg bwであり、計算された IEDIs は ADI 最大値(0.009 mg/kg bw)の0-1%であった。JMPR は、最近の JMPR で検討された農薬使用によるオキサミル残留物に対する長期食事暴露は、公衆衛生上の懸念につながらないだろうと結論した。

短期曝露量

オキサミルの国際的な推定短期食事摂取量(IESTI)が、今回の JMPR により推定された HRs/HR-Ps あるいは STMRs/STMR-Ps(2017年報告書の Annex 4)を使用し、食品となる農産品及び農産加工品を対象に計算された。ARfD は 0.009 mg/kg bw であり、計算された IESTIs は一般集団については最大で ARfD の 20%、小児については ARfD の 10%であった。JMPR は、最近の JMPR で検討されている農薬使用によるオキサミル残留物に対する短期食事暴露は、公衆衛生上の懸念につながらないだろうと結論した。

参照

OECD Environment, Health and Safety Publications

Series on Testing and Assessment

No. 72

And

Series on Pesticides

No. 39

Guidance Document on
Pesticide Residue Analytical Methods

Environment Directorate
ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT
Paris, 2007

前文

この文書は、農薬の残留物分析法に対するガイダンスを提供する。分析法は、食事暴露量評価のためのデータの取得、最大残留基準値(MRLs)の設定、そして加工係数の決定のために使用される。分析法は、設定される可能性のある法令 MRLs による規制のためにも使用される。分析法は、食べることのできる作物・家畜並びにそれらから加工される食製品、及び農薬を投与された作物を消費したかもしれない家畜から得られる産品(例えば肉、ミルク、卵など)に適用される。加えて、分析法は、保存安定性試験の実施にも必要とされる。

2003 年、OECD は農薬残留物化学における調和テストガイドラインとガイダンス文書の開発を開始した。調和ガイドラインは、農薬の登録と再登録を取り扱う農薬作業グループの目標を共有する、今後の作業にとって非常に重要である。食品あるいは家畜飼料からの農薬暴露量を推定するために、オーストラリア、カナダ、日本、アメリカ、EU そして FAO において近年使用されているガイドラインを調和の基礎としている。そのようなガイドラインに沿って得られたデータは、国/地域での農薬登録の要件を満たすために企業によって使用されるだけでなく、FAO が MRLs を勧告する助けにもなっている。

テストガイドライン並びにガイダンス文書は、アメリカが議長をつとめ、オーストラリア、カナダ、ドイツ、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、イギリス、アメリカ、EC、EFSA、FAO、CropLife International/BIAAC からの専門家が構成員をつとめた、OECD の農薬残留物化学専門家グループ(RCEG)によって原案が作成された。専門家グループに対して作業を計画し課題を特定する小運営委員会は、概ね異なる地域(北アメリカ、ヨーロッパ、アジア、オセアニア)と組織(EC、FAO そして OECD)ごとに専門家グループのメンバーを 1 人選んで構成された。作業は、専門家グループから先出された原案作成グループにより実施された。ガイドラインとガイダンス文書のそれぞれに 1 つの原案作成グループが設置された。

RCEG は、ドラフト提案の開発初期段階から作成に亘り管理した登録運営グループ/農薬作業グループ(WGP)に報告した。原案文書は、テストガイドラインプログラムの国家調整者の作業グループ(WNT)に提出された。

農薬残留物化学プロジェクトはいくつかのフェーズにより構成されている。

RCEG の活動の最初のフェーズは、2004 年に開始された。このフェーズでは、5 つのテストガイドライン(501:作物における代謝、502:家畜における代謝、503 輪作作物における代謝、504:限定された圃場における輪作作物中の残留物、505:家畜中の残留物)と、2 つのガイダンス文書(残留の定義と、残留物化学試験の概観)が開発された。

第二のフェーズは2006年の初頭に開始された。2つのテストガイドラインの原案と一つのガイダンス文書が、2006年の11月にコメントを求めてWGPに回覧された。RCEGは、2007年1月16-18日にバージニア州アーリントンにあるUS EPAにおいて、これらの文書を完成させる前の会合を開いた。2つのガイドライン原案(保存された農産品における農薬残留物の安定性と、加工農産品における農薬残留物の特徴—高温加水分解)、並びに農薬残留分析法に関するガイダンス文書が、2007年3月に開かれた19回WNT会合によって承認された。

この文書は、OECDの化学グループ及び化学物質管理に関する特別プログラム管理委員会との合同会合の責任において、発行された。

目次

OECD について

前文

導入

目的

妥当性確認(バリデーション)パラメータの定義

回収

選択性(特異性)

校正

併行精度

再現精度

検出限界(LOD)

定量限界(LOQ)

概要

検討対象となるアナライト

抽出効率/ラジオバリデーション

確認のための技術

誘導体化

共通部分を標的とする分析法並びに特異的ではない分析法

登録前の分析法のバリデーション

バリデーションのためのマトリクスの数

バリデーションの水準

添加試験の回数

検量

内部並びに操作標準の使用

MRL による規制のための分析法(登録後)

独立した試験所によるバリデーション試験(登録後)

独立したバリデーションのための代表的なマトリクスの数

独立した試験所によるバリデーション(ILVs)のためのバリデーションの水準:定量限界—最大
残留濃度

添加試験の回数

校正(検量)

分析法の最小限度の性能特性

許容可能な回収の範囲

選択性(マトリクスの干渉)

精度_併行精度(相対標準偏差として)

安定性の検証

最終試験溶液中でのアナライトの安定性

作業用(添加用/校正用)溶液の安定性

試験報告書

参照

別添1 登録前、登録後の分析法のバリデーションに関する、農産品の区分

導入

1. この文書の主目的は、農薬の残留物分析法のガイダンスを提供することである。食事暴露量を推定するためのデータの取得、MRLs の設定、加工係数の決定のために、分析法は使用される。分析法は、設定されるかもしれない公的な MRL による規制においても使用される。分析法は、食べることのできる作物/家畜それらを加工して作られる食製品、農薬を投与された作物を消費した家畜から得られる産品(例えば、肉、ミルク、卵)に使用される全ての農薬に適用される。加えて、分析法は、保存安定性試験の実施にも必要になる。
2. もし申請者が規制を目的として、単一残留物の分析法を提案すれば、この文書は、独立試験室によるバリデーションに関する要求を含む、分析法のバリデーションのためのクライテリアに関するガイダンスを提供する。一般に、登録前の品質クライテリアと登録後の単一残留物分析法とはよく似ている。登録後の単一残留物分析法に特異的な側面は、48 と 49 段落目に取り上げられている。一部を割愛したバリデーションデータのセットとして提供されうる添加試験が作物残留試験において実施されていても、フルバリデーションは、代表的な作物に対して正当化される。ある確実な分析法が使用されていれば、フルバリデーションを行うことがいつも必要になるというわけではない。
3. 分析法が、特定の農薬を対象とした残留の定義に一致したアナライトを含んでいるものであることを強調しておくことは重要である。残留化学試験の概観に関する OECD ガイダンス文書^(a)に書かれているように、食事リスク評価のために使用される残留の定義は、MRL による規制の目的で使用される残留の定義と異なるかもしれない。その結果として、分析法が異なるかもしれない。残留の定義にある全ての化合物を 1 つの分析法が網羅できない場合には、1 つ以上の分析法が必要になるかもしれない。
4. 規制のための登録後の分析法として、公的なサーベイランスのための試験所は、多数のアナライトを含めることのできる一斉分析法を好む。MRL による規制のために、一斉分析法に適用されている方法論は、国と国との間で異なっており、利用することができる機器と個々の試験所の能力とに強く依存している。このガイダンスは、規制当局による一斉分析法の置き換えまたは書き換えを意図してはいない。そのような分析法については、別の文書^{(b)~(e)}にバリデーションのためのクライテリアが記述されている。一斉試験法によってアナライトを検査することができない場合には、単一の残留分析法が必要になるかもしれない。

目的

5. 分析法バリデーションの課題は、正しく適用されたならば、目的に合った結果が得られる手

順であることを示すことである。このガイダンスは、ある有効成分の承認と登録申請の一部として含まれる分析法のバリデーションを実施するための手順を示す。多くの場合、分析法の開発とバリデーションを行うに当たり、以下の課題に合致させるために1つ以上の方法が必要になる。

6. 分析法は、

- ・ 残留の定義(リスク評価並びに規制用の両方)に含まれるであろう、アナライトになり得る全ての残留物を定量可能な性能を有していなければならない。
- ・ 十分な選択性を有しており、その結果として、干渉する化合物は定量限界(LOQ)の30%を超えてはならない。
- ・ 許容可能な回収と併行精度が証明されていなければならない。
- ・ 農薬が残留する全ての作物、家畜、飼料資材を網羅していなければならない。
- ・ 顕著な残留が起こる場合には、加工画分や飲料水を網羅していなければならない。
- ・ 農薬が投与された作物が家畜に給餌される場合には、全ての食用となる動物性農産物を網羅していなければならない。

残留が予想されないのに、ある規制当局は貿易上の目的から、食用となる動物性農産物を対象にMRLsを設定することがある。そのため、規制のための分析法には、適切な定量限界が達成されていることの証明が求められ、MRLsはその定量限界を踏まえて設定されることが求められる。

バリデーションパラメータの定義

7. 意図した目的に適するようにするためには、分析法は、ある特定のバリデーションパラメータを対象とする基準を満たさなければならない。農薬残留物分析法について、検討すべき典型的なバリデーションパラメータは、

- ・ 回収
- ・ 選択性(特異性)
- ・ 検量
- ・ 精度(併行精度、再現精度)
- ・ 検出限界(LOD)
- ・ 定量限界(LOQ)

である。これらのパラメータの定義は、以下の通りである。

回収

8. 回収は、検出不可能な量、あるいは既知の検出可能な量のアナライトのいずれかを含む適切なマトリクスのサンプルに、もともと添加されたアナライト(有効成分と適切な代謝物)の量に対するパーセンテージとして測定される量である。回収実験は、精度と真度(バイアス)両方の

情報を与え、それにより分析法の精確さの情報を与える。

選択性 (特異性)

9. 選択性は、分析法が混合物あるいはマトリクス中の特定のアナライトを、同様の挙動をもつ他の成分からの干渉を受けずに、定量することのできる程度を意味する。ある規制当局では、選択性を意味する用語として特異性が使用されている。

検量

10. 検量は、許容可能な、良く定義された、サンプルにおけるアナライトの濃度と機器の応答との相関を得るための、検出システムの能力を意味する。測定されようとするアナライトの濃度は、機器に対して決められたダイナミックレンジの内にあるべきである。

併行精度

11. 併行精度は、短い間隔で、同一の試験所において、同一のオペレータが同一の機器を使用し、独立した試験試料に対し、同一の方法を用いて得た、相互に独立した試験結果の間の一致の近さを意味する。併行精度(ラン内の効果)は、分析の間におこる通常の重量と用量の測定のエラー、試験試料の不均質性、その他の操作上のエラーからの寄与を含む、ラン内で変化するさまざまな操作による寄与を含んでいる。

再現精度

12. 再現精度は、同一と見なせる試験試料からしかし異なる状況下で、同一の分析法を用いて得られた独立した試験結果の間の一致の近さを意味する。試験所内あるいは試験所間の再現精度、あるいは単一試験室の再現精度(ランの効果)は、分析システムにおける日々の変化に寄与しており、分析者の変更、試薬のバッチ、機器の再校正、そして試験所の環境(例えば温度変化)による。試験所間の再現精度(試験所の効果)は、校正標準の変化、試験プロトコルの独自解釈、機器あるいは試薬供給源の違い、平均的な気候条件のような環境要因といった、付加的な変化の寄与を受ける。

検出限界(LOD)

13. ある分析手順の検出限界とは、検出することはできるが、正確な値として定量する必要の無いサンプル中でのアナライトの最小量である。検出限界相当の濃度では、ある決められたマトリクス中で、ある特定の分析法を用い、合理的かつあるいは事前に決定された信頼性をもって、積極的に同定することができる。一般的に、LODは要求されない。しかし、より精緻な評価(あるいはその他の目的)に必要とされる場合には、どの様なLODであるかの説明を提供できるようにしておくべきである。

定量限界(LOQ)

14. 定量限界は、規制における考え方からは、アナライトの明確な同定が可能であり、許容可能な相対標準偏差(RSD)で許容可能な平均回収が得られる試験される最小の濃度として定義され、定量の限界(limit of determination; LOD)、あるいは分析法バリデーションの下限(lowest limit of methods validation; LLMV)を意味することもある^{(9)~(11)}。分析法に意図された目的を達成するために、LOQは十分に低くすべきである。分析における考え方からは、ノイズの標準偏差の6-10倍がLOQの推定値となり、添加試験によって検証される。特に言及がなければ、この文書では、規制における考え方によるLOQを意味する。

概要

15. このガイダンスは、残留分析法への必要性を示したいくつかのセクションに分割されている。以下のトピックスが議論されている。

- ・抽出効率/ラジオバリデーション
- ・確認のための技術
- ・誘導体化
- ・共通部分を標的とする分析法並びに特異的ではない分析法
- ・分析法のバリデーションクライテリア
- ・報告に該当する情報

検討対象となるアナライト

16. 上記の通り、登録前の目的で使用される分析法は、食事リスク評価のための残留の定義に含まれるアナライトにも一般的に適用される。分析法は、サンプルマトリクス中に存在する有効成分並びに/または適切な代謝物(変換後の化合物)に適用可能であるべきである。サンプルが有効成分あるいは適切な代謝物に対し、1つ以上の異性体や類縁体等を含む場合、食事リスク評価の実施が必要とされるならば、分析法は個々の異性体/類縁体を区別すべきである。

17. MRLによる規制の目的にあった適切な残留の定義に依存し、登録後の分析法では、登録前の分析法とは異なるアナライトが検討されるかもしれない⁽⁹⁾。

抽出効率/ラジオバリデーション

18. 残留分析法は、残留の定義に含まれる全ての成分(残留物)を測定することができなければならない。残留の定義が複合体あるいは結合残留物を含んでいる場合には、分析法には“結合している”残留物を放出させるための適切な技術が含まれていなければならない。

19. 抽出効率は分析法開発のカギとなってくる。データは、通常使用される溶媒と条件(温度、pH、時間)とについて提出されるべきである。抽出効率の乏しさは、分析法におけるバイアスの

主要な源になり得る。抽出効率、分析結果の精確さに顕著な影響を与えかねない。しかし、抽出効率は、分析の直前に添加されたサンプルを用いて実施される慣例的な回収試験によって検証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の効率的な抽出を厳密にバリデートするためには、通常の経過をたどって残留物が残留しているサンプルを用いるしかない。通常、代謝試験において採取されるサンプルがそれに相当し、放射性標識されたアナライトを用いた方法によって、抽出効率を決定することができる。食品となる植物性並びに動物性農産品における生体異物に結合した残留物に関する IUPAC の報告書⁹⁾では、以下が勧告されている。“残留物の分析法に使用されている抽出操作は、放射性標識された化合物を用いた試験で得られたサンプル(本来の残留物: *incurred residues* を含むサンプル)を用いてバリデートすべきである”。

20. 理想的には、登録後に使用される分析法並びに作物残留試験において残留データを収集するため及び輪作試験のために使用される分析法の抽出効率を検討するために、代謝試験並びに輪作試験から得られる対象となる農産品は、保存しておくべきである。選択した農産品の正当性は、試験報告書に含めるべきである。対象となる分析法に含まれる抽出手順に従って、保存しておいた農産品が操作されることで、放射化学的な手順(燃焼分析、液体シンチレーションカウンティング、放射性検出器を備えたクロマトグラフィーによる分析)の使用により、抽出効率は容易に決定される。抽出効率は、代謝試験による抽出物の相対的な量と比較することが可能である。代謝試験では、全てではないにせよ大部分のアナライトとなる可能性のある化合物を放出するために設計された激しい抽出手順が採用される。この比較は、ラジオバリデーションとして知られ、可能であれば全ての分析法の抽出スキームについて行われるべきである。ラジオバリデーションの代わりに、アセトン+水、酢酸エチル、そしてアセトニトリルのような頻繁に使用される抽出溶媒を含む比較抽出効率試験を、残留の定義に含まれると予想される化合物を対象に、代謝試験で得られたサンプルについて実施することも可能である。

21. 抽出効率の試験は、代謝試験の一部あるいは分析法開発の一部のいずれにもなり得る。いずれの場合でも、両タイプの分析法(登録前の分析法、登録後の分析法)の開発にとって必須であるため、該当する分析法のバリデーション試験において検証の結果が引用されるべきである。

22. 追加的な精製工程と回収実験を含むフルラジオバリデーション実験(“*accountability studies*”)は、例えば登録前の方法が共通部分を標的とするアプローチを採用している場合や広範な酵素による分解工程が含まれているといった例外となる場合において保証されている。

23. 新しい分析法の開発に利用することのできる、代謝試験で得られたサンプルがもはやない場合には、2つの溶媒システムを“ブリッジ”させることができる。例えば作物残留試験等において、本来的な残留(*incurred residues*)のあるサンプルが得られているならば、一段階目として代謝試験で採用された条件の溶媒システムによって抽出が行われ、次いで二段階目として、検討

している溶媒を使った溶媒システムによって抽出がされる。この2つの分析結果を直接比較することで、抽出能力に関する情報を得ることができる。

確認のための技術

24. 一般的に、第一の分析法が対象となるアナライトに特異的であることが示されており、アラナイト/残留物の由来が知られている場合には、追加の確認分析は必要とされない。このことは、登録前用としてあるいはデータ取得の目的から排他的に開発された方法についての典型的なケースである。例えば、第一の方法がイミュノアッセイである場合や、サンプルの保存期間中に形成された分解産物の同一性を確認するための分析法である場合などには、ケースバイケースで、追加の確認が必要とされるだろう。

25. 高度に特異的な技術が採用されていない場合(以下参照)、選択性を証明するために、登録後の単一の残留物、あるいは MRL による規制のための分析法を対象に、確認の技術が使用される。適切な技術を決定する際には、アナライトの特徴を熟慮すべきである。

26. もとになる分析法が質量分析やその他の高度に特異的な方法に基づいている場合、それらと区別される確認方法を開発する必要は一般的にはない。例えば、 m/z の比が 100 よりも大きく同定/定量に使用される少なくとも 3 つのフラグメントイオンを与えるアナライトについては、GC/MS 法は高度に特定のであると考えられる。選択されたイオンとその選択理由は報告されなければならない。HPLC-MS/MS の場合、2 つのイオントランジションがバリデートされていれば、高度に特異的と考えてよい。これらの前提の下では、追加の確認の方法は必要がない。

27. 以下の技術は、確認の技術として認めることができると考えられる。十分な数のイオンがモニターされており、それらイオンの選択理由が説明されている GC-MS あるいは LC-MS。定量限界の濃度でアナライトが添加されたサンプルから特徴的な UV スペクトルが得られるならば、HPLC-DAD。この場合、測定条件下で得られる UV スペクトルが提供されるべきである。その他の許容可能な確認技術には、異なる原理の分離技術(HPLC↔GC)を組み合わせた方法、代替となる検出技術、誘導体化(それが 1 つ目の分析法で採用されていないならば)、顕著に異なるクロマトグラフィーの固定相、あるいは選択性の異なる移動相が含まれる。加えて、分配や精製工程の変更も、確認のために有効に使用することができる。

誘導体化

28. 極性が高いあるいはクロマトグラフィー上の特性に乏しい化合物の分析に、誘導体化が必要とされるかもしれない。クロマトグラフィーによる分析に先立って、あるいはクロマトグラフィーの一部(プレカラム、あるいはポストカラム)として、誘導体化物は調製される。誘導体化物の使用は、十分に報告されそして正当化されなければならない。誘導体化物は安定、かつそ

の生成が再現可能でなければならない。定量が誘導体化物の測定に基づいている場合、誘導体化の工程が検出システムの一部となっていない限りは、該当する誘導体化物の標準品を使用した検量が行われるのが望ましい。誘導体化物が参照標準として入手できない場合には、サンプルに適用されるのと同様の誘導体化の手順を用いて、一連の分析の流れの中で生成すべきである。このような状況であれば、完全に正当化される。可能ならば、平均収量と誘導体化工程の精度が示されているべきである。誘導体化された分子種がそのアナライトに対して特異的であるならば、誘導体化の方法は、その対象となるアナライトに対して特異的であると考えられる。しかし、形成される誘導体化物が2つ以上の有効成分あるいは代謝物に共通する誘導体化物である場合、あるいは他の有効成分に分類される場合には、その誘導体化の方法は特異的でないと考えられる。

共通部分を標的とする分析法並びに特異的ではない分析法

29. アナライトによっては、特異的な残留物分析法を利用することができなかつたり、実施することが困難であったりする。そのような場合、その共通部分を含む全ての成分が毒性学的に重要であると考えられ、残留物濃度の指標とするのに適切な単一の成分がないと考えられるならば、共通部分への変換が妥当である。

30. リスク評価の目的において、多成分の残留の定義が必要になるかもしれないような場合、作物並びに家畜を対象とした残留データを取得するために、共通部分を標的とする分析法が使用されるかもしれない。

31. 非特異的な分析法の使用は、一般に推奨されない。リスク評価と MRL による規制の両方における必要性を考慮して、適切な分析法を選択すべきである。規制のための残留の定義の中に複数の化合物が含まれているのだとしたら、そのことが過度な数の分析法の必要性につながるかもしれない。このような状況では、“共通部分を標的とする分析法; common moiety method”が正当なものとして扱われるかもしれない。非特異的な分析法あるいは共通部分を標的とする分析法を使用する欠点は

a) 非特異的な分析法が使われる場合、そのアナライトがどこに由来するものなのかが怪しくなる。例えば、意図したアナライトにも共通する部分を含んでいる、あるいは共通する分子種に誘導体化されたアナライトあるいは標的とするアナライトから分離することができない分解産物も、その分析法によって検出されるかもしれない。そのような分析法は、同様の構造を持った化合物による干渉を受けるかもしれない。

b) 保存安定性試験の一部として、保存されていた農産品等における有効成分を分析しようとする場合、有効成分に特異的でない分析法を使えば、安定性/分解を明らかにすることができないかもしれない。

c) 異なる毒性を持つ区別される 2 つ以上の有効成分に共通する部分をその分析法が測定する

のであれば、毒性上重要な残留成分に対するリスク評価を可能にするために、その残留物の由来を特定できるようにすることが望ましい。

32. 実際においては、適切ならば、規制当局が2つの異なる残留の定義、1つはリスク評価用としてもう1つはMRLへの適合のモニタリング用を柔軟に設定することができるように、データは取得されるべきかもしれない。そのような場合、可能ならば、申請者は共通部分を標的とした分析を実施するよりも、むしろ残留の定義に含まれる個々の成分について別々に分析すべきであろう。あるいは、共通部分を標的にする分析の仕方が、実際のルーチンに行われるモニタリングやMRLによる規制のための分析としてコスト面において適切でないならば、最初の分析を共通部分検出のアプローチにより行い、適切な指標となる分子を対象に、作物残留試験サンプルの二段階目となる分析を併行して行う。モニタリングの目的に対し適切な分析法の利用について検討すべきである。

33. 非特異的な、そして共通部分を標的とする分析法は、標的となるアナライトを定量するための実際的な手段が他にない限定された状況で、認められるだろう。このような場合には、その正当性を完全に示さなければならない。正当性を示すことの一部には、なぜ特異的な分析技術によって、対象となる化合物を定量することができないのかの説明を含む。

登録前の分析法のバリデーション

34. 一般には、その分析法が使用される全てのマトリクスに対して、残留分析法はバリデーションされていなければならない。バリデーションの程度は、その時点において入手可能あるいは報告されている情報に依存する。フルバリデーションのためのデータ(以後のセクションで説明する)は、新規の分析法、若しくは既存の分析法が大きく変更された場合(例えば溶媒や定量技術が変更された場合)にのみ必要とされる。分析法を異なる農産品に適用しようとする場合に、その様な変更が必要になることがある。すでにバリデーションされている既存の方法を、同じカテゴリーに含まれる‘比較可能な’農産品に適用しようとする場合には、通常、減少させたあるいは限定したバリデーションのデータセットで十分である。減少させたバリデーションのデータセット(時折、品質管理のデータセットと表現されることがある)は通常、作物残留試験の報告書内で報告され、これに対してフルバリデーションのデータセットは独立したGLPの報告書に含まれている。

バリデーションのためのマトリクスの数

35. 植物性のマテリアルが関係する試験の場合、農産品の数はその農薬製品の使用に依存する。バリデーション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なければならない。バリデーションは、食事リスク評価のための残留の定義に含まれる全ての成分に対して実

施されなければならない。

36. 適用可能な場合には、別添に挙げられた代表農産物のカテゴリーのそれぞれから選ばれた1つの生の農産物(RAC)を主に対象として、フルバリデーションの試験が実施されなければならない。タンパク質含量とデンプン含量がともに高い農産物については、両方の農産物の代表的なマトリクスに対してフルバリデーションを行う必要は無い。代わりに、両方のグループを代表させるために、乾燥した(水分含量の低い)農産物を1つ選ぶ。

37. 農産物のカテゴリー分けのスキームは、代表的な農産物を使ってバリデーションが成功したならば、その分析法が同じカテゴリーに属する全ての農産物を対象に機能することを暗示させることを意図していない。2つ以上の非常に類似した農産物が分析される場合には、マトリクスの比較性に関するケース並びに減少させたバリデーションのデータセットが検討されるだろう(別添参照)。同一の農産物カテゴリーに属する農産物を対象とした減少させたバリデーションのデータは、許容可能であるとともに、MRLが設定されるであろう全ての農産物を対象に変わらず必要とされる。

38. 可溶性の天然成分を高いパーセンテージで含有する農産物、例えばたばこ、ホップ、コーヒ、お茶、スパイスでは、検討対象になっているアナライトが干渉を受けるかもしれない。干渉の程度は、選択された方法論や化合物の特性によって変化する。これらの困難なマトリクスを取り扱う場合においては、一般に、分析法の適正を明らかにするためのフルバリデーションデータが必要とされる。

39. 加工農産物中の残留物を測定するための分析法をバリデートしなければならない。RACと加工農産物の両方を対象とする分析法が実質的に同一であるならば、限定されたあるいは減少させたバリデーションで十分かもしれない。

40. 農薬が投与された作物を家畜が食べる可能性があり、家畜飼養試験が必要とされる/提供されている場合には、家畜由来製品における残留物を測定する分析法が以下のマトリクスでバリデーションされていなければならない。ミルク、卵、全ての可食組織。組織には、通常、牛の筋肉、脂肪、肝臓と腎臓、家禽の筋肉、脂肪、肝臓を含む。多くの場合、牛由来の農産物に対する回収データを山羊、豚、牛、羊、そして家禽に適用することは妥当である。

バリデーションの水準

41. 提案されるLOQと残留しそうな濃度、あるいは10xLOQについて適切な2つの添加濃度に対して、バリデーションデータが取得されなければならない。残留試験のサンプルを分析する際には、操作回収を確認するための試験も同時に実施され、またその結果は残留試験の結果と

ともに報告されなければならない。必要とされる LOQ は、リスク評価あるいは MRL による規制のために必要とされる感度に依存するだろう。一般には、検討されるそれぞれのアナライトに対して、0.01~0.05 mg/kg の範囲にすべきである。毒性学的な懸念がないのであれば、より高い濃度であってもケースバイケースで受け入れられるだろう(例えば、困難なマトリクスなど)。

42. 回収を検討するために使用するサンプルは、農薬が投与されていない農産品でなければならない。そのサンプルに、既知量のアナライトを添加し、サンプリングエラーを低減するために、そのサンプルの全量を分析する。新しい技術により、よりサンプル量を少なくすることが必要になる場合には、結果として、サンプルの均質性の向上が必要になる。分析結果は、そのサンプルに既知のアナライトの“含量”と比較すべきである。対象となるアナライトのコンタミネーションあるいは干渉がないかを確認するために、コントロール(未添加)サンプルを同時に分析しなければならない。

添加試験の回数

43. フルバリデーションデータを取得するために、2 つの添加濃度ごとに 5 つの複製サンプルを 2 つのコントロールサンプルとともに分析しなければならない。サンプル数が少なくなる場合には、その正当性を証明しなければならない。バリデーションのデータセットを減少させることができる場合には、少なくとも、添加濃度ごとに 3 つのサンプル並びに 1 つのコントロールサンプル(検出可能な残留物がサンプルに含まれていないことを証明するために)を使用すべきである。

検量

44. 分析のための検量は、適切な溶媒に溶かしたアナライトの最小から最大までの名目上の濃度に対して、適切な範囲を網羅するように行わなければならない。3 つ以上の濃度での二重測定、あるいは 5 つ以上の濃度での単回測定を行わなければならない。検量線の数式、並びに回帰パラメータ、例えば相関係数(r)を必ず報告しなければならない。典型的な検量線のプロットを提出する。非線形の検量線を使用する場合には、説明(どの様に検量の精確さを維持しているかの説明を含む)を提供しなければならない。サンプルに共存する可能性のあるマトリクスによる、クロマトグラフィーシステムあるいは検出システムに対するエンハンスあるいはサプレッションの効果を明確に示さなければならない。適切な場合には、分析しようとするサンプルのマトリクスに類似のマトリクスを含む標準溶液を使って、検出システムを校正(マトリクスマッチド標準)することになるかもしれない。

45. 検量線の直線性が証明されているならば、1 点検量線を使用することができる。検量のモデルは、2 桁の濃度レベルのみ(例えば 0.01-1.0 mg/kg)をカバーしたモデルであることに注意し、検量点とする 1 点の濃度は、バリデーションされた検量範囲に含まれていなければならない。

一般に、1つの濃度レベル(サンプルに予想される量と比較可能な)での検量用標準の複製は、評価の目的で使用される。

内部並びに操作標準の使用

46. 操作標準は、分析法に特定されているいくつかのあるいは全てのサンプル調製手順のために、参照標準から調製された標準として考えられる。誘導体化のステップを経て調製された操作標準を使用する分析法は、ある状況下では許容できるかもしれない。誘導体化された標準が不安定、あるいは供給することができない場合には、申請者は誘導体化工程の効率と再現性を示すデータを必ず提出しなければならない。

47. 内部標準は、アナライトの同定並びに/あるいは定量の役に立つように、分析の特定の段階において、既知量を加える化合物である。内部標準を使う分析法は特定の状況下でのみ許容可能であり、通常、最終の抽出液に(定量の直前に)内部標準は加えられる。このように使われる場合、内部標準は対象となるアナライトと類似の挙動を示すべきである。内部標準は分解すべきでなく、マトリクス効果を受ける傾向を持つべきではない。しかし、アナライトと内部標準が、各工程(抽出、精製など)において極めて類似した挙動をとることを示すための、マトリクスごとのたくさんのサンプルについてデータが無い限り、回収補正のために分析工程の全体を通じた内部標準の使用は認められない。完全に許容可能な内部標準法の例として、質量分析計による定量を容易にするための安定同位体(例えば、 2H 、 13C)の使用が挙げられる。

MRL による規制のための分析法 (登録後)

48. 一般に、登録後の分析法は、MRL が設定された植物性及び動物性農産品のマトリクスに対してのみ使用される。全ての残留が LOQ 未満で報告された場合、MRL 設定に関するガイダンスについて規制当局から意見を聞くことが、申請者には勧められる。MRL が設定されないのであれば、登録後の分析法に関する更なる情報を申請者が提供する必要はない。

しかし、それらの農産品には残留が予想されないにもかかわらず、中には、貿易の目的から MRL を設定しようとする規制当局がある。そのため、規制のための分析法には、適切な LOQ であることを示すこと、並びに LOQ に相当する濃度で MRL を設定することが必要とされる。

49. 一般に、分析法は、MRL の設定と MRL による規制にとって適切な残留の定義に含まれているアナライトを網羅していなければならない。MRL に含める残留物の選択に関する議論は、OECD ガイダンス文書「残留物の化学試験」^(a)に見つけることができるかもしれない。分析法は、迅速かつ簡便に実施することができるものであって、共通して利用可能な技術/機器を使い、ハザードとなる物質(例えば、クロロホルムやベンゼン)の使用を避けなければならない。規制

のための分析法の一部である技術が受け入れ可能かについては、適切な間隔で議論しなければならない。分析の方法論はコンスタントに発展していると認識されるが、規制のための試験所において、新しい技術が一般に受け入れられ利用できるようになるまでには時間が必要かもしれない。

50. 規制のための試験所は、残留しているかもしれない化合物の全てに対して個別分析法を適用する十分な余裕を持たない。そのため、登録後の分析法については、回収が特定の個別分析法ほど十分でなくても、個別分析法に比べ、一斉分析法が好まれることははっきりとしている。

51. 可能であれば、申請者ははじめに、既存の多成分一斉分析法の適用性を確認すべきである。近年の状況に照らせば、迅速さ、LOQ、そして網羅できるアナライトの数に関する、規制のための試験所のニーズを満たした多成分一斉分析法は、HPLC-MS/MS あるいは GC-MS 定量法を基礎としている。ある多成分一斉分析法が登録後の分析法として許容可能かを明らかにするためには、このガイダンスの4段落目に挙げられた、バリデーションへの要求に関する文書を参照する。バリデーションされた多成分一斉分析法が、個別のクロマトグラムあるいは検出を確認するための明確なスペクトルを含んでいない場合には、申請者には特定の確認分析法の提供が求められるかもしれない。

52. 一般的に確立された多成分一斉分析法のアプローチによって、新たな化合物を分析することが可能かの検証は、異なるカギとなるステップを試験する1つのモジュールと全体のアプローチによって行われることが望ましい。少なくとも以下のステップに含まれる要素について、多成分一斉分析法でチェックする。

- a) 質量分析：適切なイオン化技術、適切なイオン並びにトランジションの選択 (定量並びに確認の目的で)
- b) クロマトグラフィーにおける挙動：適切な HPLC あるいは GC 条件の選択 (GC に関しては、最初の気化の挙動)
- c) 精製：適切な手順の選択 (例えば、固層抽出、濾過、液一液分配)
- d) 抽出：適切な溶媒系の選択 (例えば、メタノール/水、アセトニトリル/水、アセトン)(このガイドラインの 18-23 段落をみよ)
- e) 検量：適切な検量用の関数、標準調製のための手順の選択

順番は、どの様な定量技術を採用しようとするかに依存する。例えば、GC 分析法の場合には、第一に、気化の挙動を確認することが必要になる。

MRL による規制に関して、多成分一斉分析法に適用される方法論は、国と国とによって異なり、個々の試験所で利用可能な機器とその試験所の能力に強く依存する。このガイダンスは、

規制当局による多成分一斉分析法の置き換えや上書きを意図していない。より詳細なバリデーションクライテリアは、個別の文書^{(b)-(6)}に記載されている。

53. 独立した試験所によるバリデーション(ILV)は、一般に、登録前の分析法には必要とされない。多成分一斉分析法また個別分析法への ILV への要求は、世界の地域ごとに異なる。アメリカにおける登録では、個別分析法にのみ ILV が求められるのに対し、ヨーロッパでは、確立された多成分一斉分析法の適正を示すためにも、一般に ILV が必要とされる。

54. 登録後の分析法は、MRL による規制のための残留の定義に含まれるすべての残留物の測定に適していなければならない。分析法の適性は、適切な試験により証明されなければならない。少なくとも、1つのマトリクス、典型的には MRL が設定される最も難しい作物/農産品について ILV がされなければならない。登録後の分析法にとって大事な目的の一つが、誤った農薬の使用を検出できることである。そのため、一部の規制当局によっては、ILV への要求が MRL の設定対象となる作物に必ずしも限定されない。ヨーロッパの国の中には、別添に挙げた各農産物のカテゴリーから1つの代表的な農産品について、ILV を必要とする国もある。水分含量の低い農産品の場合には、高タンパク質あるいは高デンプン質の農産物のカテゴリーのいずれかから、1つの代表的な農産品を選ぶこともできる。ILV で使用する農産品の数に関するさらなる議論には、この文書の 56 と 57 段落で言及されている。

55. ILV を実施するために選ばれる試験所は、分析法の開発に携わってはいけない。また、開発された分析法をその後、使い続けるようなことがあってはいけない。この規定に合致するのであれば、申請者の組織内で ILV が行われてもよい。しかし、同一の機関(同一の試験所)であってはならない。ILV の実施のために選ばれた試験所が、分析のために分析法の開発機関とコミュニケーションをとる必要がある場合には、そのことを報告しなければならない。オリジナルの分析法にその後追加や修正をした場合には、そのことも報告しなければならない。

独立したバリデーションのために使用する代表的なマトリクスの数

56. 別添に挙げられた各農産物のカテゴリーの中から選択した、1つから4つの RAC を対象に、ILV のデータが提出されなければならない。選択される農産品は、カテゴリーを代表するものでなければならない。高タンパク質と高デンプン質の農産品の場合には、両方のカテゴリーについて代表的なマトリクスを用いた ILV をする必要はない。しかし、1つの乾燥した(水分含量の低い)農産品を用いてバリデーションをしなければならない。

57. 家畜由来製品における残留を測定するための登録後の分析法を対象とした ILV では、MRL が設定されるあるいは提案される可能性がある場合には、以下の動物性農産品を適切に使用しなければならない。ミルク、卵、肉そして/あるいは脂肪、腎臓そして/あるいは肝臓。

ILV においてバリデーションされる濃度：定量限界から最大残留濃度まで

58. ILV では、LOQ から MRL の濃度までの添加試験が行わなければならない。規制の目的に適した LOQ の選択は、このガイダンス文書の 14 段落で議論されている。残留濃度が低い場合には、LOQ は 0.01-0.05 mg/kg にしなければならない。適切な LOQ の選択は、アナライト/マトリクスの組み合わせに依存する。しかし、申請者には、最新の技術を使って、低い LOQ を達成可能な分析法を開発することが奨励される。高い LOQ が選択されたどのような場合であっても（例えば困難なマトリクス）、申請者はそのことを完全に正当化するための説明をしなければならない。

添加試験の数

59. 以下の添加濃度について、回収データを取得しなければならない。LOQ(5 サンプル)、LOQ の 10 倍の濃度あるいは MRL の濃度のうちいずれかのより高い濃度(5 サンプル)、コントロール(2 サンプル)。

分析が困難なマトリクスであり、予想される残留濃度の毒性学的な重要性が低い場合には、（例えばマイナーな使用の場合には）、数を減らしたサンプルのセットでも許容することができる。しかし、6 つのサンプル(各添加濃度につき 3 サンプルずつ)と 1 つのコントロールサンプルでの検証が最低求められる。

校正 (検量)

60. 分析における検量は、分析用溶液に含まれるアナライトの名目上濃度として適切な、最低から最高濃度の範囲をカバーするように行わなければならない。3 濃度もしくはそれ以上の濃度で二重測定するか、5 濃度以上で単回測定しなければならない。検量の生データも提供されなければならない。

分析法の性能特性に関する最小要件

61. 分析法が目的に合致しているかを示すために、分析法の性能特性に関する情報を提供しなければならない。

許容可能な回収の範囲

62. 一般に、農産品ごとまた各添加濃度における平均回収は、下記表に挙げた範囲の中になければならない。正当化することのできるいくつかの場合には、表に与えられた範囲に含まれなくても許容可能であろう。例えば、たばこ、ホップ、茶、スパイスなど分析が難しいマトリクスの場合や、きわめて低い濃度の場合に、許容可能な精度データが提供されているなどの場合が該当する。マトリクス効果があることがわかっている場合には、マトリクスマッチド標準を使うことによって、回収が補正されるかもしれない。

選択性 (マトリクスによる干渉)

63. 補正されない回収と、ブランク(コントロール)サンプルの値が報告されなければならない。農薬が投与されていないサンプルと操作上のブランクについて、分析上重要な範囲の範囲ブランク値が添加回収試験に使用されたマトリクスについて測定されなければならない、LOQ の 30% よりも高い値であってはいけない。もしこの値を超える場合には、正当化するための詳細な説明が提供されなければならない。信号のエンハンスやサプレッションのようなマトリクスの効果が、HPLC-MS/MS や GC のようないくつかの測定技術では起こるかもしれない。そのため、これらの効果がないかを確認するために、農薬が投与されていないサンプル(品質管理用サンプル)の最終測定溶液に、標準品を添加して測定すべきである。

精度-併行精度(相対標準偏差として表される)

64. バリデーション試験における分析法の精度は、添加濃度ごとの併行精度を相対標準偏差 (RSD)として報告しなければならない。上段のとおり、添加濃度ごとに 5 回測定(5 サンプルの分析)をすべきである。例えば分析が難しいマトリクスや濃度がきわめて低い場合など、正当化される特定の場合においては、高めの変動があっても受け入れられるだろう。濃度と併行精度との関係は表に示されている。

併行精度の値は、ホロヴィッツ式に 0.67 を乗じて計算することができる。

$$RSD = 2^{(1-0.5\log C)}$$

ここで C は、濃度である(1 mg/kg = 10⁻⁶)

表 農薬残留物分析のための試験所における併行精度のクライテリア

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

65. 適切な統計学的方法(グラブスあるいはディクソン検定)を使って特定された外れ値は正当化されるべきである。添加濃度ごとに、最大1つの外れ値は無視することができるかもしれない。しかし、1つの添加濃度に対して、1つ以上の外れ値が特定される場合には、追加のバリデーション用サンプルを分析する必要があるかもしれず、またその説明をしなければならない。

66. 登録後の個別分析法を対象とした ILV において、分析法の精度は、併行精度として報告されるべきである。データを取得する試験所の数が少ない(2 試験所)であるため、試験所間再現精度を推定するためにデータを合一することはできない。そのため、登録前の分析法の場合と同様に、個々の試験所に対して同一の RSD の規準が適用される。

67. バリデーションを通じて、許容することができない分析値のばらつきが観察された場合には、分析法の性能に影響する主要因とともにそれら分析法のパラメータを特定し管理するよう努力すべきである。分析法の頑健性は、分析手順に記載された条件からの小さな変化があった場合にもたらされる分析値の変化に対する抵抗性を意味する。

安定性の検証

最終測定溶液中での保管安定性

68. 理想としては、バリデーション用サンプルは、抽出開始後 24 時間以内に分析される。ある状況下、例えば、1 営業日以内に分析を完了することができない場合などには、抽出溶液等の分析途中の溶液が、オートサンプラーや冷蔵庫などの周辺環境下でより長く保存されるかもしれない。このような場合には、抽出液中並びに最終測定溶液中でのアナライトの保管安定性に関する情報が提供されなければならない。

69. 時折、最初の抽出液中でのアナライトの安定性に関する情報が、代謝試験から得られることがある。代謝試験では典型的に、数日から数ヶ月に亘る期間で、抽出物のクロマトグラフのプロファイルが検討される。類似の溶媒系における比較可能な条件下でそれらのアナライトが安定であれば、短期間の保存による分解は起こりにくいといえる。

70. 最終測定溶液あるいは分析の中間工程におけるアナライトの安定性に関する情報を、分析法のバリデーション時に行われる添加試験から得ることができる。添加試料からの回収が、許容可能な 70-120% の範囲にあれば、安定性は十分に証明される。

71. 例外的な場合、例えばアナライトの急速な分解が予想される場合にのみ、さらなる別の検証が求められる。このような検証が行われる際には、保存された抽出物/最終測定溶液からの回

収データと調製されて間もない抽出物からの回収データとが比較される。この試験を行うためには、代表的なマトリクスを選択すれば十分である。もし安定ならば、別添に特定されている全ての農産品カテゴリーから得た抽出物を分析する必要は無い。試験された保存条件は報告されなければならない、分析時に適用される典型的な保存条件を反映していなければならない。

72. 凍結条件下での抽出物の長期安定性に関する要求事項は、OECD ガイドライン「保存分析サンプル中での農薬残留物の安定性」^(m)によりカバーされている。

分析に使用する溶液(添加用溶液、検量用溶液)の安定性

73. 管理された保存条件下での安定性が証明されているならば、ある延長された期間に亘って、添加用並びに検量用の溶液を使用することができる。もし証明されていないのであれば、それらの溶液は毎日、その都度調製しなければならない。

74. 安定性試験の期間は、典型的な分析溶液の使用を反映していなければならない。一般に、それらの溶液は、数日あるいは数週間の期間を超えて使用される。分析の実施において適用される通常の保存条件を反映するように、例えば、適切な溶媒システム、周囲の温度や冷蔵庫、光/暗所、といった試験条件を選択すべきである。

75. 試験では、保存しておいた溶液の安定性(典型的にはピークエリアあるいはピーク高さ)を新たに調製した添加用並びにあるいは検量用溶液と比較すべきである。可能性のある分解を観察可能とするために、濃度を選ぶべきである。濃度依存性が観察されない場合には、適用される濃度の全ての検証は不要である。信頼できるデータを得るために、保存したまた新たに調製した溶液の注入を三回繰り返し、比較すべきである。

試験報告書

76. この項では、残留化学試験に使用する分析法を記述する際に一般として含めるべき情報について述べる。

A. 導入

(i) スコープあるいは適用性。適切な農産品/マトリクスそして、例えば PAM、カンパニーレポートといった、分析法の来歴を記述する。

(ii) 測定される化学種と、検出(必要な場合には)並びに定量限界の同定を含む分析手順の原理

B. 方法

(i) 標準化合物

(1)例えば、化合物名、CAS 番号、化学構造、分子式そして質量、純度、使用期限、保存条件の記述。

(2)保存溶液(ストック溶液)の調製

(3)検量用溶液の調製

(ii)手順。安全あるいは健康に関するハザードを避けるために特別に注意する必要のある工程あるいは試薬は強調し、工程の順番に沿って、分析手順の詳細を記述する。

(1)サンプルの調製

(2)抽出—もし関連するのであれば(例えば、乾燥した作物が基質となる場合、結合した残留物の場合など)、効率を示す。申請者の裁量において、別の報告書において、ラジオバリデーションのデータが提供されるかもしれない。

(3)もし適用できるのであれば、すなわち分析法のバリデーションにおける分析の間に実施される、添加。

(4)精製

(5)誘導体化 (もし、分析法に含まれているならば)

(6)クロマトグラフィーによる分離が使用されている場合には、クロマトグラフィー条件/移動相の組成。

(7)標準溶液並びに抽出液の安定性

(iii)機器

(1)記述 (例えば、メーカー/モデル、タイプ/検出器の選択性、カラム(充填剤、サイズ)、キャリアガスなど)

(2)操作条件(例えば、フローレート、温度、電圧、クロマトグラフィー条件、等)

(3)検量の手順

(iv)干渉。例えば下記のようないかなる干渉も記述する。

(1)サンプルマトリクス

(2)アナライト以外の農薬

(3)溶媒

(4)実験器具

(v)(同定、定量を)確認するための技術

(vi)もし該当する場合には、分析法における変更や潜在的な問題の記述(詳細な状況と採用された補正のための行動)

(vii)計算。順番を追って記述する。

(1)検量の係数

(2)サンプル中でのアナライト

(viii)その他。完全を期するために適当かつ該当すると考えられる全ての追加情報。残留分析の方法論を通じた記述。残留分析結果の計算方法。

C. 性能。分析法に予想される性能の記述。

(i)回収(予想される回収の平均並びに範囲)。分析法のバリデーションの際に試験された各農産品において懸念される残留の各成分を対象とした、個々の回収の値、平均回収、それらの相対標準偏差。

(ii)精度

(iii)(必要な場合には)検出限界、並びに定量限界(定量限界の定義も提供する)

(iv)もし検証されている場合には、試験の頑健性

(v)制限

D. 代表的なクロマトグラム。試験報告書には、下記する代表的なクロマトグラムが含まれていなければならない。

(i)ブランクコントロール

(ii)分析/マトリクス標準品

(iii)最も低い添加濃度

(iv)農薬が投与されたサンプル

E. 結論。様々な試験基質に含まれる特定の試験化合物の測定に関する分析手順の適用性、機器の利用可能性、干渉、安定性等の要約。

別添

登録前分析法並びに登録後分析法のバリデーションのための農産物のカテゴリー

同一のカテゴリーに含まれる別の農産品に外挿するための試験のために、代表的な農産品を選択する際には、例えば、油を含む農産品のある範囲の代表になるかを試験するためにスパイスやホップのみを選択することが不適切になり得るといった、判定を実施する必要があるだろう。

農産物のカテゴリー	このカテゴリーに含まれる農産品	典型的な代表農産品
高水分含量	仁果類 核果類 鱗茎菜 果菜類/ウリ科野菜 アブラナ科野菜 葉菜と新鮮なハーブ類 茎野菜 フォレージ/フォダー作物 新鮮なマメ科野菜 根菜類の葉 サトウキビ 新鮮な緑茶葉 キノコ類	リンゴ、洋なし アプリコット、チェリー、桃 タマネギ トマト、ペッパー、キウリ、メロン カリフラワー、芽キャベツ、キャベツ レタス、ほうれん草 リーキ、セロリ、アスパラガス 小麦と大麦のフォレージ、アルファルファ 新鮮なエンドウ豆(鞘付き)、スナックエンドウ、ソラマメ、ベニバナインゲン、サヤインゲン てんさい、フォダーとするビーツの地上部
高油含量	種実類 油糧種子 オリーブ アボガド ホップ カカオ豆 コーヒー豆 スパイス類	クルミ、ヘーゼルナッツ、くり 菜種の搾油用種子、ひまわりの種子、綿花の種子、大豆、ピーナッツ
高タンパク質含量	乾燥したマメ科野菜/マメ	ソラマメ、乾燥ソラマメ、インゲン豆(黄色、白/ネイビー、茶、まだら)
高デンプン質含量	穀類 根菜類の根	小麦、ライ麦、大麦、オーツ麦の穀粒 てんさい、フォダー用ビーツの根、にんじん

	デンプン質な根野菜	ジャガイモ、サツマイモ
高酸性	柑橘類 ベリー類 カラント グレープ キウイフルーツ パイナップル ルバーブ	レモン、マンダリン、タンジェリン、オレンジ ストロベリー、ブルーベリー、ラズベリー クロカラント、アカカラント、シロカラント

重要事項：

上記の農産物のリストは、農産物/マトリクス of 包括的なリストではなく、その他の農産品を使用できる場合がある。申請者はその他の農産品の使用に関する助言を得るために、規制当局者に相談すべきである。一般に、高タンパク質並びに高デンプン質の農産物の代表として、唯一1つの乾燥農産品を選択することができる。

参照

- (a) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 2006. Guidance Document on Overview of Residue Chemistry Studies. ENV/JM/MONO (2006)32. 61 pp.
- (b) European Union Health & Consumer Protection Directorate General (SANCO). 2006 Doc. No. SANCO/10232/2006 (dated: March 24, 2006): Quality control procedures for pesticide residue analysis (limited to Method validation requirements; p. 11 ff and confirmatory techniques)
- (c) Codex Alimentarius Commission (CAC). 1993. CAC/GL 40-1993, Rev.1-2003, Guidelines on Good Laboratory Practice in Residue Analysis
- (d) U.S. Environmental Protection Agency 1996. Residue Chemistry Test Guidelines. OPPTS 860.1360 Multiresidue Method
- (e) SANCO. 2004. SANCO/825/00 rev 7, 17.03.2004: Guidance document on residue analytical methods (post-registration requirements for annex II and annex III)
- (f) European Food Safety Authority (EFSA). 2006. Document (adopted May 17, 2006): Opinion of the Scientific Panel on Analytical methods
- (g) European Union (EU)/Germany. 2003., Anforderungen an Analysenmethoden zur Bestimmung fuer Pflanzenschutzmittelrueckstaenden im Rahmen des Zulassungsverfahrens, Nachrichtenbl. Deut. Pflanzenschutzd, 55, 275
- (h) Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA) 2004. Guidelines for the validation of analytical methods for active constituent, agricultural and veterinary chemical products.
- (i) Codex Alimentarius Commission (CAC). 2005. CAC/GL 56-2005, Guidelines on the Use of Mass

Spectrometry (MS) for Identification, Confirmation and Quantitative Determination of Residues

- (j) Food and Agriculture Organization (FAO). 2002. Plant Production and Protection Paper 170, Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed.
- (k) U.S. Environmental Protection Agency. 1996. Residue Chemistry Test Guidelines. OPPTS 860.1340 Residue Analytical Method.
- (l) Pest Management Regulatory Agency (PMRA) 1998. Residue Chemistry Guidelines, Regulatory Directive Dir98-02. Section 3 Residue Analytical Method, Section 4 Multiresidue Method. (Canada)
- (m) OECD Guideline for the Testing of Chemicals. 2007. Stability of Pesticide Residues in Stored Analytical Samples. Proposal for a New Test Guideline, January 11, 2007.
- (n) Skidmore, M W., G.D. Paulson, H.A. Kuiper, B. Ohlin, and S. Reynolds. 1998. Bound xenobiotic residues in food commodities of plant and animal origin. *Pure and Applied Chemistry*, 70, 1423-1447.

OECD Environment, Health and Safety Publications
Series on Testing and Assessment
No. 96

GUIDANCE DOCUMENT ON MAGNITUDE OF PESTICIDE RESIDUES IN PROCESSED
COMMODITIES

Environment Directorate
ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT
Paris, 2008

前文

このガイダンス文書は、アメリカが議長をつとめ、オーストラリア、カナダ、ドイツ、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、イギリス、アメリカ、EC、FAO、そして BIAC からの専門家が構成員をつとめた、農薬残留化学専門家グループ(RCEG)によって開発された。RCEG は、ガイダンス文書の開発初期から最終のドラフト文書作成までを監督した農薬作業グループ(WGP)、並びにテストガイドラインプログラムの国家調整者の作業グループ(WNT)に報告した。

2007 年の 12 月に、事務局から WGP 並びに WNT 当てにテストガイドラインのドラフト版が回覧され、コメントが募集された。2008 年 1 月 22-24 日に開かれた RCEG 会合において、コメントに基づきテストガイドラインのドラフト版は見直された；RCEG 会合は、当初提案されたテストガイドラインを、2 つの文書に分割することも決めた。そのうち 1 つのテストガイドラインが、このガイダンス文書である。WNT は、2008 年 4 月に開かれた第 20 回会合において、ガイダンス文書のドラフト版とテストガイドラインとを承認した。

このガイダンス文書は、化学物質部会と化学物質、農薬、バイオテクノロジーの作業部会との共同会合の責任において発行されている。

加工農産品における残留物の程度に関するガイダンス文書

導入

1. 様々な生の農産品(RAC)が公衆により消費される前に、加工される。事実、多くの RACs が多様な加工形態で消費される。例えば、生のグレープは、レーズン、グレープジュース、ワインとして、ジャガイモは、チップス、ベイクドあるいはフライドポテト、乾燥したフレークとして消費される。これらの食品の生産に使用される(工業的なあるいは家庭における)工程は、多様で変化に富んでいる。

2. 消費者保護の観点からは、RACs における残留だけではなく、加工農産品、すなわち直接消費の食品における残留も知ることが常に重要である。この情報は、食事暴露量の推定を精緻に行うために非常に重要である。加えて、給餌試験に対する負荷量を計算するために加工された飼料における残留を知ることが重要であり、従って、家畜由来の農産品において可能性のある残留を推定するために重要である。

3. 加工農産品における残留物の程度に関する試験は、生の農産品(RAC)から異なる加工農産品への残留物の移行に関するデータを提供する。加工農産品における残留物の程度に関する試験は、加工農産品における残留物の濃度を定量するため、並びにある農産品を加工することで生産される様々な加工産品における残留物(有効成分、並びに/あるいは代謝物、分解産物)の分布を提供するために行われる。残留物の濃縮と希釈に関するこの情報と、加工係数(生の農産品における残留物の濃度に対する加工農産品における残留物の能動の比)の推定は、以下のために使用される。

- ・消費者の安全性を評価するための、一次加工産品を使用した精緻化された食事暴露量評価の実施
- ・家畜飼料として使用されるかも知れない農産品における残留物に関する結果を提供し、その結果としてより現実的な家畜への食事負荷量の計算を可能にすること
- ・加工農産品を対象とした MRL の設定
- ・RAC の MRL に適合していることのモニター

加工農産品における残留物の程度に関する試験の実施と解釈に関するガイドライン

に関連した更なる情報が、ここでは提供される。予期せぬ結果を取り扱うのと同じように、適切な規制当局の要求に対応するために必要な、ある程度の柔軟性も提供される。

加工試験の適用

5. このガイダンス文書は、植物由来の RACs に適用する。家畜に直接投与される場合あるいは動物用医薬品として使用される場合には、家畜由来の RACs にも適用する。加工農産品における残留物の程度に関する試験が適用されるかは、ヒト並びに/あるいは家畜の食事における加工製品の重要性、加工食品/飼料における残留物濃度が RAC における濃度を超過する可能性、加工される植物あるいは植物産品(RAC)における残留物の濃度、有効成分あるいは該当する代謝物の物理的・化学的特性、そして植物あるいは植物産品の加工後に毒性学上重要な分解産物が発見されるかも知れない可能性に依存している。Annex 1 には、可能性のある加工農産品並びにデフォルトとなる脱水係数のための乾燥物の割合が含まれている。表 4 には、油糧種子の外挿に関する判断を支援するために、油の含量の割合が提供されている。表 5 には、加工手順のカテゴリーと可能性のある外挿が提供されている。

加工係数

6. RAC における同一の単一化合物の残留にのみ由来する加工農産品におけるある化合物の残留に対する加工係数(Pf)は以下の通り計算される。

加工係数 (Pf) =

$$\frac{\text{加工農産品における残留濃度}}{\text{加工されたRACあるいは農産品における残留濃度}}$$

加工係数 Pf を計算するためには、3 つの異なるケースについて考察しなければならない。

a) MRL 設定と食事暴露量評価のための残留の定義が同一

2006 年の JMPR において、Thiacloprid が検討された。植物における残留の特徴に基づき、規制用(残留のモニタリング)と食事暴露量評価の両方について、残留の定義が thiacloprid とされた。加えて、加工による残留の特徴に関する試験において、典型的な加水分解性の加工条件下での thiacloprid の安定性が示された。トマトを対象とした 2 つの加工試験が報告されており、いくつかの情報を表 1 にまとめた。

表 1 トマトペーストにおける thiacloprid の残留に対する加工係数の計算例

試験番号	農産品	Thiacloprid mg/kg	Pf
------	-----	-------------------	----

1	トマト (RAC)	0.24	-
	ペースト	0.48	2.0
2	トマト (RAC)	0.07	-
	ペースト	0.22	3.1

トマトペーストに対する加工係数の平均は 2.6 であり、モニタリング(規制)並びに食事暴露量評価の両方の検討に使用できるだろう。

b) MRL 設定と食事暴露量推定とで残留の定義が異なる

この場合、加工農産品を対象とした MRLs の設定、あるいは RAC の MRL との組み合わせによる GAP への適合のモニター、並びに食事暴露量評価のために加工係数が使用されるのであれば、2つの値の計算が必要になる。2005年の JMPR では、cyhexatin の残留が評価された。植物性並びに動物性農産品における MRL への適合用並びに食事暴露量評価用の残留の定義は cyhexatin である。しかし、加工において代謝物 DCTO が報告された。食事暴露量評価用の残留の定義は“cyhexatin と DCTOP の和を cyhexatin として表す”ことを想定している。表 2 は 2005 年の JMPR の評価書により報告されたリンゴの加工により得られた結果を示している。

表 2 ウェットポメス並びにドライポメスにおける cyhexatin (Cy)とその代謝物を対象とした加工係数の計算例

リンゴ (RAC)			ウェットポメス					ドライポメス				
Cy mg/kg	DCTO mg/kg	Sum ¹	Cy mg/kg	DCTO mg/kg	Sum ¹	MRL Pf ²	暴露 Pf ³	Cy mg/kg	DCTO mg/kg	Sum ¹	MRL Pf ²	暴露 Pf ³
0.09	0.02	0.11	0.15	0.04	0.20	1.7	1.8	0.13	0.01	0.14	1.4	1.3
0.03	0.01	0.04	0.1	0.02	0.12	3.3	3.0	0.12	0.02	0.14	4	3.5
0.05	0.01	0.06	0.11	0.03	0.15	2.2	2.5	0.01	<0.01	0.02	0.2	0.33
0.03	0.01	0.04	0.05	0.03	0.09	1.7	2.2					
0.04	0.01	0.05	0.05	0.03	0.09	1.2	1.8					
0.12	0.02	0.14	0.16	0.07	0.25	1.4	1.8					
0.03	0.01	0.04	0.05	0.02	0.07	1.7	1.8					
0.06	0.02	0.08	0.09	0.03	0.13	1.5	1.6					
Med. Pf						1.7	1.8				1.4	1.3

1 分子量換算後(DCTO x 1.28 あるいは 385/301)に Cy と DCTO を合算。食事暴露量評価のための Pf を計算するために使用。

- 2 [Cy ウェットポメス]/[Cy リンゴ]
- 3 [合算値 ウェットポメス]/[合算値 リンゴ]
- 2 [Cy ドライポメス]/[Cy リンゴ]
- 3 [合算値 ドライポメス]/[合算値 リンゴ]

ウェットポメスについて、MRL モニタリング用の加工係数の中央値は 1.7 であるのに対し、食事暴露量評価のための加工係数の中央値は 1.8 である。この計算は、ADI 並びに/あるいは ARfD が cyhexatin と DCTO の両方を代表する単一の値であることを想定している。cyhexatin と DCTO に異なる ADI 並びに/あるいは ARfD が設定されている場合には、別の食事暴露量推定のための計算が必要になる。

c) 加工農産品において追加となる代謝物/分解物を考慮しなければならない

このケースについては、残留の定義に関する OECD ガイダンス文書の段落 20(vii)において取り扱われている。そこには、これらの代謝物/分解物も食事暴露量評価において考慮しなければならない可能性が示されている。

7. 場合によっては、デフォルト並びに理論上の加工係数が導出されるかも知れない。RAC から加工農産品に至る経緯が脱水である加工の場合、RAC の MRL を超える可能性を評価するためのデフォルトの包括的な加工係数を導出するためには、水の損失に基づきシンプルな計算を行えば十分である。Annex I はこれらの加工係数のいくつかを提供している。これらの加工係数が予備的な食事暴露量評価に使用されるかも知れない一方で、デフォルトの脱水係数(% dry matter あるいは%DM)に基づき加工農産品を対象とした MRL を設定することが良い取組であるとは考えられていない。油の含量を考慮し、全ての残留物が油に蓄積すると想定すれば、油の加工に対する理論上の加工係数もまた導出することができる。加えて、いくつかの作物については、US EPA によって理論上の加工係数が発表されている。表 3 にはこれらの例を示す。

表 3 理論上の加工係数の例

RAC	加工農産品	理論上の Pf	注記
リンゴ	ポメス	>14	
小さな穀粒	ブラン	8	
トウモロコシ	油	25	
砂糖大根	砂糖	12	
シトラス	油	1000	
コーヒー	焙煎豆	4.5	
グレープ	レーズン	5	

RAC	加工農産品	理論上の Pf	注記
ミント	油	330	
トマト	ポメス	5.5	
パイナップル	ブラン/ポメス	4	家畜飼料
ジャガイモ	カルス	5	家畜飼料
紅花	ミール	9	家畜飼料
サトウキビ	バガス	12	家畜飼料
ひまわり	ミール	4.5	家畜飼料

加工手順のタイプと外挿

8. 農産品は加工に関連して特徴のあるタイプに分類される。これらの農産品のタイプは、一般的に作物残留試験における作物のグルーピングに沿うかもしれないし沿わないかもしれない。外挿のタイプに関する追加の正当化の理由は以下の通りである。

9. 同一の農産品のタイプに属し、同一の手順で加工される農産品については、1つの農産品について行われた加工試験の結果を同じタイプのその他の農産品に外挿することができる。その手順で加工された類似の全ての加工農産品を含む。例えば、オレンジからオレンジジュースに加工する試験の結果は、その他の柑橘果実を原料にジュースを加工する場合に外挿することができる。

10. 油糧種子は一般に、2つのタイプに分類される。油の含量が低い(約20%)と高い(約50%)のタイプである。異なる油糧種子における油の含量についていくつかの例が表4に示されている。油の含量が高い油糧種子から油の含量が低い油糧種子に外挿する場合、食事による摂取の過小評価を防ぐために油の含量が使われるかも知れない。また、油の含量は、使用される加工手順のタイプにも影響を与える。油の含量が高い油糧種子(ソフトシードと呼ばれることもある)は、一般に未加工の飼料において30%以上の油を含んでいる。溶媒が効率的に油に結合するように、溶媒を処理する前に、相対的に高い油の含量を減らす必要がある。溶媒抽出の前に、粉碎する、熱を欠ける、機械により予備的に絞ることによって、油糧種子の油の含量が減らされる。予備的に絞ることで、残りの部分における油の含量が25%未満にまで減らされる。油の含量が30%未満の油糧種子を予備的に絞る必要は無い。油の含量が低ければ、溶媒抽出の前に油の含量を少なくする必要は無い。ダイズは油の含量が約18%であり、油の含量の低い油糧種子の例である。ダイズを対象とした加工の手順には、脱穀、裂皮、ローリング、破碎が含まれる(J. Schumacher. Large Scale Commercial Oilseed Processing Agricultural Marketing Policy Center, Montana State University Extension, Briefing No. 87, May 2007)。

表 4 油糧種子とそれらの油含有量の例

油糧種子	油の含量(wt%)	参照
ダイズ	20	Scott Taylor et al
	13-24	Container Handbook
	21-22	Canadian Grain Commission
紅花	40	Scott Taylor et al
	25-35	Container Handbook
ひまわり	42	Scott Taylor et al
	19-56	Container Handbook
	44-48	C. Trostle
ナタネ (カノーラ)	42	Scott Taylor et al
	38-42	Container Handbook
	43-44	Canadian Grain Commission
	43-44	P. Laaniste et al
綿実	20	Scott Taylor et al
	18-26	Container Handbook
Niger seed	40-50	Container Handbook
Oiticica seed	60-63	Container Handbook
オリーブ	40-60	Container Handbook
油ヤシ	65-72	Container Handbook
しその種	44	Container Handbook
アマニ	46	Canadian Grain Commission
メドウフォーム	21-25	Harbans Bhardwaj
クフェア	25-30	R. W. Gesch et al

11. 表 5 には、様々な加工手順と可能な外挿についてのいくつかの例を示した。前に示した例のように、オレンジをオレンジジュースに加工する加工試験の結果を、他のトロピカルフルーツジュースの加工試験の結果として置き換える(translate)ことができるかも知れない。同一の加工工程があるからといって、必ずしもその他の加工農産品への外挿がされるわけではない。外挿の可能性については、適切な当局者との間で慎重に検討、議論されるべきである。加工のタイプの完全なリストは Annex で見ることができる。

表5 加工手順のタイプ、並びに典型的な RACs を使用した外挿の勧告

タイプ	加工手順	説明	典型的な作物 /RAC ¹⁾ の例	外挿	家庭(D)ある いは工業(I) ²⁾
カテゴリー1 (主要な工業的な加工手順) ³⁾					
II	フルーツジュースへの加工	家畜用飼料としてのポメスあるいは乾燥パルプ(副産物)もカバーする	オレンジ リンゴ グレーブ (#V も参照)	オレンジ→柑橘類(ジュース、飼料)、トロピカルフルーツ(ジュースのみ) リンゴ→仁果類、核果類 (ジュース、飼料) グレーブ→小さなベリー類(ジュース、飼料)	D/I
V	アルコール飲料への加工	発酵 モルト製造 ビール醸造 醸造	グレーブ(ワイン) コメ 大麦 ホップ その他の穀類(小麦、トウモロコシ、ライ麦) サトウキビ	グレーブ ⁴⁾ →コメを除く、ワイン製造用の RAC 全て コメ(ビール、ワイン)→対象となるものがない 大麦 ⁵⁾ →ビール生産用 RAC の全て(コメとホップを除く) 大麦→ウイスキー生産用 RAC の全て	D/I
VII	野菜ジュースへの加工	トマトピューレやトマトペーストといったジュースを濃縮したものへの加工を含む	トマト にんじん	トマト→全ての野菜	D/I
X	油への加工	飼料として使用される油かすや圧縮ケーキを含む、圧搾あるいは抽出	ナタネ(カノーラ) オリーブ トウモロコシ(コーン)	1)溶媒抽出(破砕): オリーブ→対象となるものがない 綿実⇄ダイズ→なたね(カノーラ)⇄その他の油糧種子 2)圧搾: オリーブ→対象とするものがない 綿実⇄ダイズ→なたね(カノーラ)⇄その他の油糧種子 3)破砕(湿式と乾式): トウモロコシ→対象とするものがない	I
XI	製粉における分配	飼料として使用されるブランとグルテンを含む。その他、穀粒の飼料として使用される部分を含む。	小麦 コメ トウモロコシ(コーン)	小麦→コメを除く小粒の穀粒の全て(オーツ麦、大麦、ライ小麦、ライ麦) コメ→ワイルドライス トウモロコシ(コーン、乾燥製粉)→ソルガム	I
XIV	サイレージへの加工	重要な飼料。	ビーツ パストゥールグラス/アルファルファ	ビーツ(パルプ)→根菜類 パストゥールグラス/アルファルファサイレージ→緑色植物サイレージの全て	I
XII	砂糖への加工	糖蜜と(飼料として使われる)バガスが濃縮された残留物を含む可能性のある唯一の産品である。砂糖のような、そのほかの加工農産品についても評価されるべきである。	サトウダイコン、サトウキビ、スイートソルガム	サトウキビ⇄ビーツ(精製糖のみ)	I
カテゴリー2 (その他の工業的な手順、小規模なあるいは家庭内での手順) ⁶⁾					
XIII	浸出と抽出	緑茶と紅茶を含む浸出。 ローストと抽出(インスタントコーヒーを含む)	茶 カカオ コーヒー	対象とするものがない	D/I
III	果実缶詰への加工		缶詰: リンゴ/ナシ チェリー/桃 パイナップル	皮つきで缶詰にされる何かのフルーツ→すべての果実缶詰	D/I

タイプ	加工手順	説明	典型的な作物 /RAC ¹⁾ の例	外挿	家庭(D)ある いは工業(I) ²⁾
IV	その他果物加工品(一次的な手順のみ)	マーマレード、ジャム、ゼリー、ソース/ビュレ ⁷⁾ の製造を含む	仁果類 核果類 グレープ 柑橘類(オレンジ)	どれか1つの果物→その他の主要な果物	D/I
VI	野菜、豆、穀粒のゆで		ニンジン マメ類(乾燥) マメ類(水分の多いもの) ジャガイモ ほうれん草 コメ(精米(白米)あるいは玄米(ブラウン))	ほうれん草→葉菜類、アブラナ科野菜(20分未満) ジャガイモ→根、塊茎、鱗茎野菜、新鮮なマメ科植物(20分より長く) コメ→全ての穀粒	D
VIII	野菜缶詰への加工		インゲン豆(グリーンあるいはスナップ)、 コーン(スイート) エンドウ豆(ガーデン、水分を多く含むもの) ジャガイモ ほうれん草 ビーツ(ガーデン、テーブルビーツ) トマト 豆類(エンドウ豆あるいはインゲン豆)	インゲン豆、コーン、エンドウ豆、あるいはほうれん草→全ての野菜類 ジャガイモ→サツマイモ	D/I
IX, XVIII	その他野菜製品への様々な加工	揚げる マイクロウェーブ 焼く	ジャガイモ	ジャガイモ→野菜類の全て(マイクロウェーブ) ジャガイモ→野菜類の全て(揚げる並びに焼く)	D/I
XV	肉と魚 ⁸⁾ の加工を含む動物由来製品への加工	かき混ぜる 茹でる/熱湯で茹でる 焼く/燻製にする 揚げる 発酵	乳 卵 肉 魚	対象とするものがない	D/I
XVI	乾燥 ⁹⁾	水の除去	果実類(特にグレープ、プラム) 野菜類 ジャガイモ 牧草	対象とするものがない	I
XVII	ダイズ、コメ、その他農産物の発酵(アルコール飲料を除く)	発酵	キャベツ ダイズ(Soya/soybean) コメ	対象とするものがない	D/I
XIX	酢漬	ブライニングあるいはコーニング、塩液中で嫌氣的に発酵させることに依る食品の保存方法	キュウリ キャベツ	キュウリ→全ての野菜類	D/I

- 1)ここにあげられた作物は、代表的な加工手順を示すためのいくつかの重要な作物を示した例にすぎない。
- 2)詳細な説明は、加工農産品における残留物の程度に関する OECD ガイドライン 31 段落を見ること。
- 3)カテゴリ-1 の手順は、主要な農産品を対象に大規模な工業的スケールで典型的には実施されている、よ

く規定された手順を含んでいる。多くの規制当局者は、これらの手順を対象とした試験を不可欠なものとして考えている。対応する小規模な加工手順があるかも知れず、それらの手順がこれらの大規模な手順について得られたデータによってカバーされるかもしれない。

- 4)赤ワインと白ワインの両方を用途とするグレープについて加工試験が必要。
- 5)多様な工程を経て生産される多様な成分を含む製品であるため、ビールは一次加工農産品とは考えられないが重要な加工農産品であり、それを製造するための手順は、カテゴリー1 に含めておくべきである。
- 6)カテゴリー2 の手順は、小規模な手順(家庭内での手順)と工業的な手順との混合である。これらのタイプの加工試験は、推奨されるものの、しばしばオプションとして規制当局者の一部には考えられている。加工試験は、特に、食事暴露量の評価の精緻化において有益である。
- 7)マーマレード、ジャム、そしてゼリーを製造するための手順は一次的とは考えられず、そのため加工試験が行われないかも知れない。これらの製品を製造するために使用する砂糖の量が多量(30-60%砂糖)であるため、実際の試験に代わり、加工係数を決定するための計算においては、50%を果実の含量、あるいは製品製造中砂糖添加工程に対する加工係数を 0.5 とすべきである。(砂糖添加工程：果実 RAC における残留 $\times 0.5 =$ マーマレードにおける残留)
- 8)動物用医薬品としての使用(直接家畜に処理される)が必要とされる場合にのみ、動物性 RAC の加工試験が行われる。
- 9)各農産品が異なるパーセントの水を含むため、外挿はできない。

12. 外挿により導出された加工係数が ADI 並びに/あるいは ARfD (あるいはそれらに相当する指標)を超える摂取レベルという結果につながった場合、さらに食事暴露量評価の精緻化を進めるために、懸念されている作物を対象とし同一の加工手順を使用した追加の加工試験が行われるかも知れない。

文献

- (1)FAO Plant Production and Protection, Report 2004 (Paper 178): Pesticide Residues in Food, Rome, Italy 2004.
- (2)FAO Plant Production and Protection, Report 2005 (Paper 183): Pesticide Residues in Food, Rome, Italy 2005.
- (3)FAO Plant Production and Protection, Report 2006 (Paper 187): Pesticide Residues in Food, Rome, Italy 2006.
- (4)OECD (2007). Guidance Document on the Definition of Residues. Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 63 and Series on Pesticides No. 31, OECD, Paris 2006.
- (5)OECD (2008). OECD Guideline for the Testing of Chemicals 508. Magnitude of Residues in Processed Commodities. In preparation.
- (6)Scott Taylor et al, Food Research International, Vol 30, No. 5, 365- 370 (1997).
- (7)Container Handbook: German marine insurers.
- (8)Canadian Grain Commission, Canada Export Quality Data, 2004 – 2006.
- (9)C. Trostle, Texas Agricultural Extension Service, NuSun Mid-Oleic Oilseed Sunflower Yield vs Conventional..., 2001.
- (10)P. Laaniste et al, Agronomy Research, 2 92), 83 – 86 (2004).
- (11)Harbans Bhardwaj, Virginia Cooperative Extension, Crop and Soil Environmental News,

03/1998.

(12)R. W. Gesch et al, Seed Yield and Oil Content of Cuphea as Affected by Harvest Date, *Agronomy Journal*, 04/27/2005.

(13)United States Environmental Protection Agency (1996). OPPTS Test Guidelines, Series 860: Residue Chemistry Test Guidelines, OPPTS 860.1520 Processed Food/Feed, EPA Report 712-C-96-184, Washington, D.C.

<http://www.epa.gov/pesticides/science/guidelines.htm>.

ANNEX

可能性のある加工農産品とそれらの加工手順に関連した詳細 (参照に限る)

この Annex は、ヒトと家畜の食事暴露量の計算に重要な加工農産品のまとめを提供する。これが、食品となる主要な加工農産品と同様に、OECD の飼料表から抜き出された農産品が表に含まれている理由である。全ての作物から全ての状況下で製造される全ての加工農産品の完全なリストの提供を意図していない。加工農産品における残留物の程度に関する試験では、マスバランス(物質収支)が必要とされていないため、加工用水といった調理からの中間産物や副産物は含まれてない。しかし、このことはそれらの産物を分析する必要が無いことを意味してはいない。予期しなかった結果を説明するためにそのような産物を確認する必要性が発生する可能性があるかもしれない。

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
柑橘類	柑橘類	皮			I	作物残留試験データ
柑橘類	柑橘類	パルプ			I	
柑橘類	柑橘類	ジュース	12		II	
柑橘類	柑橘類	ウェットポメス			II	
柑橘類	柑橘類	乾燥パルプ	91		XVI	
柑橘類	柑橘類	ミール			II	
柑橘類	柑橘類	モラセス	67		II	
柑橘類	柑橘類	マーマレード			IV	
柑橘類	柑橘類ハイブリッド	皮			I	作物残留試験データ
柑橘類	柑橘類ハイブリッド	パルプ			I	作物残留試験データ
柑橘類	柑橘類ハイブリッド	ジュース			II	
柑橘類	柑橘類ハイブリッド	乾燥パルプ			XVI	
柑橘類	柑橘類ハイブリッド	オイル			Xa	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
	ッド					
柑橘類	グレープフルーツ	皮			I	作物残留試験データ
柑橘類	グレープフルーツ	パルプ			I	
柑橘類	グレープフルーツ	ジュース	11		II	
柑橘類	グレープフルーツ	乾燥パルプ	89		XVI	
柑橘類	グレープフルーツ	オイル			Xa	
柑橘類	キンカン	ジュース			II	可食の皮
柑橘類	レモン	皮			I	作物残留試験データ
柑橘類	レモン	パルプ			I	作物残留試験データ
柑橘類	レモン	ジュース	19		II	
柑橘類	レモン	乾燥パルプ			XVI	
柑橘類	レモン	オイル			Xa	
柑橘類	ライム	皮			I	作物残留試験データ
柑橘類	ライム	パルプ			I	作物残留試験データ
柑橘類	ライム	ジュース	10		II	
柑橘類	ライム	乾燥パルプ			XVI	
柑橘類	ライム	オイル			Xa	
柑橘類	酸っぱいオレンジ	皮	28		I	作物残留試験データ
柑橘類	酸っぱいオレンジ	パルプ			I	作物残留試験データ

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
柑橘類	酸っぱいオレンジ	ジュース	12		II	
柑橘類	酸っぱいオレンジ	乾燥パルプ			XVI	
柑橘類	酸っぱいオレンジ	ドライフルーツ			XVI	
柑橘類	酸っぱいオレンジ	オイル			Xa	
柑橘類	甘いオレンジ	皮	28		I	作物残留試験データ
柑橘類	甘いオレンジ	パルプ			I	
柑橘類	甘いオレンジ	ジュース	12		II	
柑橘類	甘いオレンジ	乾燥パルプ			XVI	
柑橘類	甘いオレンジ	ドライフルーツ			XVI	
柑橘類	甘いオレンジ	オイル			Xa	
柑橘類	タンジェロ	皮			I	作物残留試験データ
柑橘類	タンジェロ	パルプ			I	作物残留試験データ
柑橘類	タンジェロ	ジュース			II	
柑橘類	タンジェロ	乾燥パルプ			XVI	
柑橘類	タンジェリン	皮			I	作物残留試験データ
柑橘類	タンジェリン	パルプ			I	作物残留試験データ
柑橘類	タンジェリン	ジュース	13		II	
柑橘類	タンジェリン	乾燥パルプ			XVI	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
種実類	種実	ロースト/ フライド ナッツ				
種実類	種実	オイル			IX	
種実類	アーモンド	オイル			Xa, b	
種実類	トロピカルアー モンド	オイル			Xa, b	
種実類	カシューナッツ	オイル			Xa, b	
種実類	ヘーゼルナッツ	オイル			Xa, b	
種実類	ピーカンナッツ	オイル			Xa, b	
種実類	クルミ	オイル			Xa, b	
種実類	ココナッツ	ココナツ ツミルク			II	
種実類	ココナッツ	オイル			Xa, b	
種実類	ココナッツ	コプラ(乾 燥果肉)	94		XVI	
核果類	核果類	缶詰			III	
核果類	核果類	ジュース			II	
核果類	核果類	ジャム/ゼ リー			IV	
核果類	アプリコット	ドライフ ルーツ	69 (RAC 14)	4.9	XVI	
核果類	アプリコット	ジュース			II	
核果類	チェリー	ジュース			II	
核果類	甘いチェリー	ドライフ ルーツ			XVI	
核果類	甘いチェリー	ジュース			II	
核果類	酸っぱいチェリ ー	ドライフ ルーツ			XVI	
核果類	酸っぱいチェリ ー	ジュース			II	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
核果類	ネクタリン	ジュース			II	
核果類	モモ	ドライフルーツ	69		XVI	
核果類	モモ	ジュース			II	
核果類	プラム	洗ったプラム			IV	
核果類	プラム	ジュース	19.00		II	
核果類	プラム	ピューレ			IV	
核果類	プラム/乾燥ブルーベリー	ドライフルーツ	70(72)(RAC 20)	3.5	XVI	
仁果類	仁果類	缶詰			III	
仁果類	仁果類	ジュース			II	
仁果類	仁果類	ウェットポメス(水分量が報告される)			II	
仁果類	リンゴ	ジュース	12		II	
仁果類	リンゴ	ウェットポメス	40		II	
仁果類	リンゴ	アップルソース			IV	
仁果類	リンゴ	ドライフルーツ	68 (RAC 17)	4.0	XVI	
仁果類	クラブアップル	ゼリー			IV	
仁果類	洋なし	ドライフルーツ	73 (RAC 16)	4.6	XVI	
仁果類	洋なし	ジュース			II	
仁果類	サンザシ	ゼリー			IV	
ベリー類	ベリー	缶詰			III	
ベリー類	ベリー	ジュース			II	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
ベリー類	ベリー	ジャム/ゼリー			IV	
ベリー類	ブラックベリー	ジュース			II	
ベリー類	ブルーベリー	ドライフルーツ			XVI	
ベリー類	ブルーベリー	ジュース			II	
ベリー類	カラント	ドライフルーツ			XVI	
ベリー類	カラント	ジャム/ゼリー			IV	
ベリー類	ブラックカラント	ジュース			II	
ベリー類	ラズベリー	ジュース			II	
ベリー類 ストロベリー類	ストロベリー	ジュース			II	
ベリー類 グレープ類	グレープ	ジュース	16		II	
ベリー類 グレープ類	グレープ	ウエットポメス(水分量が報告される)			II	
ベリー類 グレープ類	グレープ	オイル			Xa, b	
ベリー類 グレープ類	グレープ	レーズン	85(RAC 18)	4.7	XVI	
ベリー類 グレープ類	グレープ	ムスト			V	
ベリー類	グレープ	ワイン			V	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
グレープ類						
ベリー類 グレープ類	ワイングレープ	ウェット ポメス(水分量が報告される)			V	
ベリー類 その他	アセロラ	ジュース			II	
ベリー類 その他	アロニアベリー	ジュース			II	
ベリー類 その他	クランベリー	ドライフルーツ			XVI	
ベリー類 その他	クランベリー	ジュース			II	
ベリー類 その他	クランベリー	ゼリー			IV	
雑果実類 (Miscellaneous fruit)	果実	缶詰			III	
雑果実類 (Miscellaneous fruit)	果実	ジュース			II	
雑果実類 (Miscellaneous fruit)	果実	ドライフルーツ			XVI	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	果実	皮			I	作物残留試験データ
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	果実	パルプ			I	作物残留試験データ

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べるもの	ナツメ	ドライフルーツ			XVI	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べるもの	イチジク	ドライフルーツ	74 (76) (RAC 22)	3.4	XVI	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べるもの	スターフルーツ	ドライフルーツ			XVI	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べないもの	キウイフルーツ	ジュース			II	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べないもの	マンゴー	ドライフルーツ			XVI	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べないもの	マンゴー	ジュース			II	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を	パパイヤ	ドライフルーツ			XVI	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
食べないもの						
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べないもの	パパイヤ	ジュース			II	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べないもの	パッションフルーツ	ジュース			II	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べないもの	パイナップル	ドライフルーツ			XVI	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べないもの	パイナップル	ジュース	14		II	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べないもの	パイナップル	加工残物	25		II	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) －果皮を食べないもの	バナナ	皮			I	作物残留試験データ
雑果実類	バナナ	パルプ			I	作物残留試験

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
(Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの						データ
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	バナナ	ドライフルーツ	86		XVI	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	バナナ	フライド (バナナチップス)			IX	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	バナナ	ジュース			II	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	プランテイン	皮			I	作物残留試験 データ
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	プランテイン	パルプ			I	作物残留試験 データ
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	プランテイン	ドライフルーツ			XVI	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
もの						
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	プランテイン	粉			IV	
雑果実類 (Miscellaneous fruit) 一果皮を食べないもの	ライチ	ドライフルーツ	78		XVI	ライチ
	柿	ドライフルーツ			XVI	
野菜類		マイクロウェーブ野菜			XVIII	調理可能な全ての野菜
鱗茎野菜類	ニンニク	乾燥	41		XVI	
鱗茎野菜類	タマネギ	漬け物			XIII	
根菜類	にんじん	皮むき			VI	
根菜類	にんじん	調理済み			VI	
根菜類	にんじん	ジュース			VII	
根菜類	にんじん	缶詰			VIII	
根菜類	ショウガ	オイル			X	
根菜類	ジャガイモ	皮むき			VI	
根菜類	ジャガイモ	ウェットピール	23		VI	
根菜類	ジャガイモ	茹で			VI	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
根菜類	ジャガイモ	マイクロウェーブ(皮付き)			IX/XVIII	
根菜類	ジャガイモ	ベイクド			IX	
根菜類	ジャガイモ	フライド			IX	
根菜類	ジャガイモ	クリスプ			IX	
根菜類	ジャガイモ	チップス	97		IX	
根菜類	ジャガイモ	グラニューール/フレーク	93 (RAC 20)	4.6	IX	
根菜類	ジャガイモ	加工残分			IX	
根菜類	ジャガイモ	Ensiled			XIV	
根菜類	ジャガイモ	デンプン			XI	
根菜類	ジャガイモ	乾燥パルプ			XVI	
根菜類	ジャガイモ	タンパク質			XI	
根菜類	砂糖大根	生の絞り汁			XII	
根菜類	砂糖大根	濃縮した絞り汁			XII	
根菜類	砂糖大根	生の砂糖			XII	
根菜類	砂糖大根	精製糖	99		XII	
根菜類	砂糖大根	絞るかす			XII	
根菜類	砂糖大根	絞ったパルプ			XII	
根菜類	砂糖大根	ウェットパルプ			XII	
根菜類	砂糖大根	ドライパルプ	90 (88)		XVI	
根菜類	砂糖大根	モラセス	78		XII	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
根菜類	砂糖大根	Ensiled パ ルプ			XIV	
果菜類－ ナス科	トマト	洗って皮 をむいた もの			VIII	
果菜類－ ナス科	トマト	缶詰			VIII	
果菜類－ ナス科	トマト	天日干し	85 (RAC 6.1)	14	IX	
果菜類－ ナス科	トマト	ジュース	6		VII	
果菜類－ ナス科	トマト	ウェット ポメス	25		VII	
果菜類－ ナス科	トマト	ドライポ メス	92 (RAC 25, ウェットポメ ス)		XVI	
果菜類－ ナス科	トマト	ペースト	30		VII	
果菜類－ ナス科	トマト	ピューレ	11		VII	
果菜類－ ナス科	ベルペッパー	乾燥	85		XVI	
果菜類－ ナス科	チリペッパー	乾燥			XVI	
果菜類－ ウリ科－ 皮を食べ るもの	皮を食べるウリ	缶詰			VIII	
果菜類－ ウリ科－ 皮を食べ るもの	皮を食べるウリ	漬け物			XIX	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
果菜類－ ウリ科－ 皮を食べないもの	皮を食べないウリ	皮			I	作物残留試験データ
果菜類－ ウリ科－ 皮を食べないもの	皮を食べないウリ	パルプ			I	作物残留試験データ
果菜類－ ウリ科－ 皮を食べないもの	スイカ	ジュース			VII	
アブラナ科野菜類	アブラナ科野菜類	内側と外側の葉			VI	
アブラナ科野菜類	アブラナ科野菜類	調理			VI	
アブラナ科野菜類	キャベツ	ザウワークラウト			XVII	
アブラナ科野菜類	キャベツ	ザウワークラウトの汁			XVII	
葉菜類 (アブラナ科野菜を除く)	ほうれん草	調理済みほうれん草			VI	
葉菜類 (アブラナ科野菜を除く)	生鮮ハーブ類	乾燥した葉			XVI	
葉菜類 (アブラナ科野菜を除く)	チャービル	乾燥した葉			XVI	
ハーブ・スパイス	バジルシード	オイル			Xa, b	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
類						
ハーブ・スパイス類	カルダモンシード	オイル			Xa, b	
ハーブ・スパイス類	クローブシード	オイル			Xa, b	
ハーブ・スパイス類	クミンシード	オイル			Xa, b	
ハーブ・スパイス類	ディルシード	オイル			Xa, b	
ハーブ・スパイス類	マスタードシード	オイル			Xa, b	
ハーブ・スパイス類	芥子のみ	オイル			Xa, b	
ハーブ・スパイス類	ルリジサシード	オイル			Xa, b	
茎菜類	茎菜類	調理			VI	
茎菜類	アスパラガス	皮むきと調理			VI	
茎菜類	アスパラガス	缶詰			VIII	
茎菜類	セロリ	ジュース			VII	
茎菜類	クランベ	ミール			IX	
マメ科野菜類	マメ科野菜類	調理			VI	
マメ科野菜類	マメ科野菜類	缶詰			VIII	
豆類	Chickpea	粉			XI	
マメ科野菜類	グアー	ミール			XI	
マメ科野菜類	鞘なし豆	缶詰			VIII	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
油糧種子 野菜類	ダイズ	粉	94		XI	
油糧種子 類	ダイズ	豆乳			IX	
油糧種子 類	ダイズ	豆腐			IX	
油糧種子 類	ダイズ	醤油			XVII	
油糧種子 類	ダイズ	味噌			XVII	
キノコ類	マッシュルーム	缶詰			VIII	
キノコ類	シイタケ	乾燥			XVI	
豆類	豆類	調理			VI	
ホップ類	ホップ	乾燥			-	
ホップ類	ホップ	抽出物			V	
ホップ類	ホップ	ビール			V	
ホップ類	ホップ	酵母			V	
ホップ類	ホップ	ホップド ラフト			V	
油糧種子 類	油糧種子	粗油			Xa, b	
油糧種子 類	油糧種子	精製油			Xa, b	
油糧種子 類	油糧種子	溶媒抽出/ 压榨：ミ ールある いはケー キ			Xa, b	
油糧種子	カノーラ=菜種	精製油			Xa, b	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
類						
油糧種子類	カノーラ=菜種	ミール	89		Xa, b	
油糧種子類	綿実	Undelintedの種			-	作物残留試験データ
油糧種子類	綿実	精製油			Xa, b	
油糧種子類	綿実	殻	90		Xa, b	
油糧種子類	綿実	ミール	89		Xa, b	
油糧種子類	綿実	ジン 副生成物			Xa, b	
油糧種子類	イブニングプリムローズ	オイル			Xa, b	
油糧種子類	アマニ	オイル			Xa, b	
油糧種子類	アマニ	ミール	89		Xa, b	
油糧種子類	ピーナッツ	精製油			Xa, b	
油糧種子類	ピーナッツ	ピーナッツバター			Xa, b	
油糧種子類	ピーナッツ	ミール	89		Xa, b	
油糧種子類	パーム	オイル			Xa, b	
油糧種子類	パーム	カーネルミール			Xa, b	
油糧種子類	菜種	精製油			Xa, b	
油糧種子類	菜種	ミール	90		Xa, b	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
油糧種子類	紅花	精製油			Xa, b	
油糧種子類	紅花	ミール	92		Xa, b	
油糧種子類	ゴマ	オイル			Xa, b	
油糧種子類	ゴマ	ミール	92		Xa, b	
油糧種子類	ダイズ	精製油			Xa, b	
油糧種子類	ダイズ	殻	90		Xa, b	
油糧種子類	ダイズ	ミール	92		Xa, b	
油糧種子類	ダイズ	吸引された穀粒の部分			Xa, b	
油糧種子類	ダイズ	Pollard			Xa, b	
油糧種子類	ヒマワリ	精製油			Xa, b	
油糧種子類	ヒマワリ	ミール	92		Xa, b	
穀類	大麦	Pearl された大麦	90		XI	
穀類	大麦	粉	88		XI	
穀類	大麦	ブラン	90		XI	
穀類	大麦	モルト			V	
穀類	大麦	モルトスプラウト			V	
穀類	大麦	ビール			V	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
穀類	大麦	醸造者用穀粒				
穀類	大麦	醸造者用酵母			V	
穀類	ソバ	粉	89		V	
穀類	トウモロコシ	粉-湿式粉砕			XI	
穀類	トウモロコシ	粉-乾式粉砕			XI	
穀類	トウモロコシ	ブラン			XI	
穀類	トウモロコシ	グルテン			XI	
穀類	トウモロコシ	飼料用グルテン			XI	
穀類	トウモロコシ	ミドリングス			XI	
穀類	トウモロコシ	デンプン			XI	
穀類	トウモロコシ	胚芽(胚芽から作られる油における残留物への疑問に答えるために胚芽における残留が必要)			Xc	
穀類	トウモロコシ	精製油	99		Xc	
穀類	トウモロコシ	ミール	90		Xc	
穀類	トウモロコシ	吸引された穀粒画分			XI	
穀類	トウモロコシ	挽き割りミール			Xc	
穀類	トウモロコシ	粉碎された副生成物			Xi	
穀類	トウモロコシ	サイレー			XIV	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
		ジ				
穀類	スイートコーン	缶詰			VIII	
穀類	スイートコーン	缶詰残物			VIII	
穀類	キビ	粉	89		XI	
穀類	Proso キビ	粉	89		XI	
穀類	オーツ麦	グロート/ ロールド (オーツ麦 フレーク)	91		XI	
穀類	オーツ麦	粉	89		XI	
穀類	オーツ麦	ブラン	94		XI	
穀類	オーツ麦	ハスクと 塵			XI	
穀類	コメ	玄米			XI	
穀類	コメ	殻			-	
穀類	コメ	精米	90		XI	
穀類	コメ	粉			XI	
穀類	コメ	糠	91		XI	
穀類	コメ	酒			V	
穀類	コメ	調理 (米 飯)			VI	
穀類	ライ麦	ブラン	91		XI	
穀類	ライ麦	粉	91		XI	
穀類	ライ麦	グルテン			XI	
穀類	ライ麦	飼料用グ ルテン			XI	
穀類	ライ麦	ミドリ ン グ ス			XI	
穀類	ライ麦	デンプン			XI	
穀類	ライ麦	ライ麦の 胚芽			XI	
穀類	ライ麦	全ミール			XI	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
		粉				
穀類	ライ麦	全粒パン			XI	
穀類	ソルガム	粉	88		XI	
穀類	ソルガム	吸引された穀粒画分			XI	
穀類	ライ小麦	ブラン			XI	
穀類	ライ小麦	粉	89		XI	
穀類	小麦	ブラン	90		XI	
穀類	小麦	粉	89		XI	
穀類	小麦	胚芽	88		XI	
穀類	小麦	ミドリングス	89		XI	
穀類	小麦	ショート	88		XI	
穀類	小麦	吸引された穀粒画分			XI	
穀類	小麦	グルテン			XI	
穀類	小麦	飼料用グルテン			XI	
穀類	小麦	粉碎された副生成物			XI	
穀類	小麦	デンプン			XI	
穀類	小麦	小麦胚芽			XI	
穀類	小麦	全ミール粉			XI	
穀類	小麦	全粒パン			XI	
穀類	穀類	蒸留者用穀粒、生			V	
穀類	穀類	蒸留者用穀粒、乾			V	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
		燥				
茶	茶	乾燥茶葉			XVI	
茶	茶	インスタント	9		XIII	
茶	茶	滲出物			XIII	
ハーバル茶	ハーブ (根、花、葉、その他)	滲出物			XIII	
カカオ	カカオ豆	焙煎豆			XIII	
カカオ	カカオ豆	ココアパウダー	96		XI	
カカオ	カカオ豆	チョコレート	98		なし	
コーヒー	コーヒー豆	焙煎豆			XIII	
コーヒー	コーヒー豆	インスタント	97		XIII	
コーヒー	コーヒー豆	コーヒー			XIII	
G名無し	アサフェティダ	オイル			Xa, b	
G名無し	トンカ豆	オイル			Xa, b	
G名無し	モリンガ種	オイル			Xa, b	
G名無し	ブファロガード	オイル			Xa, b	
G名無し	ブファロガード	ミール			Xa, b	
G名無し	トウゴマの種	オイル			Xa, b	
G名無し	トウゴマの種	ミール			Xa, b	
G名無し	クフェア	オイル			Xa, b	
G名無し	クフェア	ミール			Xa, b	
G名無し	ユーフォルビア	オイル			Xa, b	
G名無し	ホホバ	オイル			Xa, b	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
G名無し	ホホバ	ミール			Xa, b	
G名無し	オリーブ	バージンオイル			Xa, b	
G名無し	ペパーミント	オイル			Xa, b	
G名無し	スペアミント	オイル			Xa, b	
G名無し	メープルシュガー	シロップ			XII	
G名無し	スイートソルガム	シロップ	77		XII	
G名無し	サトウキビ	精製糖	99		XII	
G名無し	サトウキビ	モラセス	76		XII	
G名無し	サトウキビ	バガス			XII	
G名無し	ステビア	ステビオシド			XII	
G名無し	チャヤ、ほうれん草の木	葉	20			作物残留試験データ
草本、フォレージ、フォダー、ヘイ類	草本	ヘイ	86 (RAC 20)		XVI	
草本、フォレージ、フォダー、ヘイ類	草本	湿ったサイレージ			XVI	
草本、フォレージ、フォダー、ヘイ類	草本	しおれた(wilted)サイレージ			XVI	
草本、フォレージ、フォダー、ヘイ類	フォックステー ルミレット	ヘイ			XVI	作物残留試験データ

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
イ類						
草本、フォレー ジ、フォダー、ヘ イ類	ヒエ	ヘイ			XVI	作物残留試験 データ
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	穀粒	湿ったサイ レージ			XVI	
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	穀粒	しおれた (wilted)サイ レージ			XVI	
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	大麦	ヘイ	88		XVI	作物残留試験 データ
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	ミレット	ヘイ	85		XVI	作物残留試験 データ
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	トウジンビエ	ヘイ	85		XVI	作物残留試験 データ
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	キビ	ヘイ	85		XVI	作物残留試験 データ
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	オーツ麦	ヘイ	90		XVI	作物残留試験 データ
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	コメ	粃殻	91		XI	
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	テフ	ヘイ			XVI	作物残留試験 データ
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	ライ小麦	ヘイ			XVI	作物残留試験 データ
穀類のフォレー ジ、フォダー、藁	小麦	ヘイ	88		XVI	作物残留試験 データ
非草本性家畜 飼料類	アルファルファ	ヘイ	89		XVI	作物残留試験 データ
非草本性家畜 飼料類	アルファルファ	サイレー ジ	38		XVI	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
非草本性家畜飼料類	アルファルファ	ミール	89		なし	
非草本性家畜飼料類	クローバー	ヘイ	89		XVI	作物残留試験データ
非草本性家畜飼料類	クローバー	サイレージ	28		XVI	
非草本性家畜飼料類	クラウンベッチ	ヘイ	90		XVI	作物残留試験データ
非草本性家畜飼料類	ハギ	ヘイ	88		XVI	作物残留試験データ
非草本性家畜飼料類	ルピナス	ヘイ			XVI	作物残留試験データ
非草本性家畜飼料類	ルピナスの種	ミール			なし	
非草本性家畜飼料類	Sainfoin	ヘイ			XVI	作物残留試験データ
非草本性家畜飼料類	シロツメクサ	ヘイ	85		XVI	作物残留試験データ
非草本性家畜飼料類	ベッチ	ヘイ	85		XVI	作物残留試験データ
マメ科野菜類のフォレージ	マメ科野菜	ヘイ			XVI	作物残留試験データ
マメ科野菜類のフォレージ	マメ科野菜	湿ったサイレージ			XIV	
マメ科野菜類のフォレージ	マメ科野菜	しおれた(wilted)サイレージ			XIV	
マメ科野菜類のフォレージ	カウピー	ヘイ	88		XVI	作物残留試験データ
マメ科野菜類のフォレージ	エンドウ豆	ヘイ	88		XVI	作物残留試験データ
マメ科野菜類のフォレージ	エンドウ豆	サイレー	34		XVI	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
フォレージ		ジ				
マメ科野菜類のフォレージ	ピーナッツ	ヘイ	85		XVI	作物残留試験データ
マメ科野菜類のフォレージ	Peanut, perennial	ヘイ			XVI	作物残留試験データ
マメ科野菜類のフォレージ	ダイズ	ヘイ	89		XVI	
マメ科野菜類のフォレージ	ダイズ	サイレー ジ	30		XIV	
G名無し	Balsam leafの矢形の葉	ヘイ			XIV	作物残留試験データ
G名無し	ブラックワトル	ヘイ			XIV	作物残留試験データ
G名無し	タヌキマメ	ヘイ			XIV	作物残留試験データ
G名無し	カーリーメスキート	ヘイ			XIV	作物残留試験データ
G名無し	ギンネム	ヘイ			XIV	作物残留試験データ
魚		魚肉			XV	
乳生産家畜	乳	新鮮なスキムミルク			XV	
乳生産家畜	乳	乾燥スキムミルク			XVI	
乳生産家畜	乳	殺菌乳			XV	
乳生産家畜	乳	バター			XV	
乳生産家畜	乳	チーズ			XV	
乳生産家畜	乳	新鮮なホ			XV	

グループ ¹	RAC	加工画分	加工農産品における%DM(RACにおける%DM) ²	理論上の加工係数	加工手順 ³	注記
		エイ				
乳生産家畜	乳	乾燥ホエイ			XVI	
鳥の卵	卵	茹で			XV	
鳥の卵	卵	揚げ			XV	
鳥の卵	卵	ポーチド			XV	
家禽類	肉	焼き			XV	
ほ乳類	肉	焼き			XV	
魚	肉	焼き			XV	
家禽類	肉	揚げ			XV	
ほ乳類	肉	揚げ			XV	
魚	肉	揚げ			XV	
ほ乳類	肉	燻製			XV	
魚	肉	燻製			XV	

1 今現在、作物群はハーモナイズされていない。Codex の改訂が終了したらすぐに変更する必要がある。

2 US-EPA データベース

3 主要な加工手順のタイプ

- I 可食部と非可食部とでの分布 (圃場試験ガイドラインに示されているように行われる)
- II フルーツジュースの作成
- III 缶詰フルーツの作成
- IV その他の果実製品の作成
- V アルコール飲料の作成 (発酵、蒸留)
- VI 水中での野菜、豆類、穀類の調理
- VII 野菜ジュースの作成
- VIII 野菜缶詰の作成

- IX その他の野菜製品の雑多な作成
- X オイルの作成 (抽出、圧搾、トウモロコシの場合の粉碎)。Xa は抽出に属するもの、Xb は圧搾に属するもの、Xc はトウモロコシの粉碎に属するもの
- XI 粉碎における分布
- XII 砂糖の作成
- XIII 滲出並びに抽出
- XIV サイレージの生産
- XV 家畜由来製品の加工。肉と魚(茹で、揚げ、焼き、沸騰)を含む。[動物用医薬品としての使用(直接投与)のみ]
- XVI 脱水
- XVII ダイズ、コメ、その他の発酵(アルコール飲料を除く)
- XVIII マイクロウェーブした野菜
- XIX 漬け物

ANNEX に関連した文献

Adams, C.F. 1975. Nutritive Value of American Foods in Common Units. USDA ARS
Agricultural
Handbook No. 456.

Ensminger, M.E., J.L. Oldfield, and W.W. Heinemann. 1990. Feeds and Nutrition. 2nd Edition.
Ensminger Publishing Co., Clovis, CA.

Fortin, J. 1996. The Visual Food Encyclopedia. Macmillan Co., NY. 685 pp.

Gebhardt, S.E. and R. Matthews. 1986. Nutritive Value of Foods. USDA Human Nutrition
Information Service. Home and garden Bulletin No. 72.

Matthews, R. and Y.Y. Garrison. 1975. Food Yields. Summary by Stages of Preparation
Commonly Used. USDA ARS Handbook No. 102.

Markle, G.M., J.J. Baron, and Bernard A. Schneider. 1998. Food and Feed Crops of the United
States. 2nd Edition. Meister Publishing Co., Willoughby, OH. 517 pp.

Ornamental Edibles. 1998. Catalog. San Jose, CA.

Pennington, J.A.T. 1998. Bowes and Church's Food Values of Portions Commonly Used. 7th

Edition. Lippincott, NY.

Rubatzky, V.E. and M. Yamaguchi. 1997. World Vegetables. 2nd Edition. Chapman and Hall., NY. 843 pp.

Salunkhe, D.K. and S.S. Kadam. 1998. Handbook of Vegetable Science and Technology: Production, Composition, Storage, and Processing. Marcel Dekker, Inc., NY. 721 pp.

U.S. EPA. 1993. EPA Residue Chemistry Test Guidelines. Table 1. OPPTS 860.1000.

U.S. EPA. 1994. EPA Residue Chemistry Test Guidelines. Processed Food/Feed. OPPTS 860.1540.

OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS

Magnitude of the Pesticide Residues in Processed Commodities

導入

1. 様々な生の農産物(RAC)が、消費される前に加工される。加工試験は、通常、最大の残留濃度につながるようなラベル記載の条件で農薬が投与された後に一次加工された農産物における残留農薬濃度を決定するために行われる。そのような状況には、収穫前あるいは収穫後の農薬の使用、並びに動物への直接の投与あるいは動物用医薬品としての使用が含まれる。このガイドラインは、単純な皮むきあるいは洗浄の操作を含まない。また、一般的には、作物残留試験において取り扱われることになるため、フオダの生産も含まない。

目的

2. 加工農産物における残留物の濃度を調べることによって、RAC から他の加工農産物への残留物の移行に関するデータが得られる。加工農産物における残留物の濃度を定量するために試験は行われ、ある農産物を加工した結果としての様々な加工産物における残留物(有効成分、そして/あるいは代謝物、分解産物)の分布を知ることができる。その結果として得られる残留物の希釈と濃縮に関する情報、また加工係数(RAC における残留物の濃度に対する加工農産物における残留物の濃度の比)の推定値は、以下に使用される。

- ・ 消費者の安全性を評価するための一次加工産物を使用した洗練された食事暴露量評価の実施。
- ・ 飼料として使用されるかもしれない農産物における残留濃度を提供し、そのことによって、家畜の経口負荷量(the dietary burden of livestock)のより現実的な計算を可能にする。
- ・ 加工農産物を対象とした MRL の設定
- ・ RAC に対して設定された MRL への適合のモニター

加工農産品の生産に使用される手順は多様である。このガイドラインでは、加工試験をどの様に計画し実行するかについて述べる。

加工試験の適用性

3. このガイドラインは植物に由来する RAC に適用する。家畜に直接投与されるあるいは動物用医薬品として使用される場合には、家畜由来の RACs にも適用される。加工農産品における残留物の程度に関する試験の適用性は、ヒトそして/あるいは家畜の食事における加工産品の重要性、RAC における残留物濃度を超過して、加工食品/飼料に残留する可能性、加工される植物あるいは植物加工品における残留濃度、有効成分あるいは該当する代謝物の物理的・化学的特性に依存する。また、加工後に動物あるいは植物性産品に発見されるかも知れない顕著な毒性を持った分解産物の可能性に依存する。

一般留意事項

4. 定義

a) “一次加工農産品”という用語は、“一次食品用農産品”に対して、物理的、化学的あるいは生物学的加工、あるいはそれらの組み合わせが処理された産品を意味しており、食品製造の原材料として直接使用するため、あるいは更なる加工のために消費者に直接販売することが意図されている。RAC を機械的あるいは化学的に加工することで一次加工農産品は得られ、複合原材料の製品ではない(Codex)。

b) クリティカル GAP (cGAP)は、GAP に従った最大限の投与であり、特定の作物/農薬の組み合わせに対して、最高濃度の残留につながると期待されるものである。

5. 加工試験において測定される農薬残留物は、加工におけるまた/あるいは、植物と動物における、残留物の特徴に関する試験から得られた残留の定義により決められる。加工試験により求められる加工係数は、その後の評価に使用される。

6. 加工試験では、残留の定義に含まれる代謝物と分解産物と同様に、“加工農産品における残留物の特徴-高温加水分解”試験において同定され、発見された濃度とそれらの毒性学的な重要度に基づき重要と考えられた分解産物についても測定すべきである。

7. 加工試験は、産業的なあるいは家庭内での加工をできるだけシミュレートすべきである。加工試験に使用する RACs は、消費される様々な産品並びに消費されない中間産物(例えば、調理用水)に対する濃縮/希釈の係数を決定可能な十分な濃度で、圃場で処理された(インカード)定量可能な残留物を含むべきである。そのために、圃場では、加工試験にとって十分な残留濃度を得るために、過剰な投与率での処理、あるいは PHI を短くする(残留物の組成や挙動が変わらないことが示されているならば)といったその他

の適切な方法が必要になるかもしれない。添加試料を使用した加工試験は許容できない。

8. その RAC において同一の単一化合物の残留にのみ由来する加工係数(Pf)は、以下の様に計算される。

加工係数 (Pf)

$$= \frac{\text{加工農産品における残留濃度}}{\text{加工されたRACあるいは農産品における残留濃度}}$$

9. サンプルングが行われた試験圃場ごとに、加工農産品における残留物濃度が、その加工品の原材料となった RAC における残留濃度と比較される。加工試験において、独立した 2 つの試験圃場から得られた RACs の加工の結果から、加工係数を得るために、2 つの Pf の平均値が計算される。この係数は、加工試験において検証された手順/農産品の組み合わせに対して妥当である。3 つ以上の加工試験が行われている場合には、試験ごとに得られる単一係数の中央値を加工係数とする。

10. 加工産品と RAC との間で、規制のための残留の定義が異なる場合には、異なる物質の分子量を考慮して加工係数を計算すべきである。計算に関しては、3 つの異なる場合を考慮すべきであり、その場合については OECD ガイダンス “加工農産品における残留物”に記載されている。

11. “2 つの試験で得られた加工係数が矛盾するもの、例えば 10 倍違うものであった場合、いずれの加工も代表しないため、平均値を求める事は不適切である”と FAO マニュアルは明確に述べている。この場合、代表的になり得るいずれか一方の値を選択することが望ましい。どちらを選ぶ理由もない場合には、最も大きな加工係数を既定条件(保守的な値)として選択すべきである。また、そのような場合においては、得られた値が妥当であるか、あるいは 2 つの完全に異なる手順が比較されているかを明確にするために、実施された試験の内容を十分注意してレビューすべきである。

12. 加工試験で実施された 2 つの試行の結果に大きな違いがある場合には、その手順に対して追加の試行を行う必要があるかも知れない。加工に関する 2 つの試行の結果には、ある程度の幅があることがよく知られている。50%の違いは、2 つの試行に対する最大のばらつきの推定値として実際的である。同一の加工手順に対して実施された 2 つの試行の結果として得られた加工係数が、主となる加工産品について 50%以上違っていたならば、一致した加工係数を導出するために、3 回目の試行が必要になるかも知れない。50%の違いは以下の様に計算される。

$$\frac{\text{加工係数(高値)} - \text{加工係数(低値)}}{\text{加工係数(高値)}} \geq 0.5$$

13. ある加工手順について3回目の試行を行う前には、加工農産品における残留濃度に影響する要因を明らかにし、3回目の試行では現実的にワーストケースとなる条件を選択するために、既存の試行について検証すべきである。

14. 有効成分並びに/あるいはその代謝物の加工中の挙動に関する重要な結論を、n-オクタン/水分配係数、加水分解安定性、熱安定性そして溶解性の挙動から導くことができる。例えば、log Pow が3より大きな値である場合、残留物は油脂あるいは肉のような固形物に濃縮されやすいと想定することが可能であり、逆に水への溶解性が高ければ、残留物はジュースに含まれるだろうと期待することになる。例えば、シトラスオイル(Pf=1000)やミントオイル(Pf=330)に対しては、極端に高い濃縮係数になる可能性があることを考慮すべきである。

15. RAC から加工農産品を加工するために脱水が工程になっている場合には、RAC に対する MRL を超過する可能性を評価するためのデフォルトの包括的な加工係数を導出するために単純な水の損失をもとに計算すれば十分である。そのような加工係数は、乾燥させた加工品への残留物の最大で理論的な移行を代表し、実際の移行はしばしば少なくなる。これらの加工係数が、予備的な食事暴露量の評価に使用されるかも知れない一方で、デフォルトの脱水係数(%乾燥物 ; %dry matter、あるいは%DM)に基づき加工農産品を対象とした MRLs を設定することが良策であるとは言えない。規制の目的またより洗練された食事暴露評価のためには、デフォルトの係数ではなく、加工試験を実施して推定される加工係数を用いる。

16. 加工によって該当するある化合物が産生される場合には、予備的な食事暴露量評価のためであっても、デフォルトの係数を適用することはできない。該当するある化合物をその加工手順が産生する場合には、代謝物/分解物が親化合物からどのくらい生じるのか、その量の推定値(区別された加工係数の代わりに)が必要になる(例えば、RAC を脱水することで、ジチオカーバメートは ETU;エチレンチオ尿素、を産生する)。

試験が必要になるあるいは必要にならないかも知れない状況

17. 表1には、加工手順の2つのカテゴリーが示されている。カテゴリー1には、主要な農産品生産のために大きな工業的スケールで典型的に実際に使用される、よく規定された手順が含まれている。規制当局者の多くは、これらの加工手順に関する試験は不可欠なものだと考えている。対応する家庭内での加工手順の使用があるかもしれないし、

それらは工業的な使用に含まれるかも知れない。カテゴリ2には、家庭内での手順と工業的な手順との混合となる手順が含まれている。このようなタイプの加工試験は、推奨されるものの、しばしば追加的なものだと、複数の規制当局者により考えられている。加工試験は、特に、より洗練された食事暴露量の評価にとって有用である。

18. 全ての作物残留試験において、cGAPに沿って農薬が投与された RAC 中に、適切な LOQ に相当する濃度あるいはそれを超える濃度で残留物が発見されなかった場合には、表1のカテゴリ2に含まれる加工手順を対象とした加工試験は必要ではない。表1のカテゴリ1に含まれる加工手順についても同様に、上記の条件に加え、加工食品において濃縮が起こるかも知れないその可能性が十分に高くないのであれば、加工試験は必要とされない。濃縮の可能性は、以下の3つの考察に基づき判断される。

a) 農薬の特性：これらによって、農薬(適切であればその代謝物)が加工農産品において濃縮しないだろうことが予想されなければならない。例えば、水溶性の農薬(例えば、水溶性が 0.5 mg/L を超える農薬)は、油糧種子から油が加工される場合に濃縮されるとは期待されない。しかし、同一の農薬は、オレンジからジュースを加工する際に濃縮されるかも知れない。

b) 理論的な濃縮係数：これは、ある特定の農産品から得られる加工画分の相対的なパーセンテージ(質量による)に基づく。

c) 極端に高い濃縮係数：極端に高い理論的な濃縮係数をもつ農産品については、作物が cGAP に従い農薬投与されても農産品に定量可能な濃度の残留物がない場合について、加工試験を検討することが特に重要である。これらの場合には、ミントからのミントオイルへの加工、シトラスからシトラスオイルへの加工、コーンからコーン油への加工が含まれる。cGAP の5倍の投与率で農薬が投与されても、シトラスの皮における残留濃度が LOQ を下回っている場合については、シトラスオイルに関するデータは不要である。

19. 農薬(適切であれば農薬並びに/あるいはその代謝物)の特性が、ある特定の加工画分での濃縮を示している場合には、そのことによって、加工試験が必要とされるかも知れない。光学的な毒性が発生しないのであれば、定量可能な濃度の残留物を含む農産品を調製するために、5倍までの過剰量で農薬を作物に投与すべきである。農薬を過剰投与して調製した農産品が定量可能な残留物を含むのであれば、その農産品を加工することになる。農薬を過剰投与しても農産品に定量可能な濃度の残留物が含まれない場合には、加工試験は必要とされないだろう。

20. cGAP の条件に従い農薬を投与した結果として定量可能な濃度での残留物がなかった場合、表1のカテゴリ1に属する加工手順を対象とした加工試験を要求するかは、国

内あるいは地域の政府によって異なる可能性がある。そのため、申請者は適切な規制当局者と相談すべきである。

加工手順のタイプと外挿

21. 農産品は加工に関連して特徴のあるタイプに分類される。これらの農産品のタイプは、全般的に作物残留試験における作物のグルーピングに沿うかもしれないし沿わないかもしれない。外挿のタイプに関する追加の正当化の理由は以下の通りである。

22. 同一の農産品のタイプに属し、同一の手順で加工される農産品については、1つの農産品について行われた加工試験の結果を同じタイプのその他の農産品に外挿することができると思定される。その手順で加工された類似の全ての加工農産品を含む。例えば、オレンジからオレンジジュースに加工する試験の結果は、その他の柑橘果実を原料にジュースを加工する場合に外挿することができる。

23. 油糧種子については、2つのタイプに分類することが考えられるかも知れない。それは油の含量が低い(約 20%)と高い(約 50%)のタイプである。異なる油糧種子に対する油脂含量の例は、“加工農産品における残留物に関するガイダンス”に見つけることができる。極性が高い化合物が投与された作物から得られた RACs(あるいは、極性が高い化合物をポストハーベストで投与された RACs)が加工される場合、50%の油脂含量を持つ油糧種子から 10%の油脂含量を持つ油糧種子への加工係数の置き換えは、油脂含量が低い種子に対する係数を 5 とすることにより、濃度を理論的に過小評価することになるだろう。過大評価することになるかも知れないが、油脂含量の低い油糧種子から油脂含量の高い油糧種子に外挿することは、許容することができるだろう。

24. さらに場合によっては、ある作物を用いて実施された加工試験の結果を、同一種の加工手順が使われた場合、ある別のグループに属する他の作物に外挿することが提案される。前に示した例のように、オレンジをオレンジジュースに加工する加工試験の結果を、他のトロピカルフルーツジュースの加工試験の結果として置き換える(translate)ことができるかも知れない。同一の加工工程があるからといって、必ずしもその他の加工農産品への外挿がされるわけではない。外挿の可能性については、適切な当局者との間で慎重に検討、議論されるべきである。表 1 には、可能性のある外挿を示した。

25. 表 1 の 4 行目に示した作物は、代表的な加工手順のためのいくつかの重要な作物の例に過ぎない。作物/RAC の選択は、農薬の使用パターン、いくつかの国での登録が予定されている作物の範囲、そして前述の通り、それらの挙動に影響を与える物理的・化学的特性に依存する。

表 1 加工手順のタイプ、並びに典型的な RACs を使用した外挿の勧告

タイプ ¹⁾	加工手順	説明	典型的な作物 /RAC の例	外挿	家庭(D)ある いは工業(I) ²⁾
カテゴリー1 (主要な工業的な加工手順)					
II	フルーツジュースへの加工	家畜用飼料としてのポメスあるいは乾燥パルプ(副産物)もカバーする	オレンジ リンゴ グレーブ (#V も参照)	オレンジ→柑橘類(ジュース、飼料)、トロピカルフルーツ(ジュースのみ) リンゴ→仁果類、核果類 (ジュース、飼料) グレーブ→小さなベリー類(ジュース、飼料)	D/I
V	アルコール飲料への加工	発酵 モルト製造 ビール醸造 醸造	グレーブ(ワイン) コメ 大麦 ホップ その他の穀類(小麦、トウモロコシ、ライ麦) サトウキビ	グレーブ ³⁾ →コメを除く、ワイン製造用の RAC 全て コメ(ビール、ワイン)→対象となるものがない 大麦 ⁴⁾ →ビール生産用 RAC の全て(コメとホップを除く) 大麦→ウイスキー生産用 RAC の全て	D/I
VII	野菜ジュースへの加工	トマトピューレやトマトペーストといったジュースを濃縮したものへの加工を含む	トマト にんじん	トマト→全ての野菜	D/I
X	油への加工	飼料として使用される油かすや圧縮ケーキを含む、圧搾あるいは抽出	ナタネ(カノーラ) オリーブ トウモロコシ(コーン)	1)溶媒抽出(破砕): オリーブ→対象となるものがない 綿実⇄ダイズ→なたね(カノーラ)⇄その他の油糧種子 2)圧搾: オリーブ→対象とするものがない 綿実⇄ダイズ→なたね(カノーラ)⇄その他の油糧種子 3)破砕(湿式と乾式): トウモロコシ→対象とするものがない	I
XI	製粉における分配	飼料として使用されるブランとグルテンを含む。その他、穀粒の飼料として使用される部分を含む。	小麦 コメ トウモロコシ(コーン)	小麦→コメを除く小粒の穀粒の全て(オーツ麦、大麦、ライ小麦、ライ麦) コメ→ワイルドライス トウモロコシ(コーン、乾燥製粉)→ソルガム	I
XIV	サイレージへの加工	重要な飼料。	ビーツ パストゥールグラス/アルファルファ	ビーツ(パルプ)→根菜類 パストゥールグラス/アルファルファサイレージ→緑色植物サイレージの全て	I
XII	砂糖への加工	糖蜜と(飼料として使われる)バガスが濃縮された残留物を含む可能性のある唯一の産品である。砂糖のような、そのほかの加工農産品についても評価されるべきである。	サトウダイコン、サトウキビ、スイートソルガム	サトウキビ⇄ビーツ(精製糖のみ)	I
カテゴリー2 (その他の工業的な手順、小規模なあるいは家庭内での手順)					
XIII	浸出と抽出	緑茶と紅茶を含む浸出。 ローストと抽出(インスタントコーヒーを含む)	茶 カカオ コーヒー	対象とするものがない	D/I
III	果実缶詰への加工		缶詰: リンゴ/ナシ チェリー/桃 パイナップル	皮つきで缶詰にされる何かのフルーツ→すべての果実缶詰	D/I

タイプ ¹⁾	加工手順	説明	典型的な作物 /RAC の例	外挿	家庭(D)ある いは工業(I) ²⁾
IV	その他果物 加工品 (一 次的な手順 のみ)	マーマレード、ジャム、ゼ リー、ソース/ピュレの製 造を含む	仁果類 核果類 グレープ 柑橘類(オレンジ)	どれか1つの果物→その他の主要な果物	D/I
VI	野菜、豆、穀 粒のゆで		ニンジン マメ類(乾燥) マメ類(水分の多いも の) ジャガイモ ほうれん草 コメ(精米(白米)あるい は玄米(ブラウン))	ほうれん草→葉菜類、アブラナ科野菜 (20分 未満) ジャガイモ→根、塊茎、鱗茎野菜、新鮮なマ メ科植物(20分より長く) コメ→全ての穀粒	D
VIII	野菜缶詰へ の加工		インゲン豆(グリーン あるいはスナップ)、 コーン(スイート) エンドウ豆(ガーデン、 水分を多く含むもの) ジャガイモ ほうれん草 ビーツ(ガーデン、テー ブルビーツ) トマト 豆類(エンドウ豆ある いはインゲン豆)	インゲン豆、コーン、エンドウ豆、あるいは ほうれん草→全ての野菜類 ジャガイモ→サツマイモ	D/I
IX, XVIII	その他野菜 製品への 様々な加工	揚げる マイクロウェーブ 焼く	ジャガイモ	ジャガイモ→野菜類の全て(マイクロウェ ーブ) ジャガイモ→野菜類の全て(揚げる並びに焼 く)	D/I
XV	肉と魚 ⁹⁾ の 加工を含む 動物由来製 品への加工	かき混ぜる 茹でる/熱湯で茹でる 焼く/燻製にする 揚げる 発酵	乳 卵 肉 魚	対象とするものがない	D/I
XVI	乾燥	水の除去	果実類(特にグレープ、 プラム) 野菜類 ジャガイモ 牧草	対象とするものがない	I
XVII	ダイズ、コ メ、その他 農産品の発 酵(アルコ ール飲料を 除く)	発酵	キャベツ ダイズ(Soya/soybean) コメ	対象とするものがない	D/I
XIX	酢漬け	ブライニングあるいはコー ーニング、塩液中で嫌気 的に発酵させることに依 る食品の保存方法	キウリ キャベツ	キウリ→全ての野菜類	D/I

1)完全なリストは、OECD ガイダンス “加工農産品における残留物” の Annex 1 で見ることができる。

2)詳細な説明は、31 段落を見ること。

3)赤ワインと白ワインの両方を用途とするグレープについて加工試験が必要

- 4)多様な工程を経て生産される多様な成分を含む製品であるため、ビールは一次加工農産品とは考えられないが重要な加工農産品であり、それを製造するための手順は、カテゴリー1 に含めておくべきである。
- 5)マーマレード、ジャム、そしてゼリーを製造するための手順は一次的とは考えられず、そのため加工試験が行われないかも知れない。これらの製品を製造するために使用する砂糖の量が多量(30-60%砂糖)であるため、実際の試験に代わり、加工係数を決定するための計算においては、50%を果実の含量、あるいは製品製造中砂糖添加工程に対する加工係数を 0.5 とすべきである。(砂糖添加工程：果実 RAC における残留 $\times 0.5$ =マーマレードにおける残留)
- 6)動物用医薬品としての使用(直接家畜に処理される)が必要とされる場合にのみ、動物性 RAC の加工試験が行われる。

26. 加工試験に含まれる圃場において実施されるフェーズは、圃場試験を実施するために適切な、既存の地域ガイドラインに従うべきである。圃場試験実施のためのハーモナイズされた OECD ガイドラインは開発中であり、最終化されたときには、加工試験に含まれる圃場で実施されるフェーズの基礎となる。加工試験に含まれる分析に関するフェーズは、OECD の“Guidance document on pesticide residue analytical methods”に適合すべきである。

試験の実施

試験条件

27. ある特定の農薬について可能性のある使用がされた作物を用いた、小規模なそして工業的な食品/飼料の生産を代表する加工試験を実施することが、通常は必要である。2つの独立した圃場から得られた RAC 試料を用いた、少なくとも独立した2つの試験が、(小規模/工業的に)実施される加工手順のそれぞれについて必要である。両方の試験での加工のために同一の GLP に対応した基材が使用されるかもしれない。

28. 対象農産品について、顕著な違いのある商業的な手順が 2 つ以上ある状況では、2つの試験では十分ではない。例えば、ワインの製造、トウモロコシの粉砕、油の製造の場合には、2つの独立した試験では十分ではない。赤ワインの製造には、果皮の加熱とそれを含めることが含まれるかもしれず、白ワインの製造と赤ワインの製造とは異なる。そのため、白ワインについて最低2つの加工試験、赤ワインについて最低2つの加工試験が必要となる。トウモロコシの粉砕には、湿式と乾式という全く異なる2つの手順が含まれている。この場合についても同様に、湿式について2つの試験、そして乾式について2つの試験が最低要求される。油の製造については、対象となる作物を対象に、溶媒抽出と低温圧搾の両方が用いられるのであれば、それぞれについて最低2つの加工試験が必要となる。

被験物質

29. 加工試験に使用される RAC 試料には、定量可能な残留物(LOQ 以上)が含まれているべきだが、最低 0.1 mg/kg か LOQ の 10 倍に近い濃度であることが望ましい。そうす

ることで、様々な加工製品に対する加工係数を決定することができる。インカード残留を含む RAC 試料のみを加工試験には使用すべきである。

30. 加工直前の試料における残留物を分析し報告すべきである。少なくとも複製した 2 点の RAC 試料を分析すべきである。加工された RAC 試料の実際の重量を報告すべきである。

加工技術

31. 加工試験に使用される技術は、可能な限り通常の加工で使用される現実の条件に近い内容にすべきである。そのため、小規模なものと工業規模での加工手順との区別がされるべきである。例えば、小規模に製造される加工製品(例えば調理された野菜類)は、家庭で通常使用される機器や技術を用いて準備されるべきである。一方で、工業的に生産される加工製品(例えば、穀類のフラクション、漬物、フルーツジュース、砂糖、油)は、対応する小規模な手順がある場合においても、洗浄の工程を含む、商業として代表する技術を使用して生産されるべきである。小規模な加工また工業的な加工の両方について、主となる加工を記載したフローチャート/SOP を準備することが強く勧告される。

含まれるべき製品

32. 原則として、残留物を含み加工される作物の全てについて、一連の加工試験が実施されるべきである。ある特定の農薬を対象とする加工係数を、同じ加工を受ける特定のグループに含まれる全ての作物に外挿することを可能にすべきである。同一の加工を受ける全ての作物にこの加工係数を外挿することの可能性は、適切な規制当局者との間で慎重に検討、議論すべきである(表 1)。OECD ガイダンス“加工農産品における残留物”の Annex I は、ヒトと家畜への食事暴露量の計算にとって重要な加工農産品のまとめを、利用者に提供することを意図している。これが、食品となる主要な加工農産品と同様に、OECD の飼料表から抜き出された農産品が表に含まれている理由である。

サンプリング

33. 分析のために抜き取られる加工試料のタイプに関する詳細情報が、OECD ガイダンス“加工農産品における残留物”の Annex I に与えられている。分析のための RAC 試料は、加工の直前にバルク試料から抜き取られなければならない、続けて分析するまでは凍結して保存しなければならない。加工の最終段階において試料を抜き取らなければならない、必要な場合には、不活性な容器に密封して凍結条件下で保存しなければならない。加工係数のために、中間試料が必要になる場合には、加工における適切なタイミングでこれらの試料を抜き取るべきであり、同様に凍結保存すべきである。ワインの製造副産物であるマストのように、不均質な試料の場合には、サンプリングを繰り返すことが、

代表的な残留濃度を得るために役立つ。サンプリングと分析の複製は、いかなる場合にも奨励される。独立した加工部分それぞれの総重量を報告すべきである。

試料の分析

34. 試料からの抽出と精製工程を含む分析法は、詳細を記述するか引用を示すべきであり、OECDの残留物分析法のガイダンス文書の要求を満たしているべきである。分析が妥当に行われていることを示すために、加工試験の試料と同時に添加試料も分析すべきである。分析の妥当性を確認するために、残留の定義に含まれる成分の毒性と食事暴露量の評価に使用されるデータの必要性を適切に考慮したLOQを標的にすべきである。

保存安定性データ

35. 収穫前に農薬が使用される場合には、RACのインテグリティー(RACの完全な状態)を維持するために、収穫後可能な限りすぐに加工すべきである。収穫後に農薬が使用される場合(例えば、穀粒の場合)には、加工農産品における残留物のプロファイルに影響を与えるかも知れない、残留物に“歳をとらせる”ために、例えば処理後3-6ヶ月といった商業的な製品の保管期間を模した期間の後に、加工すべきである。OECD試験ガイドライン“Stability of pesticide residues in stored commodities”に概要が示されているとおり、RAC安定性試験の結果から5つの異なる作物カテゴリー(適用できる場合には、動物性のマトリクスを含む)を通じて残留物に減衰が確認されていない場合には、加工食品に特化した残留物の凍結安定性に関するデータは必要にはならない。しかし、一定の保存期間の後に不安定性が示されている場合には、データ提供者は、全ての農産品(RAC、動物性組織、あるいは加工農産品)を安定に保存可能であることが示された期間内に分析することを確実にすべきである。それぞれのRACに対して安定して保存可能であることが証明された期間中に分析されなかった試料については、サンプリングと分析との間で、残留の定義に含まれる成分が顕著に分解していないことの十分な証拠を提供するための保存安定性データを取得すべきである。

データ報告に関する考慮

36. 試験の設計、実施、報告において、下記の要素を考慮すべきである。

要約/導入

- ・採用した中心となる加工手順並びにその手順を採用した理由
- ・採用した実験手順の全てには、必要があれば、突発的に生じた実験上の問題、意図したプロトコルからの乖離につながるこれら問題を軽減するための取組、その効果、その他、試験結果に含まれるそれらの乖離に関する考察を含めるべきである。
- ・主要な結果の要約：異なる加工産品に含まれる残留物、加工係数、ある加工

産品に見られた優先的な蓄積、最高の残留濃度

- ・ これら結果の評価
- ・ 試験における例外。課題への言及を伴うその適切性の評価。

課題

試験内で扱われることへの疑問を含む、試験目的の詳細な記述

試験マテリアル

農薬(あるいは剤型)を以下により特定すべき：

- ・ 剤型の種類
- ・ 有効成分の組成
- ・ 供給元と純度

加工試験において使用される農薬の有効成分並びに/あるいは代謝物は、以下によって特定されるべき：

- ・ 化学物質名(IUPAC)
- ・ 共通名(ANSI、BSI、ISO)(利用可能な場合)
- ・ ケミカルアブストラクトサービス(CAS)名と番号
- ・ 分析の妥当性確認並びに/あるいは保存安定性試験のために添加試料を調製した場合には、必要に応じて、それぞれの化合物の供給元と純度を特定すべき。
- ・ 残留物を構成する有効成分と代謝物の化学構造が提供されるべきであり、全ての開発名あるいは実験名の相互引用が、概要文書あるいは試験の付属文書としてのいずれかにより提供されるべき。利用可能な場合には、同定に使用された標準の純度と同一性を記載した分析証明書を提供すべき。

試験場所/工程

- ・ 場所とあわせ、試験に使用した施設を含む。
- ・ 加工手順の種類に関する合理的説明-小規模な手順あるいは工業的な手順

加工された RAC

- ・ 残留試験を引用するあるいは残留試験そのものを記載することのいずれかにより、加工試験に先立つ RAC と農薬の使用履歴を示す。
- ・ Codex の農産品名、あるいは使用されている農産品の記述に同等になる最も近い Codex の農産品名
- ・ サンプルング：試料重量

- ・加工に先立つ RAC の調製。これには保存条件(該当する場合には、輸送条件が含まれる)と期間が含まれる。

加工

- ・可能な場合にはフローチャートを含む加工手順の詳細な記述
- ・サンプリング：加工画分の重量
- ・サンプリングしたポイントの記述と抜き取られた農産品の状態

分析法

- ・分析法を完全に記述する。あるいは、すでに提出済みである場合にはその引用を示す。そこには、分析法の妥当性確認、回収そして LOQ データを含む。分析を通じてサンプルをどの様に調製し取り扱ったかを詳細に記述する。代謝物を対象とする分析法への注記が必要になるかも知れない。分析法の妥当性を確認するため又 LOQ を確立するために、加工製品の残留分析と同時に回収データを取得すべきである。該当する妥当性確認試験の実験設計を記述すべきであり、以下を含む。

- (i) 試験化合物の同一性と試験した代表作物あるいは代表農産品
- (ii) 添加濃度
- (iii) 試験物質並びに試験濃度当たりの複製試料の数

- ・試料添加、抽出、抽出物の分析の日付をリストにすべきである。調製した当日に抽出物を分析しなかった場合には、その保存条件を記述すべきである。

- ・報告された残留濃度の値と回収を支持するために、試料重量、抽出物の最終容量、ピーク高さ/面積といった生データを、コントロール、添加試料(必要な場合には、その保存安定性のデータを含む)、農薬を処理した試料を対象に提供する。

- ・機器類を同定すべきであり、それには使用した器具と試薬そして機器類の操作条件を含む。抽出/精製工程が複雑な場合には、フローダイアグラムを付属させる。

- ・コントロール試料、添加試料、そして農薬が処理された試料に対する代表的なクロマトグラムのコピーを、生データを使った残留濃度と回収の計算例をいくつかつけて、提供すべきである。分析標準の検量線の例も、また提供すべきである。

結果と考察

この項には、試験により得られた科学的な結果を含め、その結果の適正を提案されている農薬の使用方法との関係において考察すべきである。

- ・加工手順の異なる段階で得られた試料に含まれる農薬残留物を定量するためにとられた工程の説明と表。全ての図にはその図を描画するのに使用した実際の値をまとめた表を付属させること。適切であれば、試料を抜き取った各段階における加工農産品の総重量を含めること。
- ・親化合物とその代謝物の構造と化学名/呼称の表。
- ・(回収により補正されていない)残留物の濃度は、分析された各農産品(コントロール試料；農薬を処理していない試料)ごとに報告すべきである。全ての試料について、(平均値や範囲ではなく)個々の値を記載すべきである。親化合物とその代謝物が別々に測定された場合には、個々のアナライトの残留物を報告すべきである。農薬並びに/あるいはその代謝物の回収パーセンテージ(平均値や範囲だけではなく全ての値)は、試験された全ての作物マトリクスについて報告すべきである。
- ・試料が採取され、凍結され、溶解され、そして分析された日付が提供されるべきである。試料の保存期間と保存温度が特定されているべきである。他の試験からの引用が可能であれば、該当する農産品について残留物の挙動を時間との関係において示した保存安定性のデータを引用することができる。それぞれの RAC に対して証明された保存期間中に試料が分析されていない場合には、その保存が試験結果に影響を与えていないことを示すデータを示すべきである。
- ・加工作物試験(高温加水分解)により得られた分解産物が、加工農産品の分析対象となっている場合には、その残留物の特性に合致した結果をデータが示しているかどうか考察すべきである。
- ・加工係数を記載し、丸めていない残留物の値を使った計算例とともに報告すべきである。
- ・意図した試験プロトコルからの乖離、並びに結果への影響について考察すべきである。

結論

最大の季節投与率とタイミングで農薬が使用された後に、定量可能な残留物が得られるかの予想に関する結論に達しなければならない。加工製品のマトリクスにおいて LOQ 以上の濃度で残留物が発見されていた場合には、結果を要約する。表にまとめることが望ましい。加工農産品における残留としての重要性について考察すべきであり、

有効成分と代謝/分解産物との分布に関する挙動、すなわちどの加工農産品においてどのくらいの濃度で定量可能な残留物が予想されるかについて、考察すべきである。1つの試験において2回以上の検討がされている場合には、加工係数の比較についても考察すべきであり、1つの最終報告書に記載されるべきである。

表/図

・表 (例)

- (i) 試験に使用された全ての参照標準並びに代謝物の名前、構造、純度
- (ii) 種々の加工農産品における親化合物とその代謝物との分布と量
- (iii) 異なるカラム、溶媒(溶出)条件下での、有効成分、代謝物、そして関連化合物に関する HPLC/GC 保持時間、並びに TLC R_f

・図 (例)

- (i) 加工を行った場所の記述あるいは場所と大きさの図解
- (ii) 抽出と分画に関する戦略の概要、あるいは分析された試料マトリクス毎に採用したスキーム
- (iii) 加工農産品における残留物の分布
- (iv) 全体の手順のフローダイアグラムあるいはチャート

参照

付属文書

- ・代表的なクロマトグラムやスペクトルなど(該当する場合)
- ・公表済みか否かに依らず、データ提供者によって使用された文献、企業報告、手紙、分析法などの複製を引用若しくは参照する(全体的なデータ報告書のどこかに物理的に含まれていないのであれば、相互参照すれば十分だろう)
- ・その他。この報告書の他の箇所などの部分にも合わない、いかなる該当情報も付属させるべきである。

試験報告

37. 試験報告には下記の情報を含むべきである。

- ・化学名、共通名(American National Standards Institute (ANSI)、British Standards Institution (BSI)、あるいは International Standards Organization (ISO))、企業の開発/実験名、そして Chemical Abstracts Service (CAS)の名称と番号、並びに IUPAC 化学名を含む、試験された農薬の有効成分の同定

に関する情報

- ・小規模なあるいは工業的な加工手順の選択に関する正当な理由
- ・加工する作物あるいは農産品の選択理由
- ・試験施設の説明を含む。
- ・加工された作物あるいは農産品における残留物の濃度
- ・加工工程の全体の中から抜き取られた加工農産品とそれを選択した理由
- ・使用した加工手順の記述
- ・加工試料をサンプリングした時間(ワイン生産のように長期間を要する加工品の場合には日付)；試料の記述、並びに試料/試料の複製の数
- ・加工された農産品試験(高温加水分解試験)における残留物の特性、並びに/あるいは植物代謝並びに家畜代謝試験の結果とともに考察した、加工試験において定量された分析対象に対する理論的解釈
- ・分析法に関する完全な詳細。使用した機器、器具、並びに試薬、及び機器の操作条件
- ・方法を通じた試料の調製と取扱に関する記述。複雑な方法の場合には、抽出/精製手順のフローダイアグラムが示されるべきである。
- ・各加工農産品における残留の定義に含まれる成分を対象とした分析データ。コントロール試料、添加試料(保存安定性データを得るための試料を含む)、農薬を処理された試料について、報告された残留物の値と回収を支持するために、試料重量、抽出物の最終容量、ピーク高さ/面積といった生データが提供されるべきである。
- ・標準品の分析上の応答(検量線)
- ・分析法の妥当性確認データ、回収並びに LOQ のデータ
- ・試料とされた各農産品のコントロール試料、添加試料、並びに農薬を投与された試料について、代表的なクロマトグラムのコピー。
- ・添加、抽出、抽出物を分析した日付。抽出物が抽出当日に分析されなかった場合には、その保存条件を含む。
- ・凍結保存安定性のデータ(必要とされる場合)
- ・加工農産品における残留物(全ての分析対象)のデータの要約
- ・加工農産品における残留物の重要性に関する考察、農薬の有効成分の分布に関する挙動、すなわち、どの加工農産品にどのくらいの濃度で定量可能な残留物が予測されるかに関する考察
- ・最大の季節投与率並びにタイミングに従って農薬を使用したことに伴い、定量可能な残留が予想されるかに関する結論。加工農産品のマトリクスにおいて LOQ を超える濃度で残留物が発見された場合には、結果を要

約する。加工係数を含む表とすることが望ましい。

文献

下記の文書は、加工農産品における残留の程度に関する試験を実施するための追加のガイダンスを提供する。

- (1)OECD (2008). Guidance Document for Residues in Processed Commodities, Health and Safety Publications. In preparation.
- (2)Food and Agriculture Organisation of the United Nations (2002) Submission and Evaluation of Pesticide Residues Data for the Estimation of Maximum Residue Levels in Food and Feed, Rome.
- (3)FAO Plant Production and Protection, Report 2004 (Paper 178): Pesticide Residues in Food, Rome, Italy 2004.
- (4)FAO Plant Production and Protection, Report 2005 (Paper 183): Pesticide Residues in Food, Rome, Italy 2005.
- (5)OECD (2007). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Nature of Residues in Processed Commodities – High Temperature Hydrolysis. No. 507, OECD, Paris 2007.
- (6)OECD (2007). Guidance Document on Pesticide Residue Analytical Methods. Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 72 and Series on Pesticides No. 39, OECD, Paris 2007.
- (7)United States Environmental Protection Agency (1996). OPPTS Test Guidelines, Series 860: Residue Chemistry Test Guidelines, OPPTS 860.1520 Processed Food/Feed, EPA Report 712-C-96-184, Washington, D.C. <http://www.epa.gov/pesticides/science/guidelines.htm>.
- (8)Canada Pest Management Regulatory Agency (1998). Dir98-02 Regulatory Directive, Residue Chemistry Guidelines. Section 10 Processed Food/Feed.
- (9)Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Residue Guidelines, Guideline No. 7 Processing Studies. <http://www.apvma.gov.au/guidelines/rgl7.shtml>
- (10)European Community (1997). 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: Appendix E - Processing studies, (Doc. 7035/VI/95 rev. 5), 22 July 1997. http://europa.eu.int/comm/food/plant/protection/resources/publications_en.htm
- (11)P. T. Holland, D. Hamilton, B. Ohlin and M. W. Skidmore, 1994. Effects of Storage and processing on Pesticide Residues (Technical Report). Pure & Appl. Chem., Vol. 66, No. 2, pp. 335-356, 1994.
- (12)OECD (2006). Guidance Document on Overview of Residue Chemistry Studies. Environment, Health and Safety Publications, series on Testing and Assessment No. 64 and

Series on Pesticides No. 32, OECD, Paris 2006.

- (13) OECD (2006). Guidance Document on Definition of the Residue. Environment, Health and Safety Publications, series on Testing and Assessment No. 63 and Series on Pesticides No. 31, OECD, Paris 2006.
- (14) OECD (2007). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. – Stability of Pesticide Residues in Stored Commodities. No. 506, OECD, Paris 2007.
- (15) OECD (2007). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Metabolism in Crops. No. 501, OECD, Paris 2007.
- (16) OECD (2007). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals – Metabolism in Livestock. No. 503, OECD, Paris 2007.

表1 わが国においてオキサミルを対象に設定されている MRL (畜水産物を除く)

食品分類名	MRL (mg/kg)	設定根拠
米(玄米)	0.02	Ag2006
小麦	0.02	Ag2006
大麦	0.02	Ag2006
ライ麦	0.02	Ag2006
とうもろこし	0.05	Ag2006
そば	0.02	Ag2006
その他の穀類	0.02	Ag2006
大豆	0.10	Ag2006
小豆類	0.20	Ag2006
らつかせい	0.10	Ag2006
その他の豆類	0.20	Ag2006
ばれいしよ	0.10	Ag2006
さといも類(やつがしらを含む)	0.10	Ag2006
かんしよ	0.10	Ag2006
やまいも(長いもをいう)	0.10	Ag2006
こんにやくいも	0.10	Ag2006
その他のいも類	0.10	Ag2006
てんさい	0.10	Ag2006
さとうきび	0.05	Ag2006
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.50	Ag2006
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	1.0	Ag2006
かぶ類の根	0.10	Ag2006
かぶ類の葉	1.0	Ag2006
西洋わさび	0.10	Ag2006
キャベツ	0.02	Ag2006
芽キャベツ	0.02	Ag2006
その他のあぶらな科野菜	0.1	Bh2006
ごぼう	0.10	Ag2006
サルシフィー	0.10	Ag2006
アーティチョーク	0.10	Ag2006
チコリ	0.10	Ag2006
エンダイブ	0.50	Ag2006
レタス(サラダ菜及びちしやを含む)	0.50	Ag2006

その他のきく科野菜	1.0	Ag2006
たまねぎ	0.05	Ag2006
にんにく	0.10	Ag2006
にんじん	0.20	Ag2006
パースニップ	0.10	Ag2006
パセリ	0.10	Ag2006
セロリ	5.0	Ag2006
その他のせり科野菜	0.10	Ag2006
トマト	2.0	Ag2006
ピーマン	2.0	Ag2006
なす	2.0	Ag2006
その他のなす科野菜	5	Bh2006
きゅうり(ガーキンを含む)	2.0	Ag2006
かぼちや(スカッシュを含む)	2.0	Ag2006
すいか	2.0	Ag2006
メロン類果実	2.0	Ag2006
まくわうり	2	Bh2006
その他のうり科野菜	1.0	Ag2006
しょうが	0.10	Ag2006
未成熟いんげん	0.20	Ag2006
えだまめ	0.2	Bh2006
その他の野菜	0.2	Bh2006
みかん	3.0	Ag2006
なつみかんの果実全体	5.0	Ag2006
レモン	5.0	Ag2006
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	5.0	Ag2006
グレープフルーツ	5.0	Ag2006
ライム	5.0	Ag2006
その他のかんきつ類果実	5.0	Ag2006
りんご	2.0	Ag2006
日本なし	2.0	Ag2006
西洋なし	2.0	Ag2006
いちご	0.02	Ag2006
ラズベリー	0.10	Ag2006
バナナ	0.20	Ag2006

パイナップル	1.0	Ag2006
綿実	0.20	Ag2006
コーヒー豆	0.10	Ag2006
その他のスパイス	5	Bh2006
その他のハーブ	1	Bh2006

表 2 Codex 委員会においてオキサミルを対象に設定された MRLs (CXLs)

Commodity	CXL (mg/kg)	Year of Adoption	Symbol
Brussels sprouts	0.01	2018	(*)
Carrot	0.01	2018	(*)
Cherry tomato	0.01	2018	(*)
Cucumber	0.02	2018	
Edible offal (mammalian)	0.01	2018	(*)
Eggplants	0.01	2018	(*)
Mammalian fats (except milk fats)	0.01	2018	(*)
Meat (from mammals other than marine mammals)	0.01	2018	(*)
Melons, except watermelon	0.01	2018	
Milks	0.01	2018	(*)
Parsnip	0.01	2018	(*)
Peppers*	0.01	2019	(*)
Peppers chili, dried	0.01	2019	(*)
Potato	0.01	2018	(*)
Squash, summer	0.04	2018	
Sugar beet	0.01	2018	(*)
Tomato	0.01	2018	(*)
Watermelon	0.01	2018	(*)

(*):現実的に達成可能な濃度として分析法の定量限界に基づき設定された値

*except martynia, okra and roselle

令和2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統合に関する研究
研究分担報告書

農薬残留基準値設定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

研究代表/分担者 山田友紀子

国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

研究要旨

2021年度開始の再評価に備えるため、厚生労働省におけるMRL設定のためのガイドラインの案を作成した。国際的に整合するように、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議の方法論を主な参考にし、それをわが国の制度に整合するように調整するとともに、OECDにおけるデータ要求の文書の関連する内容や、過去の研究における提案、厚労省の担当部局からのリモートの相談に答えることより判明した評価における問題点に関する説明を加えた。

A. 研究目的

2021年度から農薬の再評価が開始されるが、それは、残留農薬基準値(MRL)の設定方法を国際的に整合させる良い機会となる。本研究では、これまで、基準値設定に関する国際的な方法論や、Codex委員会の分類を参考にした基準値設定のための食品群や基準値の適用部位の改定案などを厚生労働省に提案し、厚労省はそれを採用してきた。特に本研究班の協力の下、2019年には厚生労働省が基準値設定の基本的原則を改訂し、MRL設定の国際整合性を高めた。

国際的な原則に整合するMRLを設定するためには、(1)OECDの技術ガイドライン(TG)やガイダンス文書(GD)に則って作成された科学データ、及び(2)FAO Plant protection paper 225 “Submission and evaluation of pesticide

residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed”(FAO Manual)に基づく評価の両方が必須であるが、わが国の実態も科学的なレベルを損なわない程度に反映する必要がある。評価の方法論について、厚労省の担当部門に一つの文書として示すことが必要である。

本研究では、わが国におけるMRL設定の国際整合の強化及び評価者の能力向上を目的として、MRL設定に必要な評価における検討事項とデータ要件を明確に示したガイドラインの厚生労働省による策定を支援した。

さらに、厚労省によるMRL設定に関する個別の質問に対応した。

B. 研究方法

本研究では、3年計画の3年目として、FAO Manual や OECD TG や GD 等の関連文書を活用するとともに、過去の提案や、厚労省のリモートによる個別評価における問題点への対応で判明した問題点に関することを追加したガイドラインを作成した。

厚労省が、「食品中の農薬の残留基準値設定に関するガイドライン」の原案を作成したが、そのままでは実際の評価は不可能であることが明らかであったため、

- ① 評価に必要なすべての事項を含む目次を作成
- ② FAO Manualは、複数の国で登録されている農薬に関して、原則8例以上の作物残留試験に基づいてMRLを設定するが、わが国では状況が異なるので、FAO Manualの記述を改変
 - (ア) FAO Manualでは既に登録されている農薬しか扱わないのに対して、わが国ではMRL設定が新規剤の登録の要件である
 - (イ) FAO Manualでは原則8例以上の作物残留試験を必要としているが、わが国における作物残留試験の必要数は少ない
 - (ウ) 分析結果の報告要件が、わが国はFAO Manualの記述や、他の先進国におけるものと大きく異なり、海外では誤解されていること

- ③ 厚労省の相談にのる過程で、わが国の評価における「常識」が、先進国における「常識」とは大きく異なることがあること
- ④ OECDにおける残留物の定義に関するDrafting Meetingにおいて、現在暴露評価のための残留物の定義についての議論が進行中であるが、これまでの食品安全委員会の考え方や、それを受けた厚労省の考え方とは必ずしも整合していないこと
- ⑤ その結果、ガイドラインの本文を評価のための具体的な内容も含めたものとし、別添資料にデータの要件や追加情報を含めることとした。
- ⑥ 追加した情報について、例を以下に示す
 - (ア) 食品安全委員会への代謝物に関する諮問
 - (イ) 分析結果の取り扱い（わが国は、他先進国とは異なるため）
 - (ウ) 残留物の濃度が定量下限値の場合の検討方法 等

C.D. 結果及び考察

ガイドライン案の本文を添付する。
厚労省及び農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課と協議して、飼料安全法に従って飼料中の農薬残留基準値を設定するとともに、家畜・家禽への飼料給

与量の情報を持っている農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課が畜産物のMRL案を策定し、厚生労働省がそれを残留基準値とすることとした。

先進国では、経口暴露評価の重要性が増加してきており、過小評価をしないことが重要になっている。そのため、過去のように、食品安全委員会が毒性の観点だけで、植物代謝試験や家畜代謝試験を評価し、代謝物のうち、実験動物で検出されたものは暴露評価の対象としない、という世界非標準の考え方から離れることとした。すなわち、厚労省が代謝試験を、食品安全委員会より先に残留の観点から評価し、代謝物を暴露評価のための残留物の定義に含めるべきかどうかを判断するために、毒性情報を必要とする代謝物のリストを作成し、食品安全委員会に諮問することとする。

これらの変更については、厚労省担当室との協議を経ている。

別添資料については、植物代謝に関するOECD TGの翻訳以外はほぼ終了しているが、大部になるためこの報告書には添付しない。

今後、厚労省が添付資料を参考にして、法令文に変更し、活用してくれることを期待するとともに、それを参考に厚労省における残留農薬の評価の方法の国際標準化と評価者の能力向上が起きることを期待する。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

食品中の農薬の残留基準値設定に関するガイドライン(案)

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」という)、およびわが国に食品を輸出する国の申請によるインポートトレランス値(以下 IT 値)を、新たに設定または改正する際の評価手順について、「食品中の農薬の残留基準値設定の基本原則について」(令和元年 7 月 30 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会)を元にとりまとめたものである。

世界貿易機関の「衛生植物検疫措置の適用に関する協定」(Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures, SPS 協定)は、食品安全措置の国際規格・基準等の勧告を作成する機関としてコーデックス委員会(Codex Alimentarius Commission、以下 Codex という)を明示している。Codex は、農薬の残留基準値を勧告するだけでなく、残留基準値の規制のための試料採取と分析、基準値設定のための食品・飼料分類などについても勧告している。Codex の残留基準値については、Codex から独立した組織である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues、以下 JMPR という)が、残留農薬に関して毒性評価とともに、残留データを科学的に評価し、Codex に残留基準値を勧告する。

本文書においては、JMPR の方法論を、わが国の実態に合わせて、可能な限り活用する。もし JMPR や Codex の勧告では不十分であったり、Codex に勧告がなかったりする場合には、経済協力開発機構(Organisation for Economic Co-operation and Development、以下 OECD という)の農薬に関する技術ガイドライン(Technical Guidelines, TG)やガイダンス文書(Guidance Documents, GD)を踏まえる。なお、残留基準値設定に係るデータの要件については、可能な限り OECD TG によるが、国内の実態に即して必要であれば、今後 OECD TG からの変更点を示すこととする。データの要件については別添資料に示す。

Codex や OECD の勧告が改訂された場合や、世界的に新たな科学的・技術的な進展があった場合には、本文書を見直す。

1 残留基準値の設定の基本的な考え方

農薬は、食用作物の栽培において、病虫害や雑草の防除、作物の成長調整等のために必要とされる。国内では、農薬取締法に則って登録されている農薬だけを、登録されている作物だけに、使用基準に従って使用できる。また輸入食品においても、生産国で、その国で登録されている農薬だけを決まった作物だけに使用することが認められてい

る。使用基準または農薬使用に関する適正農業規範（GAP）には、農薬の使用目的を達成するために必要かつ適正な使用方法の規定が含まれており、それは農薬のラベルに記載されている。

Codex や OECD によれば、残留基準値は、農薬が使用基準に従って使用されていれば超えることのない食品や飼料中の濃度として設定される。同時に、農薬を使用して生産された食品が公衆衛生上の問題とならないことも保証しなければならない。残留基準値は通常食品の単位重量あたりの量（すなわち濃度）として設定される。

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ている¹。検査では残留基準値を指標とし、適合が判定される。その目的は、対象とする食用作物が使用基準に従って生産されていることおよび農産食品や畜産食品が公衆衛生上の問題とならないことを同時に確認することである。

農産食品の残留基準値は、流通している未加工の状態に設定されるものであり、必ずしも消費者の口に入る状態に設定されるものではない。通常、食品として流通される形態（例えばみかん果実）を検査する方が、可食部（例えば皮を剥いたみかん）のみを検査する場合より、分析値が高くなり、残留基準値への適合・不適合の判定および GAP に従って農薬が使用されたかどうかの判定が、より容易であるからである。また、複数の部位が食品となる作物の場合には、食品となるそれぞれの部位に残留基準値を設定する。例えば、葉と根が別々の食品となるが、それらにおける残留農薬濃度が大きく異なることが予想されるだいこんやかぶのような作物であれば、葉と根のそれぞれに残留基準値を設定する。一方、国内で原料作物の生産量はわずかであるが、輸入量が多く、国民による経口摂取量がある程度以上の場合には（例えばグレープフルーツ）、輸入される形態の食品に残留基準値を設定し、その食品を検査する場合もある。

食品への残留基準値の設定手順の概要は、以下のとおりである。

- ① 植物代謝試験、家畜代謝試験の成績を評価し、代謝物や分解物（以下、まとめて代謝物と略）の濃度や、総残留物濃度への寄与の程度、毒性や分析法の有無の情報などとともに、JMPR 等の決定を参考にしつつ、残留基準値設定と経口暴露評価のための「残留物の定義」（**Definition of residue** または **Residue definition**）²を決定する。農薬有効成分（親化合物）以外にどのような代謝物が残留物の定義に含まれるかによって、残留基準値の数値や

¹ 現行の残留基準値のリストは、検査を実施すべき農薬と食品の組み合わせを示すものであり、使用してもよい農薬を示すものではない。例えば、使用が許可されていないが、食品の輸出国で登録されている農薬や Codex 委員会で基準値のある農薬、さらには農薬としての登録は日本を含む世界各国で抹消されたにもかかわらず、その難分解性のため食品中から検出される物質、なども含む。[ただし、リストにない農薬・食品の組み合わせについては、当該残留農薬は一律基準を超えて検出されてはならない。]

² 基準値設定用と暴露評価用が同じ場合もありうる。さらに代謝が異なれば、農産食品と畜産食品で残留物の定義が異なることもある。さらには、作物によって代謝が定性的に異なると判定される場合には、農産食品で複数の残留物の定義が決定される場合もありうる。

暴露評価の結果が異なるので、基準値設定と暴露評価において残留物の定義は最も重要な要因の一つである。

- ② 国内に登録のある農薬やインポートトレランス申請のある農薬については提出された作物残留試験成績³と上記で決定した残留物の定義に基づき、国内に登録のない農薬については Codex 残留基準値等に基づき、基準値案を作成する。その際、
- ③ 当該基準値案を施行した場合に予想される長期および短期の経口暴露量を試算し、食品安全委員会が設定した一日摂取許容量（Acceptable Daily Intake、ADI）⁴および急性参照用量（Acute Reference Dose、ARfD）⁵を超えないことを確認して、残留基準値を決定する。

上記の②で残留基準値案を作成する際、国内で登録されている場合は作物残留試験成績を評価して残留基準値案を推定し、その際に Codex 残留基準値を参考にすることを基本とする。しかし、輸出国において Codex 基準より高い残留基準値が設定されており、その基準値や根拠となる作物残留試験成績が提出された場合には、それらの作物残留試験成績等を踏まえて残留基準値（インポートトレランス）案を作成する。

経口暴露評価は、農薬を使用して生産した食品が安全かどうかを判断するために必須の要素であるが、残留基準値は、ADI や ARfD のような「健康影響に基づく指標値」（Health-based Guidance Values, HBGV）から算出されるのではない。

農薬の GAP（使用方法や休薬期間等、農薬ラベルに記載の事項）は食品中の残留物濃度の決定要因のうち最重要である。さらに、栽培条件（施設/露地、袋掛け/無袋、棚仕立て/垣根仕立て等）や生育速度・期間、その他の要因（後述）が残留物濃度に影響を与えることも考慮する。作物残留試験は実際の気候や栽培条件の下で実施することから、試料中の残留物濃度がばらつくのは当然である。極端な例として、わが国でも収穫を容易にするために成熟だいの収穫前に除草剤の使用が認められているが、完熟していて莢が割れている場合には種子が農薬に暴露するが、莢が割れていない場合には種子は暴露しないため、試料中の残留物濃度の分布は幅広いものになる。

畜産食品への残留基準値の設定にあたっては、畜産食品の残留物の定義を決定の上、代謝試験や飼養試験の成績等を活用して残留基準値を作成する。その際、飼料安全法に基づく飼料の基準値の設定の基礎となる作物残留試験成績およびわが国における飼料

³ 作物残留試験成績について、国内で使用される農薬は、農薬取締法に基づく農薬登録の申請に際し、「農薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成 31 年 3 月 29 日 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）に従って、生産量が特に多い農作物については 6 例以上の試験成績を提出しなければならない。また、外国で使用される農薬についても、当該国等で実施された作物残留試験成績につき同通知を基本とした資料を提出しなければならない。上記農林水産省「提出すべき資料について」は OECD ガイドラインを参照することとしている。

⁴ 健康影響評価に基づき設定される、毎日一生摂取しても健康への悪影響が生じない体重 1 キロあたりの摂取量。

⁵ 健康影響評価に基づき設定される、一日摂取しても健康への悪影響が生じない体重 1 キロあたりの摂取量。

の給与量割合（OECD の飼料給与表にも掲載）から計算される家畜負荷量と家畜飼養試験成績とを考慮して、農林水産省が推定する畜産食品の残留基準値案を参考にする。

魚介類への残留基準値の設定については、国際的に確立された方法はない⁶が、水田などの水系に直接使用する、またはその近傍で使用され、魚介類への残留が見込まれる農薬については、残留試験データ、残留農薬等検査データ、水域環境中予測濃度、生物濃縮係数等の結果を基に、基準値案を作成する（別添12）。

過去に農薬として登録されていたが、現在は農薬として登録されていないにもかかわらず、その難分解性のために環境中に残存し、食品から汚染物質として検出される化学物質については、残留農薬等検査データ等モニタリングデータを用いて残留基準値を設定する（別添13）。

残留性が極めて低い農薬の残留基準値として、原則的に一律基準と同じ規制値（0.01 mg/kg）を設定することとする（別添14）。

2 残留基準値の設定において検討する情報や試験データ

残留基準値の設定には、作物残留試験に加えて、多種多様な科学的データが必要である。それらのデータは以下の通り。それらのデータがそろっているかどうかを確認する。また、なければ、不要であることの科学的根拠を確認する。もし不要ではないと判断すれば、データを要求する。また、インターネットなどで公表されているデータも適切であれば活用する。これらおよび以降の記述は、データ作成に関する申請前のコンサルテーションにおいても活用できる。

- ISO 名、IUPAC 名、Chemical Abstract 名と番号、構造式、分子式、分子量等（ISO 名や Chemical Abstract 名は分離された異性体とラセミ体では異なることがあり、新たな情報によって変更になることもあるので、定期的に情報を得ておく必要がある）
- あれば、厚生労働省名や農林水産省名
- 物理的・化学的性質（特に農薬の安定性や残留物濃度に影響するもの）
- 植物（作物）代謝試験（農薬の使用対象作物に関連する植物について）
- 必要に応じて、後作作物についての試験
- 家畜代謝試験（収穫後、食品としてだけでなく家畜飼料としても使用される作物に登録がある場合は、畜産食品に残留する可能性がある。その場合は、畜産食品における残留物の定義の設定のため、家畜代謝試験成績とその評価が必要）（家畜飼料としてのみ使用される作物の場合は、農林水産省消費・安全局畜産安全管理課も飼料安全法の枠組みで評価する。）

⁶ OECD Working Group on Pesticides の枠組みで検討を開始。

- 分析法（原理、抽出法、クリーンアップ法、あれば誘導体化方法、分離法、検出定量法、添加回収試験、抽出効率試験等）（あれば、規制に使える多成分分析法の適用可能性についての情報も）
- 冷凍保存安定性
- 登録情報と使用基準（ラベルとその記載内容）
- [諸外国における残留物の定義の情報]
- 作物残留試験（試験の実施の詳細および分析結果に加え、試料の採取方法、試料の保存期間、分析法の回収率等も情報も必要）
- 加工試験（茶の浸出、玄米の精白）

上記の試験が適正試験所規範（Good Laboratory Practice、以下 GLP という）に従って、または同等の水準で実施されていることを確認する。

また、植物や家畜では生成しない化合物が、土壤中で分解物として生成する場合には、それらの化合物に関する情報の提供を農林水産省に依頼するとともに、後作作物中の放射性同位物質による残留試験（Confined rotational crop study）の成績も評価する。

3 残留物の定義

3.1 一般原則

農薬の残留基準値を設定したり、残留農薬を含む食品の安全性を確認したりするために、「残留物の定義」の設定は必須であり、最重要な要因の一つである。どのような化合物を含めるかによって残留基準値の数値の大小や、暴露評価に基づく安全性の判断が異なる可能性がある。たとえ、Codex や他国における残留基準値を、わが国における残留基準値設定の参考にする場合でも、それらがどのような残留物の定義に基づいているかを同時に検討することは不可欠である。

食品中に存在する農薬の残留物には、農薬の有効成分（この場合親化合物ともいう）およびその代謝物、分解物、不純物等が含まれる。しかし、残留物の定義に、これらすべてを含むことは、非実用的である。全部を含めたとしても、それを分析するのは不可能であるだけでなく、それによって安全性が高まるとは限らないからである。

残留物の定義として、残留基準値の設定とそれへの適合判定のため、および経口暴露量の評価のために、それぞれ「規制のための残留物の定義」と「暴露評価のための残留物の定義」を設定する。これら2つの定義は同一である場合もある。

まず、植物代謝試験、家畜代謝試験の成績等を評価し、食品に残留する可能性のある物質を特定する。植物と動物における代謝の違いに応じて、農産食品と畜産食品に対して、それぞれ異なる残留物の定義を設定する場合もある。さらに、「暴露評価のための

残留物の定義」の決定には、代謝物のうち、ある程度以上の濃度で検出されるものについて、毒性学的な情報も不可欠である。

3.2 「規制のための残留物の定義」

「規制のための残留物の定義」の基本的要件は以下のとおりである。

- ・ 容易・迅速かつ妥当なコストで、多数の試料について基準値への適合を判定できるように、可能であれば単一の化合物とする。多くの食品試料の検査を可能にするためである。
- ・ GAP の遵守を確認する目的に最も適している化合物とする。
- ・ 可能であれば、すべての食品に対し同一の定義とする。
- ・ 複数の農薬に由来する共通の代謝物や天然に普遍的に存在する化合物(例えばビタミン類や有機酸など)を対象とすることは可能な限り避ける。当該農薬を適正に使用していても、他の起源からの発生や混入により、基準値を超える事案が発生する可能性を否定できないからである。

「規制のための残留物の定義」の決定にあたっては、植物（作物）代謝、動物（家畜）代謝、環境動態、作物残留試験成績や作物残留試験で用いられた分析法等の情報、規制のための分析法の有無等の諸データを用いて、以下を検討する。

- ・ 植物（作物）代謝試験および動物（家畜）代謝試験における残留物の組成と濃度。濃度を、作物残留試験における濃度と比較したり、その他の用途に使ったりする場合には、GAP のうち最大の残留物濃度をもたらし条件(例えば、最短の休薬期間や最大の使用濃度・量等)（Critical GAP、以下 cGAP という）における濃度に換算する必要がある
- ・ 作物残留試験において分析された化学物質
- ・ 規制の目的のために使用される分析法の有無と実施可能性
- ・ 他の農薬と共通する代謝物または分析対象物質の生成の可能性（共通の場合には規制のための残留物の定義に含めない）
- ・ その農薬の代謝物が別の農薬として登録されているか否か（農薬として登録されている場合には残留物の定義に含めない）
- ・ その農薬の代謝物が天然に存在する化合物であるか、またはそれらと結合しているか否か（天然の化合物やそれに結合している場合には残留物の定義に含めない）
- ・ JMPR や海外諸国政府によって既に確立されている残留物の定義、または長い間受け入れられてきた定義
- ・ 畜産食品中における残留物となる可能性のある化合物について、既に動物用医薬品や薬理作用のある飼料添加物として JECFA(FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)

で評価され、残留指標物（marker residue と呼ばれる）が決定済みか否か

決定した残留物の定義について、その科学的根拠を評価書に説明する。

「規制のための残留物の定義」は健康リスクとは直接に関連しない。しかし、「規制のための残留物の定義」が変更になり、含む化合物が増えたり減ったりすると、GAP が変更されなくても、残留基準値の数値を変更する必要があることに留意する。

3.3 「暴露評価のための残留物の定義」

農薬を使用して生産した食品の安全性を確認するためには、経口暴露評価の実施が不可欠である。その際、人に対して有意な毒性を持ち、消費者による経口暴露に有意に寄与する代謝物を含める必要がある。従って、「暴露評価のための残留物の定義」の設定には毒性学的な評価の結果が必須であり、「規制のための残留物の定義」と同数またはより多くの化合物を含めるのが通常である。

暴露評価のための残留物の定義は、通常親化合物を含み、さらに暴露評価の対象とすべき代謝物を含む。規制分析で使われる分析法では検出できない化合物を含むこともありえる。その場合は、作物残留試験成績や代謝試験成績も活用する。定義に含まれる化合物について、実際のデータがない場合には、リスクを見逃さないように、保守的なアプローチをとることになる。

代謝物が、他の農薬の代謝物と共通であったり、天然物と同じ構造を持っていたりする場合には、起源が判定できないことが多いため「規制のための残留物の定義」には含めないが、それらに毒性的懸念がある場合には「暴露評価のための残留物の定義」には、状況によって含める場合もある⁷。代謝物が親化合物と類似の毒性を示すが、より毒性が強い場合(例えば、アセフェートとメタミドホス)には、それぞれの ADI や ARfD が設定されるが、暴露評価においては、毒性の強度に応じて濃度を換算し、一緒に暴露評価を実施する。また、親化合物とは異なる毒性を示す代謝物がある程度以上生成する場合にも、異なる HBGV が設定されることがあり、親化合物とは別の方法で暴露評価すべき化合物を含む定義を別に決定することもあり得る。

厚生労働省は、植物（作物）代謝、動物（家畜）代謝、環境動態、作物残留試験成績を食品安全委員会より先に評価し、ある一定以上検出された代謝物を特定し、食品安全委員会にそれらの毒性学的重要性について諮問する。以下の情報を検討し、毒性学的评价や経口暴露への寄与に応じて、暴露評価のための残留物を定義する。その決定について、その科学的根拠を説明する。

- ・ 植物（作物）代謝試験および動物（家畜）代謝試験における残留物の組成と濃度(最

⁷ 親化合物と同じ性質の毒性を示す場合であって、親化合物と同等かそれ以下の毒性の強さの場合など。

終使用時から試料採取までの日数が cGAP に整合していること。濃度については cGAP の条件における濃度に換算)

- ・ 作物残留試験において分析された化合物
- ・ 親化合物や特定された代謝物の毒性評価の結果（暴露評価のための残留物の定義に特有）
- ・ JMPR や海外諸国政府によって既に確立されている残留物の定義、または長い歴史があり慣習上受け入れられてきた定義（海外諸国において、暴露評価のみを対象として残留物の定義を決定した歴史は短い。わが国は早期に導入したほうである）

「暴露評価のための残留物の定義」が代謝物をどの程度含むかによって、推定経口摂取量の HBGV に対する比率は変化する。

4 残留基準値の設定における食品群および代表作物の範囲

残留基準値設定の対象となる食品群は、Codex 委員会における改訂食品分類を基本としつつ、わが国におけるこれまでの取扱いや実用（国内における消費量や野菜・果実類の大きさ等）に整合させるように決定したものである。また、国際的に実施されている食品群を対象とする残留基準値（群内の食品に関連する作物について GAP が共通している場合に設定できる。以下、グループ残留基準値という）の設定の考え方を参考として、わが国においても同一の残留基準値が設定可能な食品群や残留基準値設定に必要な作物残留試験を実施する代表作物を明確化し、グループ残留基準値の設定について国際整合を図る。

食品群の設定では、植物学的分類だけでなく、植物の部位や形態による農薬への暴露や農薬の残留物濃度を考慮する。また、いわゆるマイナー作物は、生産量が少なく、作物残留試験の対象とされがたいこと、また摂取量も少なく、健康リスクへの寄与率が低いことから、可能な限り、メジャーまたは準メジャー作物が含まれる群に含める（別添 1）。

また、グループ残留基準値の設定における代表作物の選定については、Codex 委員会のガイドライン⁸を参考に、各食品群（大分類、中分類を含む）において作物残留試験を実施する代表作物を設定する。なお、国内における農薬取締法に基づく農薬登録にも対応できるよう、代表作物の選定には国内における生産量についても考慮する。マイナー作物を含む「作物群」に使用基準があり、対応する「食品群」の代表作物について残留試験が実施・提出されている場合には、「食品群」について基準値を設定する。その場

⁸ “Principles and Guidelines on the Selection of Representative Commodities for the Extrapolation of Maximum Residue Limits for Pesticide to Commodity Group”

合、当該のマイナー作物について残留試験を要求する必要はない。

残留基準値を設定できる食品群の大分類および中分類を以下に示す。さらに各食品群中に小分類群を設け、使用基準の対象や作物残留試験成績などを検討して、残留基準値の設定対象を検討する。

- ・ かんきつ類：大型かんきつ類、中型かんきつ類、小型かんきつ類
- ・ 仁果類：バラ科仁果類（かきを含む）
- ・ 核果類：おうとう（さくらんぼ）類、すもも類、もも類
- ・ ベリー・小果実類：バラ科の木本のベリー類（ばらの実を除く）、つつじ科およびすぐり科のベリー類（低木）及びばらの実、その他のベリー類、ぶどう類、いちご
- ・ 熱帯果実（果皮が食べられるもの）
- ・ 熱帯果実（果皮が食べられないもの）
- ・ ねぎ属野菜：たまねぎ類（鱗茎作物、ゆり根を含む）、ねぎ類
- ・ あぶらな科野菜（葉菜を除く）：花蕾類、茎野菜
- ・ うり科果菜類：未成熟うり科野菜（未成熟で収穫するもの）、成熟うり科野菜（成熟してから収穫するもの）
- ・ うり科以外の果菜類：トマト類、ピーマン・とうがらし類（オクラを含む）、なす類
- ・ 葉菜類（あぶらな科の葉菜を含む）：あぶらな科の葉菜、きく科の葉菜、ひゆ科の葉菜、せり科の葉菜、その他の葉菜、スプラウト類
- ・ 未成熟豆類：未成熟豆類（莢と種子を食べるもの）、未成熟豆類（種子を食べるもの）
- ・ 完熟豆類：いんげん属・ささげ属、大豆、えんどう、らっかせい、その他の豆類
- ・ 根菜類：いも類、その他の根菜類（水性植物を除く）、水性植物の根・塊茎等
- ・ 茎野菜類：茎および葉柄野菜類、茎および新芽野菜類、その他の茎野菜類
- ・ きのこと類（栽培されているもの）：きのこと類
- ・ 穀類（擬似穀類も含む）：小麦、小麦類似穀類および擬似穀類のうち殻のないもの、大麦、大麦類似穀類および擬似穀類のうち殻があるもの、米類、もろこし・きび類、とうもろこし類
- ・ 砂糖・シロップ製造用のイネ科作物
- ・ ナッツ類（らっかせいを除く）
- ・ 油糧種子
- ・ 飲料製造用の種子
- ・ 茶
- ・ ホップ
- ・ ハーブ
- ・ スパイス

- ・ エディブルフラワー
- ・ 食肉類
- ・ 獣脂類
- ・ 哺乳類可食内蔵
- ・ 乳
- ・ 家禽肉類
- ・ 家禽脂肪類
- ・ 家禽類可食内蔵
- ・ 卵

5 基準値案の推定—必要なデータの評価

以下、全ての必要なデータの評価においては、まず、どのようなデータがあるか、および、決定とその理由を明確に記載する。

5.1 農薬に関する一般的情報

当該農薬に関する一般的情報を把握する。以下に示す事項以外にも基準値設定に必要な情報を把握する。

- 有効成分の名称
 - MHLW 名(ある場合)
 - MAFF 名(ある場合)
 - ISO 名
 - IUPAC 名
 - Chemical Abstract 名と番号
 - あれば CIPAC 番号
 - 構造式
 - 分子式
 - 分子量
- 使用目的と作用機序
- 使用方法の概略(葉面散布、土壌処理、種子処理等)(詳細や量の情報はここでは不要)
- 浸透移行性の有無 (残留に影響するため)

5.2 物理的・化学的性質の評価

物理的・化学的性質の評価については以下の通り。

- 新規農薬有効成分および再評価される農薬有効成分について、残留試験成績の評価に資する物理的・化学的性質にかかる試験成績を検討
 - 異なる pH における加水分解、水溶液中の光分解、蒸気圧など、食品中の残留物濃度に影響する要因を特定
 - *In vitro* の試験成績は、農薬が、異なる pH で加水分解されやすいか、酸化還元されやすいか、光分解されやすいか、蒸散しやすいか、加工において変化するか等についての有効な情報をもたらす
- 試験に供した有効成分（純品、技術グレード）の濃度を明記する
- これまでと同様の情報を要求（別添2）
- 市販する剤型と有効成分の濃度の情報

5.3 代謝試験成績の評価

農薬を作物に使用したり、農薬やその残留物を含む飼料を家畜に給与したりした場合、食品にどのような化合物がどのような濃度で残留するかの主要な決定要因は、作物や家畜における代謝である。代謝の経路や速度は、生物種とその成長、農薬の化学的性質、温度、湿度、光量、農薬に暴露する作物の表面積等に影響される。

近年、経口暴露評価による残留農薬のリスク評価の重要性が増加しており、暴露評価のための残留物の定義に毒性的に懸念のある代謝物・分解物をより多く含めるようになってきている。2019年度の秋からわが国においても、世界標準に基づく暴露評価のための残留物の定義を厚生労働省が決定するようになった。代謝試験は、暴露評価のための残留物の定義の決定にとって最も重要な情報を提供するため、代謝試験成績の残留の観点からの評価が不可欠である。

代謝試験（植物代謝や動物代謝、必要に応じて後作作物中の動態や土壌中の動態も含む）は、農薬の動態、すなわち、代謝物（残留物）の定性的または半定量的な組成、残留物の挙動、植物の部位や家畜の組織等における残留物の分布等に関する有用な情報を提供する。代謝試験成績は、農薬の毒性評価および残留評価の双方において有用である。残留評価においては、農薬の使用対象となる作物や農薬を給与された家畜における代謝試験を評価し、ラットやマウスなどの実験動物における代謝と比較する。すなわち、経口暴露評価に加える必要のある農産食品および畜産食品中の残留物を知るために不可欠である。ADIやARfDは、通常、実験動物に親化合物を給与した毒性試験の成績を評価して設定されるが、それらが推定経口暴露量との比較において有効であるためには、食品中の代謝物が実験動物の代謝物と定性的または半定量的に類似している必要があ

る。作物や家畜中の代謝において、実験動物で同定されていない代謝物が生成していれば、実験動物から決定されている毒性指標をそれらの代謝物に適用できない可能性がある。従って、それらの代謝物がある程度以上食品中に生成するなら、それらの毒性を評価するために、それらの代謝物について別の毒性試験を実施したり、文献や *in silico* の情報などを活用したりすることが必要となる。

代謝試験から得られた食品中の残留物の組成（原則 cGAP 条件における）や濃度（cGAP の条件に換算）の情報は、作物残留試験における残留物の分析法の妥当性を評価したり、残留物の定義を決定したりするために使用される。これらの代謝試験は、総残留物量、同定された代謝物、残留物の分布や移動経路（土壌からの吸収、植物体内における移動や表面での残留、動物における排泄等）に関する情報だけでなく、残留物の成分の抽出効率に関する情報も提供する。

代謝試験評価における重要な原則を以下に示す。

- 代謝試験の目的は、有効成分の代謝における定性的動態と代謝経路を知ること
- 農薬の多くは、植物に使用されたり、飼料を通じて家畜に給与されたりすると、それらの体内で変化
- 分析法を開発し残留物を定量する前に、食品中の残留物の組成を知る必要
- 総放射性残留物（total radioactive residue、以下 TRR と略）、抽出可能放射性残留物と抽出できない放射性残留物を高感度で定量できるようにするため、および分解経路が可能な限り追跡できるようにするため、放射性物質で標識された親化合物が必要（標識については別添 3 参照）
- 通常、代謝試験には GAP に則った使用量（1 X）を使用するが、1 X の使用量では代謝経路を解明するには残留物濃度が低すぎる場合（閾値 0.01 mg/kg 未満）、過剰使用（例えば 5X）を勧奨。ただし、その場合、1 X の場合における代謝物の残留物濃度を算出する必要がある。
- 代謝試験の望ましいゴールは、農薬を使用した作物の全ての部位（葉、果実、種子など。未加工のもの）と、飼料を通じて農薬を摂取した家畜の可食組織、乳、卵における TRR の少なくとも 90%以上が同定(identification)⁹されるかある程度の構造や化学的性質の解明 (characterization¹⁰、以下「特性解明」と記述)がされること
- 多くの場合、特に以下の場合には、TRR のある程度以上の割合について同定することは不可能。
 - 低い TRR

⁹ 同定とは、化合物の構造式を完全に知ること。

¹⁰ 特性解明とは、化合物の一部の特性を知ること。例えば、極性、溶解性（水または有機溶媒への溶解度）。代謝物によっては複合体 (conjugate) という特性を示す。

- 生体に存在する物質への取り込み
- 有効成分が、迅速に代謝され、数多くの低濃度の成分が生成
 - ◇ この場合、それらの成分の存在と濃度を明確に示し、それらについてある程度の特性説明を試みる必要がある

溶媒によって抽出された放射性残留物成分について、同定または特性説明の必要性の判断規準を表 1 にまとめる。

表 1. 代謝試験において抽出された残留物について同定するか特性説明するかの判断規準

TRR に対する割合 (%)	濃度 (mg/kg)	同定または特性説明のいずれを実施するかの判断
<10	<0.01	毒性的な懸念がなければ、同定も特性説明も不要
<10	0.01 – 0.05	特性説明する 同定が簡単である場合 (参照化合物が入手可能、過去の試験成績から構造が既知等) のみ、同定を試みる
<10	>0.05	特性説明または同定する どの程度すでに同定されているかを考慮のうえ、判断する
>10	<0.01	特性説明する 同定が簡単である場合 (参照化合物が入手可能、過去の試験成績から構造が既知等) のみ、同定する
>10	0.01 – 0.05	特に、代謝経路を確立するために必要な場合には、同定を試みる。それが無理な場合には特性説明でよい
>10	>0.05	全ての可能な手段を活用して同定を図る
>10	>0.05 抽出されない 放射性物質	表の脚注を参照のこと

注：抽出残差についても分析する。放射性物質が抽出残渣に、0.05 mg/kg または 10% TRR のどちらか高い方以上に存在する場合には、放射性物質の遊離と、遊離した化合物の同定を試みる。放射性物質の遊離は、一連の方法または並行した方法で実施する。方法には、低濃度の酸または塩基溶液中で 37°C での反応、表面活性剤や酵素の使用、6 mol/L の酸または 10 mol/L の塩基中での還流、などがある。緩やかな条件を使うと、遊離された代謝物について、より正確に構造決定ができる。激しい徹底的な抽出方法 (例えば、高濃度の酸または塩基中における還流) では、おそらく加水分解物として分子の一部を遊離する可能性があり、それらと、抽出残渣に本来存在する化合物とは構造的に関係がなくなるかもしれない。

代謝試験実施の詳細は、OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test No. 501: Metabolism in Crops (以下、OECD TG 501 と略) および Test No. 503: Metabolism in Livestock (以下、OECD TG 503 と略) を参照のこと。

評価のためには以下の情報が必要である。

- 代謝試験において検出される代謝物の構造式と IUPAC 名(必要に応じて、成績書で使われているコード名)
- 植物の部位(表面、葉、茎、可食根部)や家畜組織(筋肉、脂肪、腎臓、肝臓、乳、卵)における濃度
- 申請者による代謝経路の提案
 予測される中間体・代謝物についても代謝経路に含めるが、検出されていない場合にはそれを明確に示す。もし、代謝物や変化した化合物の構造が、登録されている他の農薬の構造と同一であって、その情報が公開されている場合は、その事実を記載する。評価して妥当である場合には、評価書に代謝経路として示す。妥当でない場合には、それを科学的に妥当な経路に改定する。
- 残留物の成分（遊離型、結合型、抽出されない残留物）の定量に使用した分析法

代謝試験の過程において、標識された残留物が安定であることが、安定性試験によって証明されている必要がある。もし、他の情報において、有効成分が安定でないことが想定されたり、観察されたりした場合には、試験の有効性を保つための手段をとる。代謝試験が試料採取から 6 か月以内に終了できない等の場合には、試料採取から最終分析の間に、残留物に変化しないことの証拠の提出を要求する。これは、試験における代表的な形態（例えば、試験期間を通して試料の抽出液を使用しており、それ以降にはさらに抽出したりしない場合は、抽出液について）を試験期間中の早い時期と最後に分析することによって達成できる。もし、変化（例、HPLC における特定のピークの消失）が観察されたら、試料採取から分析までの期間を短くした新たな代謝試験が必要である（5.4 冷凍保存安定性の評価を参照）。

5.3.1 植物（作物）代謝試験

植物（作物）代謝試験は、OECD TG 501 の要件に則って実施しているかを確認する（別添 4）。

植物代謝試験は、農薬が cGAP に従って使用された際の残留物の組成を観察できるように計画されていなければならない。植物のどの部位にどのような濃度の残留物が存在するのかわ、農薬が作物の葉や根から吸収されるかどうか、作物体内で移動するかどうかなどにも影響される。使用基準で規定された最大の使用量や濃度で使用した場合でも、作物中の残留が低くなる場合が予測される場合には、代謝物を同定するために、過剰な使用量・濃度で試験することが必要な場合もある。代謝物を、暴露評価対象の候補や、毒性学的な判断(実際のデータや関連物質のデータまたは *in silico* の情報等に基づく)を求める候補とするかどうかを判断するために、過剰な使用量・濃度で試験を実施した場合、

代謝物の残留物濃度を、cGAP 条件における濃度に換算する必要がある。また、親化合物は、使用後減少する傾向を示すのに対し、代謝物は日数とともに増減を示すので、GAP に含める予定のまたは含まれている休薬期間をカバーするように試料を採取する。さらに、農林水産省による飼料中の残留農薬基準値に資するため、食用にならずとも、飼料として利用される部位の資料も採取し分析していることを確認する。

代謝試験は、放射性物質で標識された有効成分を、実際に販売され圃場で使用される典型的な剤型とし、農薬の使用が提案されている作物が含まれる作物群について実施する。植物代謝試験の枠組みでは、作物は以下の 5 つの群 のいずれかに含まれていることとする。

- 根菜類（根菜類とねぎ属野菜）
- 葉菜（あぶらな科野菜、葉菜、茎野菜、ホップ）
- 果実類（かんきつ類、仁果類、核果類、小果実類・ベリー類・ブドウ類、バナナ、落花生以外のナッツ類、果菜類）
- 豆類および油糧種子（未成熟および成熟豆類、油糧種子、落花生、カカオ豆、コーヒー豆）
- 穀類

1 つの作物群に属する 1 つの作物について代謝試験を実施した場合は、同様の使用方法である限りは、その結果をその作物群全体に適用できる。5 つの作物群すべてについて、登録を申請している（残留基準値を策定すべき）場合、最低限 3 つの作物群 の代表作物（1 つの作物群から 1 作物ずつ）について代謝試験を実施する。もし、それらの代謝試験成績が類似した代謝経路を示している場合、残りの 2 つ（ $5-3=2$ ）の作物群について追加の代謝試験を実施する必要はない。もし、代謝経路が同じであるなら、代謝経路に含まれている代謝物について定量的な差異（濃度や TRR への寄与の数値的な差異）があっても、追加の代謝試験は必要ではない。

一方、登録を申請している作物群のうち、同様の使用方法（例えば、同様の休薬期間や使用時の生育段階）で実施した代表作物の代謝試験（2 つ以上）において、異なる代謝経路が観察された場合、他の作物群についても代謝試験を実施する必要がある。

代謝試験は、有効成分の予定されている使用方法（葉面散布、土壌・種子処理等）を反映するように実施しなければならない。もし、例えば、すでに 3 つの作物群について葉面散布による代謝試験を実施していたとしても、その後、土壌処理を使用基準に加える場合には、土壌処理を反映する代謝試験を新たに実施しなければならない。たとえ、すでに 3 つの代表作物についての代謝試験があったとしても、使用基準が、特異な作物や栽培条件について決められている場合（例えば水稻）には、その使用に関わる代謝試験を実施する必要がある。

遺伝子組換え作物における農薬の代謝は、非遺伝子組換え作物による代謝とは異なる場合がある。非遺伝子組み換え作物とは異なる代謝を発現している遺伝子組換え作物に

については、遺伝子組換えや挿入遺伝子に関する詳細な情報を提出させ、それを検討・評価する。

代謝を変更することによって有効成分への耐性を付与する遺伝子が挿入されている場合には、その遺伝子組換え作物が属する作物群ごとに新たな代謝試験が必要である。そのうちの1つの試験により、遺伝子組換え作物の代謝と非遺伝子組換え作物の代謝が類似していることが判明した場合には、その他の試験は不要である。しかし、差異があることが判明した場合には、追加試験が必要である。

代謝を改変することによって耐性をもたらす遺伝子を挿入しているのではない遺伝子組換え作物の場合は、新たな代謝試験は不要である。ただし、その遺伝子が代謝を変更するのではないと結論するための理論的根拠が必要である。

作物代謝試験では、残留物の同定・特性解明のために、作物の試料を採取する。非可食の果皮を持つ農産食品（例えば、みかん、メロン、バナナなど）においては、果皮と果肉における残留物の分布を分析する。未成熟段階で摂食する作物（例えば、さやえんどう、ベビーリーフ）については、それらの段階の試料を採取する。成熟作物における非可食部位（例えば、りんごの葉、ばれいしょの葉）の試料は残留物の同定に有用であり、可食部と非可食部の両方を採取し分析することにより、両方における代謝プロファイルの類似性を検討することができる。もし、複数の休薬期間がある場合、それぞれに対応する試料を採取しなければならない。さらに、可食部ではない部位の情報も、他のカテゴリーの作物の代謝を知るために有用である。例えば、茶の代謝試験はあまり見られないが、果樹等の葉部のデータから外挿することが可能なこともある。

残留物の定義の決定には植物代謝試験成績は極めて重要である。試験における農薬使用の条件とともに、同定されたり、特性解明されたりした代謝物について、濃度と TRR への寄与率を表にし、食品安全委員会に毒性情報の提供を依頼する。また、代謝物の同定のために cGAP より使用量・使用濃度など残留物濃度が高くなる条件で試験をしている場合もあるので、cGAP 条件における濃度に換算した数値も記入する。最終使用時から試料採取までの日数は PHI と等しいか類似であることを確認する。その理由は、時間がたつほど親化合物濃度は低くなり、代謝物濃度が高くなることが多いからである。さらに時間がたつと、代謝物の濃度も低くなる場合もある。何度も使用できる農薬の場合、最終使用時に、代謝物が有意な濃度で存在する場合もあり得る。必要に応じて、PHI に相当する時点での親化合物と代謝物の比(代謝物の親化合物換算濃度を親化合物の濃度で除したもの)を算出する。またこの比は、可能であれば、作物残留試験の結果も活用して算出する。複数の比が算出された場合にどの数値を使うかは、OECD の残留物の定義に関する GD の改訂を待つ。また、代謝試験は通常全てのカテゴリーの作物に対して実施するわけではないので、同じカテゴリーに含まれる他の作物に、上記で計算した比を外挿できる。しかし、他のカテゴリーに外挿することはしない。

後作物試験

もし、農薬を使用して栽培した作物を収穫した後（または、収穫できない状態になって廃棄された後）に、食用作物を栽培すると想定される場合には、その食用作物に農薬の使用が登録されていなくても、土壌中から植物体への当該農薬またはその代謝物の吸収があり得るため、後作物（転作物）についての試験が必要になることが多い。試験は以下の目的のために実施される。

- 多種の作物における、土壌からの吸収に起因する TRR の推定
- それらの作物の収穫時における残留物のうちの主要な成分の同定。これにより、作物残留試験で分析すべき成分、すなわち暴露評価と規制のための残留物の定義、の決定に寄与
- 後作物または転作物における有効成分の分解経路の解明
- 後作物（転作物）の圃場における試験の実施が必要であるかどうかの決定
- 残留物の吸収の程度に基づいて、農薬を使用して栽培した農作物の収穫後、後作物の栽培開始までの期間を必要に応じて決定し、ラベルに記載（いくつかの国で実施）

後作物の試験においては、日本の典型的な土壌を滅菌せずに使用する。作物を栽培していない状態の土壌を、一年間（または一作物年）における最大総使用量に相当する量の放射性物質で標識された有効成分で処理する。剤型は実際に圃場で使用されるものとする。

後作物として、以下の作物群を代表するものを選択する。

- 根菜類（例：ラディッシュ、にんじん）
- 小粒穀類（例、小麦、大麦）
- 葉菜類（例、ほうれんそう、レタス）

作物代謝においては生成しない化合物が、土壌中で有効成分からある程度以上の濃度で生成する場合にも、それが食用作物に吸収されるかどうかを確かめるために後作物代謝試験が必要である。

後作物の試験の詳細については、OECD Guidance for the Testing of Chemicals No. 502 Metabolism in Rotational Crops, No. 504 Residues in Rotational Crops (Limited Field Studies) および OECD Guidance Document on Residues in Rotational Crops (Series on Pesticides No. 97)を参照のこと。一部は別添5を参照のこと。

5.3.2 家畜代謝試験の評価

飼料として家畜に給与される作物またはその一部や副産物中に農薬が残留する場合には、家畜代謝試験は必須である。家畜の各組織や乳・卵における残留物の組成や濃度は、動物種や給与濃度・量によって影響される。この場合の家畜代謝試験は、毒性評価の対象とすべき畜産食品中の代謝物の特定に重要ではあるものの、実験動物における代謝試験のように毒性試験の一部として実施されるのではない。人が摂食する組織(筋肉、肝臓等)や、乳・卵中における代謝物の濃度や情報の方が、血液や排泄物中の代謝物の濃度や情報より重要である。

動物代謝試験で有意な残留が認められる場合であって、飼料として使用される作物またはその部分や副産物の残留物濃度から算出した家畜負荷量(飼料乾燥重量あたりの濃度)が、代謝試験で用いた投与量(飼料総乾燥重量あたりの濃度に換算した場合)と同レベルまたはそれより高い場合には、家畜飼養試験が必要である。家畜(通常、反芻動物である泌乳ヤギ。必要に応じて乳牛)と家禽(通常、産卵鶏)はそれぞれ別々に検討する必要がある。単胃動物であるブタにおける代謝試験は、同じ単胃動物であるラットまたはマウスの代謝試験があるため、通常は不要である。ただし、ラットにおける代謝が、ウシ、ヤギ、ニワトリにおける代謝とは有意に異なる場合(代謝の程度の差異、異なる残留物の検出、毒性的に異なると考えられる構造を持つ代謝物の検出等)には、ブタにおける代謝試験成績が必要かどうかを検討する。

反芻家畜の試験においては、通常試験頭数は1頭でよい。家禽においては、投与量あたり10羽のニワトリの使用が推奨されている。科学的な必要性があればより多い頭数・羽数で試験をする。代謝試験においてはコントロール家畜・家禽は不要である。

農薬を使用して生産された作物およびその一部や副産物などが飼料として給与される場合に予測される最大負荷量またはそれ以上のレベルを経口投与量として設定するが、飼料乾燥重量中の濃度を10 mg/kg以上にすることがある。代謝物の同定や特性解明のために、より高い投与量を使う必要がある場合が多い。家畜(反芻家畜、必要に応じてブタ)に対しては一日一回5日以上投与し、家禽に対しては7日以上投与する。

もし、放射性物質で標識しない化合物を使用する動物飼養試験の代替とすることを目的として代謝試験を実施する場合には、家畜の場合には2頭目、家禽の場合は2つ目の群についても現実に起き得る投与量で試験を実施する。乳や卵で残留物濃度の平衡(プラトー)に到達しないと考えられる場合には、適切な残留基準値を設定できるよう、プラトーに達するまで投与期間を長くする必要がある。

動物代謝試験における投与量の推定は、飼料の乾燥重量中の有効成分または試験対象とする代謝物の濃度に基づいて行う。飼料作物における農薬使用割合の情報や残留の中央値を、代謝試験における投与量の推定に使用するのは不適切である。ただし、成績書に、体重1キロあたりの有効成分または試験対象とする代謝物の投与量も記載してある

と、実験動物における代謝試験との比較に有用である。これは、対象動物の体重、飼料摂取量、飼料中の濃度から算出が可能である。

動物代謝試験においては、可能な限り、排泄物および乳、卵を一日2回採取する。と殺後、組織として、最低限、筋肉（反芻動物においては腰部の筋肉およびばら肉部分、家禽においてはもも肉と胸肉）、肝臓（ヤギと家禽においては肝臓全体、ウシやブタを使う場合には異なる肝葉から代表的部分）、腎臓（反芻動物のみ）、脂肪（腎脂肪、大網脂肪、皮下脂肪）を採取する。最終投与からと殺までの時間は、実際の飼育におけると殺までの時間を反映するようにする。血液中の残留物の情報は、毒性的な観点から重要であるが、食品中の残留物の観点からは、重要ではない。最終投与からと殺までの時間が短すぎると、親化合物が十分代謝されないし、長すぎても代謝されすぎる可能性があり、畜産物の残留物の状況を反映する結果が得られない可能性が高い。採取したすべての組織、乳、卵、排泄物について TRR を測定する。乳については、有効成分または関連代謝物の脂溶性が高い可能性がある場合、物理的な手段（例えば遠心分離）により乳脂肪を分離し、乳脂肪と脱脂乳の TRR を測定する。

試験の実施については、OECD Guidance for the Testing of Chemicals No. 503 Metabolism in Livestock (2007)を参照のこと。その一部については別添6を参照のこと。

5.4 分析法の評価

農薬の残留基準値の決定および経口暴露量の推定には、残留物の定義に含まれている化合物の濃度データが不可欠である。また、濃度データの科学的な信頼性を確保するためには、作物残留試験や飼養試験等で使用される分析法の妥当性が確認されていることが必須である。ただし、作物残留試験における濃度分析に用いる分析法については、分析対象食品が多いため、CodexにおいてもOECDにおいても、単一の分析機関においてそれらの食品について妥当性確認がされていけばよいとされており、毒性の高い汚染物質の場合のように8か所以上の分析機関による妥当性確認は不要である。ただし、規制のための分析法については、分析法の開発者以外の第3者分析機関による妥当性確認（Independent laboratory validation）が望ましい。

作物残留試験における食品中の残留農薬の分析法についての妥当性確認には、通常以下の情報が必要である。また、残留基準値の規制に活用できる分析法に関する文献情報も望ましい。

5.4.1 作物残留試験に使用する分析法の条件

- 残留物の定義（規制のためおよび暴露評価のための両方）に含まれるであろう化合物の全てを、対象食品中で分析できること。
残留物の定義に含まれる化合物のすべてを分析できる方法が望ましいが、特に、規制のための残留物の定義に含まれる化合物の全てを分析できることは残留基準値の設定には必須要件。規制のための定義と暴露評価のための定義とで含まれる化合物が異なるため、複数の分析法が必要な場合もある。
- 暴露評価に活用できるよう異性体や類縁体などを個別に分析できること。ただし、毒性に差がない場合にはその限りではない。
- 十分に選択性が高いこと。干渉物質が当該物質の定量下限の 30%を超えないようにすること。
- 受容できるレベルの回収率と併行精度を示すこと。併行精度は併行標準偏差を平均値で除して得られる併行相対標準偏差（Relative Standard Deviation, repeatability condition; RSDr）を百分率として記述。
- 残留基準値の対象となる（農薬の使用が登録されている）すべての農産食品を分析できること。
- 残留農薬を含む飼料が家畜に給与されることが見込まれる場合、残留基準値の対象となるすべての畜産食品を分析できること。
- 検出可能なレベルの残留が予測される場合、加工食品や茶浸出液等を分析できること。
- 有効成分分子または代謝物分子の共通部分を分析する方法は、一般的に勧奨できない。ただし、共通部分を含む化学物質の毒性が共通かつ重要であり、単一化合物の分析が困難であったり、単一化合物のみを含む残留物の定義を設定できなかつたりする場合は除外。
- 以下の性能を示すこと
 - カリブレーションの範囲内で高い直線性を示すこと（溶媒中かつ、または分析対象食品中）
 - 抽出物中およびカリブレーション用の標準液中の分析対象物質が、分析の過程で濃度変化しない(分解しない)こと
 - 平均回収率と併行相対標準偏差が下表の範囲内であること(ただし、一つの農薬で、残留基準値の範囲が広い場合には、平均回収率(個別の回収率ではないことに留意)が 70 – 120%、併行相対標準偏差が 20%以下を適用

表2 作物残留試験に使用した分析法の回収率と併行精度の要件

基準値のレベル	平均回収率の範囲 (%)	併行相対標準偏差の上限 (%)
≤ 0.001 mg/kg	50 – 120	35
>0.001 mg/kg かつ ≤0.01 mg/kg	60 – 120	30
>0.01 mg/kg かつ ≤0.1 mg/kg	70 – 120	20
>0.1 mg/kg かつ ≤1.0 mg/kg	70 – 110	15
>1 mg/kg	70 – 110	10

5.4.2 作物残留試験に使用した分析法の妥当性確認

残留分析における GLP に関する Codex Guidelines (CXG 40-1993)、残留農薬分析に関する OECD GD 17 (Series on Pesticides No. 39, ENV/JM/MONO(2007)17) に準じて実施した結果を評価する。

原則として、基準値を設定したり、暴露評価の対象としたりする食品の全てについて、残留物の定義に含まれる化合物を目的にかなって分析できることを証明するために妥当性を確認する必要がある。残留農薬の分析法の場合、対象食品が多くなりがちなので、妥当性確認は添加回収試験による。妥当性確認には、フルと軽減の2種類があり(表3)、既存のデータや情報がある場合にはそれも活用し、どちらの妥当性確認を実施するかを決定する。

新規分析法を開発した場合や既存の分析法を大きく変更した場合(溶媒系の変更や定量方法の変更等)にはフル妥当性確認を実施する。これまでに分析していなかった食品分類に属する食品を新たに分析する場合にはこういう変更が必要なことが多い。フル妥当性確認では、主に表4に示すグループからそれぞれ一つの代表的な食品を選定して実施する。もし、残留農薬を含む飼料が家畜・家禽に給与され、畜産食品にも残留が予想される場合には、牛の肉・脂肪・肝臓・腎臓・乳並びに家禽の肉、脂肪、肝臓・卵について、妥当性確認が必要である。牛由来の食品について得られたデータは、通常、ヤギ、ブタ、馬、羊、家禽についても適用できる。

すでにフル妥当性確認がされている分析法を、同じ分類に含まれる他の食品(表4)に使用される場合、その食品については、通常軽減妥当性確認で十分である。

表3 フルおよび軽減妥当性確認についての最低要件

事項	フル妥当性確認	軽減妥当性確認
実施の条件	新規分析法を開発した場合や既存の分析法を大きく変更した場合	すでにフル妥当性確認がされている分析法を、同じ分類に含まれる他の食品

事項	フル妥当性確認	軽減妥当性確認
		に使用する場合
対象の食品	基準値を設定する食品について、表4に記載する分類の各々から1つずつ選択	基準値を設定する食品のうち(暴露評価も考慮)、フル妥当性確認の対象としなかったもの全て
添加回収試験における添加濃度	最低2種類(提案するLOQのレベルおよびその10倍または基準値相当濃度)	
試験数	5	3
コントロール分析の数	2	2
検量線	定量可能な範囲内(通常2桁の範囲、例えば0.01-1.0 mg/kg)で、①3つ以上の濃度について2回測定するか、②5つ以上の濃度について1回測定(直線性が示されている場合は1回の測定でよい)し、回帰直線の数式と相関係数を、典型的なプロットとともに報告(もし直線回帰ではない場合は理由を報告)	

表4 残留農薬分析法の妥当性確認のための食品分類(主としてOECD GD 17より)

食品分類	食品群	代表的な食品の例
植物由来食品		
主たる特徴	副次的な特徴	
高水分含量	低クロロフィル含量またはクロロフィルを含まない	仁果類 核果類 ねぎ属野菜 果菜類 あぶらな科野菜類(葉菜を除く) 茎野菜類 キノコ類
高水分含量	高クロロフィル含量	ほうれんそう、レタス だいこん、かぶ えんどう、いんげんまめ(莢入り、莢なし)
高油脂含量	低水分含量	ナッツ類
		くるみ、くり

食品分類		食品群	代表的な食品の例
		油糧種子 オリーブ アボカド カカオ豆 コーヒー豆	なたね、綿実、だいた
高酸含量	高水分含量	かんきつ類 ベリー・小果実類 キウイ パイナップル	みかん、オレンジ、レモン いちご、ぶどう
高でんぷん含量	低水分含量	穀類	米、小麦、完熟とうもろこし
高でんぷん含量	高水分含量	根菜類	にんじん、ばれいしょ、さつまいも
高たんぱく質含量	低水分含量	完熟豆類	いんげんまめ、ささげ、あずき
個別に試験すべき食品		新鮮茶葉・荒茶 さとうきび バナナ ホップ	
動物由来食品			
		食肉・家禽肉（筋肉）	食肉、家禽肉
		可食内蔵	肝臓、腎臓
		脂肪	食肉に付着している脂肪
		乳	牛乳
		卵	鶏卵

作物残留試験に使用した分析法とその妥当性確認試験成績は、別添7に示す内容を報告し、それを評価する。分析法の概要（抽出、分配、誘導体化、クリーンアップ、分離、定量等）の情報以外に、妥当性確認試験成績書が必須である。

5.4.3 抽出効率の確認

可能であれば、分析法における試料からの分析対象物質の抽出効率のデータを、代謝

試験における試料の放射性残留成分の分析結果と比較する。

抽出効率、分析法の開発において最も重要な要素である。それは、分析対象物質がどの程度抽出されるかが分析の精確さ(accuracy)に大きく影響するからである。抽出効率は、抽出の直前に分析対象物質を添加する通常の添加回収試験では知ることはできない。残留物の定義に含まれている全ての化学物質について効率的な抽出が実現できるかどうかの妥当性確認は、通常の暴露や代謝経路を経た残留物を含む試料がなければ実施できない。しかし、放射能分析を用いて抽出効率を決定できる代謝試験では可能である。

理想的には、作物残留試験で用いる分析法や規制のための分析法における抽出効率を知るために、放射性物質で標識した有効成分を用いて実施した代謝試験や後作物試験で得られた試料を保存しておき、それらを用いて、作物残留試験で用いる分析法や規制のための分析法における手段に従って、分析対象物質を抽出(pH、温度、時間などの情報が必要)して、分析し、放射化学的分析(燃烧分析、液体シンチレーション計数、放射能検出器を用いたクロマトグラフィーなど)の結果と比較して抽出効率を算出する。代謝試験においては、作物残留試験や規制における分析の対象となる物質のすべてまたはほとんどを抽出できるような厳しい抽出法が使われる。このような、代謝試験における放射化学的分析の結果との比較は、放射性妥当性確認(Radio-validation)として知られており、可能であれば、使用される分析法全てにおいて実施する。

上記の方法の代わりに、よく使用される溶媒、例えばアセトン+水、酢酸エチル、アセトニトリルなどを用いて、残留物の定義に含まれるであろう化合物の抽出効率を比較する試験を実施してもよい。なお、規制に用いる分析法に使用される溶媒の抽出効率も必要である。

代謝試験で採取した試料がなくなってしまった場合には、2つの抽出溶媒システムを比較する試験を使用してもよい。例えば、作物残留試験において、農薬使用の結果として試料中に残留する物質を、まず代謝試験における溶媒システムで抽出し、その後検討している分析法における溶媒で抽出する。そしてそれぞれ抽出された残留物濃度を比較することも可能である。

5.4.4 規制のための分析法の情報

通常世界では、規制のための分析を実施する分析機関は、単一成分分析法よりも回収率が劣っていても、多成分分析法を使用することが多い。それは一度に多くの分析対象物質を測定可能であるだけでなく、残留物の定義に含まれる化合物すべてについて単一成分分析法による分析を実施することは実行不可能であるからである。しかし、もし分析対象が多成分分析法で分析できない場合には、単一分析法で分析するしか方法がない。

規制のための分析法は、技術的に可能であれば、0.01 mg/kg以下を定量可能であるか、残留基準値が0.01 mg/kg以下であれば残留基準値の0.3倍以下を定量できることが望ま

しい。後者の場合、残留物の濃度が検出下限未満であれば、結果として残留基準値を 0.01 mg/kg に設定する¹¹。

規制のための分析法については、海外諸国において使用されている多成分分析法の情報や文献検索による情報も有用である。また、実際に使用するためには独立分析機関(分析法を開発した分析機関を除く分析機関)による妥当性確認や抽出効率の試験も必要である。

5.5 冷凍保存安定性試験

作物残留試験等で採取した試料は、分析するまで冷凍保存されることが多い。保存期間が長い場合には、分析時における試料中の分析対象物質(残留物の定義に含まれる化合物)の濃度が、試料採取時の濃度と同程度であることを保証するために、それらの分析対象物質の冷凍保存安定性試験が必要である。たとえ冷蔵・冷凍していても、揮発や加水分解、酵素分解など多くの原因により試料内での分解や消失が起き得るからである。保存期間中に 30%以上が消失する(すなわち 70%以上が残存している)場合は、その期間以上保存した試料の分析結果は有効ではない。

冷凍保存安定性試験において留意すべき事項を以下に示す。

- 保存期間、繰返しの回数、添加回収試験の回数など、試験計画
- 保存容器(大きさ、材質、密封か)(材質によっては分析対象物質が吸着)
- 試験に供する試料の性質(食品の種類と状態、そのまま・細断試料・ホモジネート、抽出液等)
- 残留物の性質(単一の化合物か、複数の化合物か)
- 農薬使用の結果残留した物質(英語では *incurred residue* という)か、スパイクした物質か
- 分析時における添加回収試験(英語では *concurrent recovery test* または *procedural recovery test* という)の結果(回収率とその併行精度)
- 保存温度(予定温度と実測温度)

冷凍保存安定性の試験では、ブランク試料に分析対象物質を添加したものまたは作物残留試験で採取した試料を、-18°C以下で冷凍保存する。それ以外の条件で保存する場合には、その条件とその科学的正当性を記録してあること。各時点における分析では添加回収試験も同時に実施し、冷凍保存した試料の分析結果の有効性を決定する。しかし、保存試料の分析結果を、分析時の添加回収率で補正することはしない。混同を避けるために、同時に実施する添加回収試

¹¹ なお動物用医薬品には、毒性が高いため、0.01 mg/kg の残留基準値では安全性を保証できないというものもある。

験の結果と、冷凍保存安定性試験における残存率とをはっきりと書き分ける。どちらも%で記述するため、区別は重要である。

冷凍保存後の残存濃度または残存率を検討することによって、多くの場合、残留物が冷凍保存期間中安定であるかどうかを評価できる。しかし、残存濃度のばらつきが大きかったり、安定と言えるかどうかギリギリの結果が得られたりした場合には、データのさらなる評価が必要である。例えば、分解が一次式に従うと仮定して、濃度の対数を保存期間に対してプロットすれば、消失の半減期が $\ln(0.5) \div$ 傾きとして得られる。30%消失までの保存期間は、 $0.51 \times$ 半減期であり、ほぼ半減期の半分となる。この期間より長く保存した場合の分析値は信頼できない。

冷凍保存安定性試験は、保存された試料中の残留物(残留物の定義に含まれる化合物)の安定性を決定するために実施されるものである。分析法が「総残留物」を定量する場合には保存安定性試験は「総残留物」だけでなく、残留物の定義に含まれるすべての化合物全てについて個別に実施する必要がある。

しかし、もし作物残留試験の試料を常に冷凍保存30日以下で分析する場合は、その正当性に関する報告(例えば、物理的・化学的性質から、残留物が揮発しないとか安定であると判断できる場合)があれば冷凍保存安定性試験は不要である。

通常、作物残留試験において試料は収穫後24時間以内に -18°C 以下で冷凍されるが、それが無理な場合は、室温または冷蔵保存の期間についても、試験計画に記述してあることが必要である。

食品試料の冷凍保存形態(例、ホモジネート、細断、そのままの試料、抽出物)は、できる限り作物残留試験における試料の保存形態と同様にする。場合によっては上記の複数の形態について試験する必要がある場合もある。例えば、作物残留試験の試料をホモジナイズして数か月保存し、その後抽出して、分析まで数週間保存する場合には、冷凍保存試験も同じ条件で実施する。

残留物が安定であると考えられる場合には、保存開始後、0, 1, 3, 6, 12か月後に分析する。もし作物残留試験の試料を1年より長く保存する場合には試験期間も2年まで延長する。しかし、残留物が速く減衰すると予想される場合には、保存開始後、0, 2, 4, 8, 16週後に分析する。残留物の安定性について情報がない場合には、上記の期間を組み合わせる試験を実施する。対象物質の残存率は、それぞれの保護期間後の分析結果を、添加直後(0日後)の分析結果で除し、それをパーセントで記述する。保存直後の添加回収率を0日(0週または0月)の数値とする。結果として、各時点(0日も含む)の濃度、残存率(%で記述)および添加回収率を報告していることが必要である。

農薬使用による残留物を含む試料を用いて冷凍保存試験をする場合、減衰の程度を知るために、その試料が残留物の定義に含まれるすべての成分を十分な濃度含むことを確

認する必要があるため、試料採取直後と適切な保存期間後に分析することが重要である。採取後長く冷凍した後の試料では、すでに残留物は安定なレベルまで分解されている可能性があり、そういう試料を用いて保存試験をしても、採取後すぐの試料中の残留物の冷凍保存安定性を反映する結果が出るとは限らないからである。

全ての対象食品の全ての時点において、試料2つずつ中の残留物の定義に含まれるすべての成分を分析する。同じ時点で、2つの試料の分析結果に20%以上の差がある場合、追加の試料を分析するかどうかを検討する。

分析機関において農薬無使用の食品に試験物質を添加する場合、添加されるのは通常有効成分と残留物の定義に含まれるであろう化合物(代謝試験で同定された代謝物)である。残留物の定義が2つ以上の成分を含む場合、それぞれの成分の安定性を試験する必要がある。混合した標準液を添加するのは、一つの化合物から他の化合物への変化を見過ごす可能性があるので推奨できない。従って、それぞれの食品試料について、残留物の定義に含まれる化合物を別々に添加して、冷凍保存安定性試験をする必要がある。

保存条件下の安定性を評価するために、試料の添加濃度として、LOQとLOQの10倍を用いる。それにより、回収率のバラツキが高くなり保存安定性の評価を困難にすることを防げる。厚生労働省のガイドラインは、残留基準値レベルの添加を推奨している。分析対象物質の添加は、妥当性確認における添加回収試験と同様に実施する。もし、これの実施が不可能な場合は、データを活用できる理由や正当性が証明されなければならない。圃場において農薬を使用して栽培した作物の試料から残留物が検出されない場合や、残留物濃度がLOQに近い場合には、保存安定性試験においては、そのような試料ではなく、分析対象物質を添加した試料を用いる。

畜産食品について残留基準値を設定する場合には、これらの食品中の残留物について保存安定性試験を実施する。

農産食品についての保存安定性試験において、そのための設定された以下の食品カテゴリーそれぞれに含まれる食品間の外挿は可能である。

- 高水分含量
- 高酸含量
- 高油脂含量
- 高たんぱく質含量
- 高でんぷん含量

もし、残留物成分が、試験されたすべての食品で安定であることが示されるのであれば、上記の5つのカテゴリーの各々から一つずつの食品で試験すればよい。その場合、同じカテゴリーの他の全ての食品において、同じ条件で同じ期間保存した場合、残留物成分は安定であるとみなすことができる。

残留基準値を5つのカテゴリーのうち一つのカテゴリーについてのみ設定する場合には、そのカテゴリーに属する2つか3つの食品について試験する。保存安定性が確認

された場合には、同じカテゴリーに属する他の食品について試験を要求する必要はない。

5つのカテゴリーについて保存安定試験を実施し、その結果、残留物成分の減衰が認められない場合には、加工食品についての保存安定性試験を実施する必要はない。しかし、もし減衰が認められた場合には、試料は、安定性が示された期間内に分析しなければならない。

試料採取、試料調製、保存中に、試料が変化しないかどうかを示す必要がある。その試験においては、作物残留試験における試料採取時から保存までの状態を反映する必要がある。試料抽出液が、測定前に24時間以上保存される場合には、実際の分析時と同様の条件で、安定性を試験する。

調製前の試料に含まれている残留物の濃度は、試料調製の過程（細断、粉碎など）で大きく変化する可能性がある。残留物の分解や蒸発は、ホモジナイズした試料を抽出する直前に、標準物質を既知量加える通常の添加回収試験で、常に観察できるとは限らない。ホモジナイズする際に、かなりの分析対象物質が消失したとしても、妥当な回収率が得られるかもしれない。安定であることがわかっている物質と安定性が未知のいくつかの物質の混合物を使用した果実や野菜の計画的な試験は、冷凍した試料を極低温で調製することにより、残留物の分解を大幅に低減したり、阻止したりできることを示している。

保存中および試料調製中の残留物の安定性についての詳細な報告が必要である。

5.6 残留物の定義の決定

食品安全委員会への諮問の枠組みの中で、植物（作物）代謝試験、動物（家畜）代謝試験、作物残留試験、関係があれば環境動態や後作試験、等を総合的に評価して、毒性情報を必要とする代謝物や分解物のリストを作成し、食品安全委員会に送付する。そのリストにある化合物について、食品安全委員会から毒性情報が得られたら、これらの情報に基づいて、残留物の定義を決定する。その際、OECD Guidance Document on the Definitions of Residue (OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Pesticides No. 31)を参考にする。

植物（作物）代謝試験、動物（家畜）代謝試験、作物残留試験、関係があれば環境動態や後作試験、規制のための分析法の有無やその信頼性、簡易性、迅速性等、保存安定性を総合的に検討して、3.3に基づいて「規制のための残留物の定義」を決定する。これらの情報に加えて、代謝物の毒性情報および食品中の残留物濃度とその食品の消費量による暴露量への寄与に重点を置いて、3.4に基づいて「暴露評価のための残留物の定義」を農産食品と畜産食品について決定する。毒性に関する情報によっては、暴露評価のための残留物の定義が複雑になることもある。例えば、化合物によって、濃度を毒性に換算するための係数を示したり、毒性の定性的な性質によっては異なる化合物を含む定義を作成したりする場合がある。

毒性情報がない、または不十分であるが、その化学構造から、TTC アプローチをとるべきであることが食品安全委員会による毒性評価により示唆された場合には、長期経口暴露量を算出し、食品安全委員会から示された遺伝毒性、発がん性または長期毒性（特に Cramer Class III）の閾値と比較する。長期経口暴露量が該当閾値より低い場合には、さらなる検討は不要である。しかし、高い場合には、食品安全委員会に報告し、毒性的な検討を依頼する。

5.7 使用基準の確認

残留農薬の基準値は、Codex や OECD 並びに海外諸国で、農薬が使用基準（GAP）に従って使用されていれば、超えることのない農作物中の濃度として設定されている。通常は GAP のうち、農作物中の残留物濃度（残留物の定義に含まれる物質の濃度）が最も高くなる条件である cGAP（maximum GAP ともいわれる）に従って実施した作物残留試験における残留物濃度を活用して設定する。従って、使用基準の情報は、国内で登録されている農薬の残留基準や、海外で登録され使用される農薬のインポートトレランスを設定するために、また残留基準を再評価するために、必須の情報である。わが国においては、残留基準値が設定されることが農薬登録の条件となるので、新規農薬の場合には、すでに承認された使用基準ではなく、登録申請のために提案されている使用基準に基づいて評価する。承認済みまたは提案されている使用基準に関して以下の情報を把握し、残留評価に活用する。

農薬について

- 有効成分名（ISO 名と、あれば MAFF 名）
- 剤型のタイプ（適合する場合は CIPAC の 2 文字コードも）
- 有効成分の濃度または配合割合（L あたりまたは kg あたりで記載することが望ましい。パーセントで記載する場合には w/w, w/v, v/v のいずれかであるのかが明確に示されていること）
- 使用目的（殺虫、殺菌、除草、成長調整等）および対象となる害虫、病気と病原菌・ウイルス等
- 登録申請中の農薬のラベル案または登録済みのラベル（再評価やインポートトレランス設定の場合。後者の場合はラベルの日本語訳も）

使用基準について

- ラベルに記載の情報のみを示すこと（ラベルに記載のない情報を算出して評価に使用することはしない）。ただし例外として、使用時の有効成分の濃度や量については、製剤中の有効濃度と製剤の使用方法から計算すること。ま

た、希釈倍率（1000 倍や 1500 倍など）が記載されている場合には、製剤中の有効成分濃度と倍率から散布液の濃度を計算すること

- 使用方法（葉面散布(地上散布、航空散布の別)、土壌処理、種子処理、その他)
- それぞれの剤型、対象病虫害や使用目的ごとに、最大使用濃度または単位面積（10 a）あたりの使用量（製剤および有効成分について記述）、最大使用回数（一作物年度内）、最短使用間隔（指定があれば）、最短休薬期間または最終使用時の生育段階、散布の場合は地上散布か空中散布（ドローン、無人ヘリ）か、もし指定されていれば作物年度内の総使用量および後作物作付け・放牧などの制限（インポートトレランスの場合でラベルに記載があれば）
- 使用対象となる個別の作物名または作物群名
 - 農林水産省の設定した作物群を使用の対象とする場合、
 - ◇ 作物群の全てに使用できる場合は作物群名だけの記載で可
 - ◇ そのうちの一部を対象とする場合は、個別の作物名を記載
- 再評価の場合、上記の使用方法に関する変更の予定(ただし、変更がなくても、残留物の定義を改正すれば、基準値や推定経口暴露量を見直す必要があることに留意)

5.8 作物残留試験結果の評価

5.8.1 作物残留試験条件

5.8.1.1 一般原則

農産食品中の残留基準値の推定には、作物残留試験が必須である。作物残留試験は未加工の農産物表面または農産物中に存在する農薬残留物の濃度を知らるために、cGAP に従って実施しなければならない。cGAP としては、単位面積あたりの最大使用量または散布液の最大濃度、最多使用回数、最短休薬期間（Pre-Harvest Interval、以下 PHI という）等がある。ただし、最短 PHI 以後に、より高い残留物濃度を示す場合はその濃度を利用する。

信頼できる残留基準値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が必要である。また作物残留試験は、栽培・管理の方法の違い、栽培する季節の違い、栽培地の土壌等を考慮してよく計画されたプロトコルに従い実施されていなければならない。

作物残留試験実施の目的は:

- 申請中のまたは登録された使用基準に従って農薬を使用した場合に、農産食品中の残留物濃度を定量すること
- 必要に応じて、そのような農産食品中の残留物の減衰の程度を決定すること
- 経口暴露評価を実施するために、cGAPに従って使用した場合における残留物濃度(暴露評価のための残留物の定義に従う)の中央値 (Supervised Trial Median Residue; STMR) および最高値 (Highest Residue; HR) を、推定すること
- 残留基準値を推定すること

である。作物残留試験は、親化合物と代謝物についての相対的・絶対的な濃度に関する情報を与えるので、残留物の定義の決定にも有用である。

作物残留試験は、登録申請中または登録済みの使用方法のうち、残留物濃度が最大になる場合をカバーするものである。圃場(屋外)、温室(ガラス温室、プラスチックトンネル等)や収穫後の農産物の処理(例、貯蔵穀類)、果実のワックス処理等のに関する試験を実施する。適切な計画や実施とサンプリングが必須である。作物残留試験の詳細は OECD Guidance for the Testing of Chemicals No. 509 Crop Field Trials (2009、2020 改定)(そのうちわが国で適用できるものについては別添 8 を参照)および GD 64¹²に従う。

作物残留試験の実施、データの提出と評価に関する一般原則を以下に示す。

- 作物残留試験が GLP に則って実施されている
- 使用する剤型は、実際に生産に使用される製品に可能な限り近いこと
- 剤型が複数あり、それぞれに異なる使用基準がある場合、使用方法(葉面散布、土壌処理、種子処理など)が同じであるならば、各々の剤型の cGAP のうち、残留物濃度が最も高くなると想定される cGAP をデータ開発者が特定し、それに対応する剤型での試験成績を活用して、残留基準値を推定する。しかし、使用方法は同じだが剤型が異なる場合に、それらを比較する試験 (bridging study) を実施していれば、その結果も活用する

5.8.1.2 単位面積あたりの使用量 (または散布液濃度)

- 作物残留試験における実際の単位面積あたりの使用量 (または散布液濃度) が、cGAP における使用量(または散布液濃度)の±25%以内である(5.8.2 参照)
- 使用量 (または散布液濃度) が、cGAP 条件と±25%を超えて異なるが、0.3 から 4 倍の範囲内であれば、比例性の原則を適用できる(5.8.2 および別添 11 参照)

¹² OECD Series on Testing and Assessment No. 64, Guidance Document on Overview of Residue Chemistry Studies, ENV/JM/MONO (2009) 31

5.8.1.3 使用時期：最短 PHI または最終使用時の生育段階

GAP が最終使用時の生育段階を規定している場合、作物残留試験における最終使用時の実際の生育段階をそれに合わせ、成績書に記述してあること。生育時期が収穫した農産物中の残留物濃度に大きく影響する場合、生育段階について詳しく記述してあること。その際、BBCH 等も利用できる。

5.8.1.4 使用回数

わが国の農薬のラベルには、複数回使用できる場合の使用間隔は書かれていないが、インポートトレランスを申請してくる国では、使用間隔 (Retreatment interval, RTI) がラベルに書かれていることが多い。作物残留試験における当該使用の日程が明確に記述されていれば、減衰試験における減衰速度(または増加速度)の傾向と 1 回の使用が残留物濃度に及ぼす寄与とを検討することが可能である。

±25%ルールは適用可能ではあるが、単純に適用するのは不適切な場合も多い。減衰試験から、早い時期の使用が収穫された農産物中の残留物濃度に寄与しているのか推定することができる。また、農薬の最終使用直前の試料の残留物濃度の情報があれば、早い時期の農薬使用の寄与の程度を判断できる。また、残留物の定義が複数の化合物を含んでいる場合、前の複数回の使用が親化合物以外の化合物の濃度にどの程度寄与しているかも判断できる。

5.8.1.5 剤型

多くの場合、使用方法が同じであれば、剤型の違いはその他の要素の違いに比べて残留物濃度に及ぼす影響が小さい。そのため、使用前に水で希釈して散布するなど剤型の違いが無視できる使用方法であれば、異なる剤型の農薬であっても、OECD TG 509 に従って、作物残留試験結果の読替えが可能である。

5.8.1.6 作物残留試験の例数

残留基準値を設定するために必要な作物残留試験の例数について国際的な合意はない。実際に起こりえる食品中の残留物濃度をカバーできる基準値を設定することおよび暴露評価により食品の安全性を確認できることを目的とすると、例数が少ないほど科学的な精度や頑健性が低くなるので、より多くの例数の作物残留試験があることが望ましい。しかし、わが国では作物残留試験を実施できる圃場が限られていることから、わが国で農薬取締法に基づく登録の申請および国内使用の対象となる農薬については、「農

薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成 31 年 3 月 29 日 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）に則った以下の例数の作物残留試験が残留基準値の設定に必要である。「生産量が特に多い農作物」、「生産量が多い農作物」、「生産量が少ない農作物」（いわゆるマイナー作物）については、別添 9 を参照のこと。

表 5. 農作物の種類によって必要な作物残留試験の例数

農作物または使用方法等	必要例数
生産量が特に多い農作物	6 例以上
生産量が多い農作物	3 例以上
生産量が少ない農作物	2 例以上
収穫後に倉庫内でくん蒸する場合	2 例以上
使用時期および使用方法等から残留しないことが明らかな場合	2 例以上

OECD Calculator は、作物残留試験成績から、残留基準値を設定するための有用な統計学的ツールであるが、このツールを活用するには最低 3 例の作物残留試験を必要とすることに留意する必要がある。

5.8.1.7 作物残留試験の報告

残留基準値の設定を目的として作物残留試験成績を評価するのに必要なすべての情報があることを確認する。原則として、新規農薬や輸出国によるインポートトレランス申請の場合は OECD ドシエフォーマットに従って、OECD の標準フォーマットを使って作物残留試験の条件と結果の概要が提出されていることを確認する。古い農薬の再評価の場合には抄録のフォーマットによって作物残留試験の概要が提出されていることを確認する。それら以外に、オリジナルの成績書が必要である。

もし、2 つ以上の化合物を分析・測定している場合には、その各々の濃度が記述されていることを確認する。合計濃度は通常分子量による換算係数を用いて計算し、残留物の定義に従った記述法(ほとんどの場合、親化合物に換算)に従って報告する。代謝物など、親化合物とは異なる化合物の残留物濃度を概要表に示す場合には、それが、代謝物自体の濃度であるのか、親化合物への換算濃度であるのかを、換算係数とその根拠とともに明確に記述する必要がある。また農薬を使用していない試料から残留物が検出または定量された場合には、その試験をどう扱うか(その試験を残留基準値推定に使用しない、コントロール試料の濃度で補正する、等)を検討する必要がある。

残留物濃度は、測定の不確かさを考慮に入れて報告しなければならない。有効桁数は 2 桁とする。分析値に分布があるのは当然であるが、もし分析結果に大きな差がある場合は、測定しなおすか、一次試料を用いて分析をやり直す。試験場所ごとに大きな差がある場合には、必要に応じてさらに作物残留試験を実施する。類似した分析結果をそろえる必要はない (5.8.2.2 の右側の分布図を参照)。分析結果が LOQ 未満の場合には「<

LOQ の数値」(例えば、 $<0.01 \text{ mg/kg}$)のフォーマットで報告する。LOQ が高く、LOQ の数値を用いて暴露評価した場合に、HBGV を超える可能性がある場合には、LOD 未満の場合に「 $<LOD$ の数値」(例えば 0.003 mg/kg)のフォーマットを用いてもよい。

分析時に実施した添加回収試験の回収率も報告する必要があるが、残留物濃度を回収率で補正することはしない。分析機関が、回収率による補正をした場合には、その事実を明確に記載するとともに、補正した理由と補正の方法も記述する必要がある。しかし、補正をしていてもいなくても、オリジナルの成績書には、補正前の分析結果を含めなければならない。

同じ分析試料を複数回測定した場合と、複数の試料を採取してそれぞれ測定した場合を明確に区別する。同じ分析試料を複数回測定した場合には、上記の作物残留試験結果の概要表に平均値を報告する。その場合、測定回数や分析結果の差を報告する必要はない。もし2回以上測定して、大きな差があった場合には再度の測定が必要である。

一方、同じ区画から同時点に複数の試料を採取し、それぞれ分析した場合には(米国では試料を2セット採取することを求めている)、試料ごとの平均分析結果を報告し、さらにそれらの平均も計算して()に入れて報告する。複数の試料中の残留物濃度の平均値を、残留基準値の推定や STMR の推定に活用する。しかし、HR の推定には、cGAP における全ての試料の平均残留物濃度(複数回の測定結果のうちの最大ではない)から、最も高い濃度を選ぶ。

これらの平均値の算出には分析結果を丸めず使用する。各分析結果が有効数字2桁で記載されている場合に分析結果の平均値を計算する際、有効数字の一桁小さい桁が5になった場合は、JIS Z 8401 に記載されている「偶数丸め」に従って数値を丸める。例えば、2回分析した結果(単位略)が、0.11 と 0.15 の場合には平均値が 0.13 となるが、0.11 と 0.14 の場合には平均値の 0.125 を丸めて 0.12 とする。また 0.11 と 0.16 の場合には平均値の 0.135 を丸めて 0.14 とする。

同じ圃場内の複数の区画や、近くに存在する複数の圃場で、同じ剤型の農薬を同じ使用量と方法で、同日または数日の差で使用した場合には、それらをお互いに「独立した」試験とみなすことはできないが、試料の分析結果の平均値をそれぞれの圃場または圃場部分について報告し、より高い残留物濃度を残留基準値の設定や STMR, HR の推定に活用する。

一次試料が分析された場合には、その一次試料の重量を記録する。

作物残留試験の報告には以下に関する情報が必要である。

- 作物名と品種名
- 農薬の剤型と製剤中の濃度（実際に農業で使う剤型に可能な限り近いこと）
- 農薬有効成分について単位面積あたりの使用量および散布の場合は散布液濃度。種子処理の場合は、一定の種子重量あたりの有効成分重量と単位面積あたりの播種量（播種率）

- 混合して試験に使用した農薬
 - 残留している親化合物や代謝物の分析に影響しない限り、有効成分を、他の農薬と混合後（混合剤の使用、タンクミックス）または順番に、同じ試験圃場を使用することも多い
 - 試験対象の有効成分と相乗効果を持ち、登録農薬中に混合されることのない有効成分は、作物残留試験でも一緒に使用してはいけない
- 使用方法
- アジュバントの使用の有無と、使用した場合は名称(ラベルで特定のアジュバントを使用することになっている場合に記載されているアジュバント)
- 農薬の使用時期（日付と生育段階）、使用間隔(日数)、最終使用から試料採取(収穫)までの日数
 - 農薬の使用時の生育段階と、最終使用時から試料採取までの日数の両方を記録
 - 複数回農薬が使用される場合、使用間隔を知るために使用日の記載が非常に重要
 - 減衰試験においては、PHI に相当する日数に加えて、最終使用時から試料採取までの日数を変えて 3 から 5 時点で試料を採取(実行可能であれば使用当日にも使用直後の試料を採取)。商業的に流通する農産物の成熟度の範囲内で、試料採取の間隔をほぼ同じにし、PHI 相当の日数より短い日数および長い日数後に試料を採取する。もし、複数回農薬を使用する場合は、最終使用の直前に試料を採取して、それ以前の使用の寄与(および減衰速度)を確認する。減衰試験においても、最終農薬使用日からの日数を知るために、試料採取日の記載が非常に重要
 - 逆減衰試験の実施も可能。商業的な収穫期から逆算して異なる日数で異なるプロットに農薬を使用し、試料採取は同時に実施する。この方法は、収穫適期が短い場合に有効
 - 試料採取から試料調製までの間の取扱いの日程（いつ袋に詰めて、いつどのように分析機関に送ったか、等）、保存状態、分析前の試料保存の状態などは極めて重要
- 作物残留試験における農薬の使用方法与 cGAP との関連
- 試料採取方法についての詳細な情報
 - 複合試料（composite sample、以下コンポジット試料）中の一次試料の数と総重量
 - バルク試料からサブ試料の調製方法
 - 別添 10 を参考にする
 - 残留基準値の対象となる部分を分析(下記参照)

- 分析した試料の部分
 - 残留基準値の設定には、食品全体における残留物濃度が不可欠
 - 可食部と非可食部において残留物が別々に分析された場合、各々の試料におけるこれらの部分の重量または重量比(食品全体における濃度に換算するため)
 - 暴露評価の精細化には、可食部の残留物濃度が必要。しかし可食部の濃度だけでは、適切な残留基準値は設定不可能
 - 穀類の場合、流通する種子に殻がついている場合(粳米、大麦)とついていない場合(玄米、小麦、裸麦、とうもろこし)がある。米の場合、貿易されている8割は精米であり、暴露評価においても重要なのは精米であるが、粳米、玄米、精米では、残留物濃度が有意に異なることが多い。残留基準値は、これまで玄米に対して設定されている。
- 残留物の定義に含まれている化合物の濃度について、各々の化合物と合計を、残留物の定義に従って記述すること。単位は mg/kg とする。
- 作物残留試験の対象ではないが、試験の最中に、雑草・病気その他の外の防除のために使用する他の農薬や肥料など、作物の管理に必要な生産資材が記述してあること。
 - 残留物の定義に含まれている残留物の濃度や分析に影響しない資材が選ばれていること
 - 使用区・無使用区の両方に同様に使用していること

5.8.2 残留基準値の推定

食品の残留基準値は、科学的に信頼できる残留データを利用して推定する。そのようなデータセットは、登録申請中または登録済みの GAP のうち cGAP を反映して農薬を使用して、GLP に則って実施した一定数以上の作物残留試験により得られる。インポートトレランスの場合には、生産国の cGAP を反映している作物残留試験が必要である。

一方、農薬の使用が、生産される食品を摂取する消費者の健康に悪影響を与えることにならないように、経口暴露評価を実施して確認するが、それに必要な STMR および HR の推定にも原則的に同じデータセットが活用される。STMR や HR は、本来可食部について推定するが、可食部のデータがない場合には食品全体に対して推定する。

作物残留試験において、試料中に含まれる残留物濃度には、天気、試験場所、品種や栽培法などによって幅広い分布があり、試料間の濃度分布や分析誤差なども考慮する必要がある。コンポジット試料の残留物濃度に大きな差異がある場合や統計学的に大きな変動が認められる場合は、母集団が一つではない可能性がある。その場合、残留基準値、STMR、HR の推定には、より詳細な検討が必要である。統計学的に同じ母集団を代表

すると考えられる試験例数が多いほど、より現実を反映した基準値の設定が可能であるが、試験の例数には圃場の数などで制限がある。一つの GAP について少ない例数の試験しかない場合には、統計学的な解析により類似した残留物濃度を導くと考えられる GAP に則った基づく試験も一緒に検討してもよい。しかし、統計学的に大きく異なると考えられる残留物濃度を導く試験を同時に検討すると、不適切な基準値を導いたり、経口評価を過小評価したりする可能性があるため、慎重に対処すべきである。

残留基準値および STMR・HR の推定のための残留データの選択の一般原則は以下のとおりである。

- 原則として、cGAP に従って農薬を使用した作物残留試験のみの残留物濃度の分布を検討する
- cGAP を反映した作物残留試験が十分な数あれば、そのみで残留基準値や STMR、HR を推定してよい
- 海外で実施した作物残留試験については、わが国と同じ cGAP または比例性の原則を適用できる条件で実施されているならば、国内の基準値策定に利用できる
- 異なる GAP 条件や使用方法(葉面散布、土壌混和等)で実施した試験がそれぞれ必要な例数あれば、それぞれを用いて推定された基準値案のうち、より高い値を残留基準値とする
- 使用方法が同じであっても、異なる GAP に従って実施された作物残留試験から得られたデータを一緒に評価してはいけない。また、異なる使用方法(例えば、葉面散布と土壌混和)で実施された作物残留試験から得られたデータも一緒に評価してはいけない。
 - 一緒に評価できる条件
 - ◇ GAP が類似していること
 - ◇ Mann-Whitney U 検定または Kruskal-Wallis H 検定により、同じ集団に属するという結果が得られること
- 残留試験において2つ以上のパラメータが cGAP とは異なる場合には、それらによる STMR 過小評価や過大評価への複合的影響について検討し、作物残留試験と GAP との比較可能性を決定する。

通常2つ以上の重要なパラメータが GAP と異なる場合には、そういう試験の結果を基準値設定に使用しない。例えば、使用量が GAP より少なく、最終使用時から収穫までの日数が GAP より多い場合には、両方のパラメータとも STMR の過小評価につながるため、その試験は STMR の推定には使用しない。もし、複合的な影響にもかかわらず、STMR や HR の推定に試験を選ぶ場合には、審査報告書にその理由を明確に記述する。

- GAP を反映した一つの試験で、最終使用時から異なる日数で試料を採取しており、それらの時点における残留物濃度が異なる場合、最短 PHI かそれより後で採取した試料の分析値のうち、最も高い濃度を選択し、残留基準値や STMR、HR の推定に利用する。例えば、PHI が 7 日間であるが、試料を最終使用後 7 日、14 日、21 日に採取し分析した場合、もし 14 日後に採取した試料が最も高い濃度を示した場合には、その結果を使用する。

作物残留試験のデータを効率的に活用し、科学的により信頼性の高い残留基準値を設定するために、JMPR や海外諸国では±25%ルールや比例性の原則 (Proportionality Principle) が使用されている。厚生労働省においてもすでに活用している。

±25%ルール

有効成分の使用量・散布液濃度、使用回数、または休薬期間のうちのただ1つの条件のみが、cGAP の条件と異なっているが、差異が 25%以内であり、他の条件は同一である場合、残留は同等と考慮できるというものである。このルールは cGAP のどの条件にも適用可能であるが、2つ以上の条件に同時に適用してはならない。本来この 25%は、残留物濃度の変化が 25%以内であることを意味するが、使用量や散布液濃度の場合にはそれらの条件と残留物濃度の間には比例性があることが証明されたことから、使用量または散布液濃度の±25%を許容しているのが実態である。一方、休薬期間が異なる場合、残留物濃度の減少が速い場合には、最終使用後の日数が最短 PHI の±25%以内であっても、対応する残留物濃度の差は±25%以上である可能性もある。これは最短 PHI が短い場合にありえるため、減衰試験の結果を活用して、±25%ルールが適用可能かどうか検討する。

比例性の原則(Proportionality Principle)(別添 1 1)

有効成分の単位面積あたりの使用量または散布液濃度が cGAP の 0.3 倍から 4 倍であり、他の条件は cGAP に則っている場合、作物残留試験から得られた残留物濃度を比例計算により cGAP 条件下における残留物濃度に換算して、残留基準値設定に使用できる。ただし、使用量または散布液濃度以外の条件が cGAP と異なる場合には、比例性の原則は適用できない。また、比例性の原則を適用する場合、25%ルールを同時に適用することはできない。従って、比例性の原則を活用する場合、その他の作物残留試験における使用量または散布液濃度と対応する cGAP 条件との差が 25%以内であっても、残留物濃度を比例性の原則に従って cGAP の条件における濃度に換算する必要がある。

残留データの全てが、比例性の原則によって換算されたものであっても、残留基準値の設定や STMR、HR の推定は有効である。比例性の原則を適用しても、残留物濃度のばらつきは、実際の残留物濃度のばらつきの±25%以内におさまると考えることができる。

比例性の原則は、メジャー作物とマイナー作物の両方に適用することができる。残留データの評価に関して、メジャー作物とマイナー作物との違いは、要求される作物残留試験の例数だけであり、残留物濃度の比例性には影響しない。代表作物に比例性の原則を適用したとしても、その結果を食品群（大分類、中分類、小分類）に外挿することへの懸念はない。

Codex における過去のデータの解析から、現時点では、比例性の原則を収穫後の農薬による処理（ポストハーベスト）には適用することができないとされている。また、十分なデータがないため、水耕栽培される作物についても現時点では適用できないとされている。

5.8.2.1 作物残留試験条件と GAP との比較

GAP は、農産食品中の残留濃度の決定要因の一つである。cGAP に従って実施され、提出された作物残留試験において、原則的に cGAP の条件における残留物濃度に基づいて残留基準値を設定する。PHI の日数より後に収穫された試料における残留物濃度が、PHI に収穫された試料におけるより高い場合には、高いほうの数値を残留基準値設定に活用する。

GAP が変更になった場合には、作物残留試験の結果を新たな GAP と比較する。変更が大きければ、新たな作物残留試験が必要な場合もある。

単位面積あたりの使用量（または散布液濃度）

- 作物残留試験における実際の単位面積あたりの使用量（または散布液濃度）が、cGAP における使用量(または散布液濃度)の $\pm 25\%$ 以内で、他は cGAP と同じ条件であればその作物残留試験を残留基準値設定に使用する。
- 使用量（または散布液濃度）が、cGAP 条件と $\pm 25\%$ を超えて異なるが、0.3 から 4 倍の範囲内であり、他の条件は cGAP に則って農薬が使用されていれば、予想される残留物濃度を推定するために比例性の原則を適用する。

使用時期：最短 PHI または最終使用時の生育段階

最終使用時期や休薬期間が cGAP 条件と異なっている場合に、差異がどの程度であれば残留物濃度を残留基準値設定に活用できるかは、残留物の減衰速度により判断される。許容できる変化は残留物濃度の $\pm 25\%$ であり、減衰試験から推定できる。通常、減衰は使用後徐々に遅くなるため、+25%の濃度変化に必要な期間は、-25%の濃度変化に必要な期間より短い。したがって、減衰が遅い有効成分において PHI からの許容可能な逸脱の範囲は、減衰の速い有効成分の場合の範囲より広い。

減衰速度や半減期は、減衰試験の結果を「最終使用時からの日数」対「残留物濃度」

としてプロットし、一次的減衰の式で算出できる。ただし、一次的減衰の式は、多くの農薬データのうち3分の一程度にしか適合しないため、この式から得られた減衰速度や半減期がいつも正しいわけではない。しかし、上記のプロットは、減衰についての半定量的な情報を供給する。これを行うには十分なデータがない場合には、OECD TG の勧奨する $\pm 25\%$ の逸脱を許容できるが、実際にはケースバイケースで判断する。また、PHIが数日を超える場合、使用直後の方がその後より減衰速度が速いため、半減期の計算には農薬使用当日のデータは含めない。

また、最終使用後、最短 PHI より日数がたって採取した試料であっても、最短 PHI に相当する日数で採取した試料より残留物濃度が高ければ、科学的に妥当と考えられる場合には、その濃度を残留基準値設定に活用する。ただし、残留物濃度が時間とともに、増加し続ける場合には、適切な残留基準値を推定するためにさらなる情報を収集する必要がある。そのような情報がなければ、残留基準値を設定することが不可能である場合もある。提出されている残留物濃度だけでは十分に高い残留物濃度をカバーしている保証はないからである。

使用回数

作物残留試験における農薬の使用回数と cGAP における使用回数とを比較する場合には、単純に回数だけを比較するのではなく、残留物の持続性と使用間隔とを考慮する必要がある。通常、ある程度以上の回数(5~6 回を超えて)使用できる場合には、農薬の持続性が高いか、使用間隔が極端に短い場合以外は、収穫された農産物中の残留物濃度への早期の使用の寄与は小さい。最終使用時の直前と直後(農薬が乾燥した後に試料を採取)の残留データがあれば、早期の使用の食品中の残留物濃度への寄与を知ることができる。最終使用時から 3 半減期(半減期の 3 倍の期間)以上前に使用された農薬は、収穫された農産物中の残留物濃度への有意な寄与はしないと考えられる。

$\pm 25\%$ ルールは適用可能ではあるが、単純に適用するのは不適切な場合も多い。早い時期の農薬使用が、収穫後の農産物中の残留物濃度にどの程度寄与するかを知り、農薬の使用回数のどの程度の逸脱まで、残留基準値の設定に利用できるかを検討する必要がある。減衰試験や、農薬の最終使用直前の試料の残留物濃度の情報があれば、早い時期の農薬使用の寄与の程度を判断できる。極端な例として、cGAP では最大の散布回数が 5 回であっても、その次の使用時には、前回散布した農薬が代謝物を含めて消失している場合などは、10 回散布した試験の結果を活用できることもある。

剤型

使用前に水で希釈して散布するなど使用方法が同様であれば、異なる剤型の農薬であっても、OECD TG 509 に従って、作物残留試験結果の読替えが可能である。そのような使用方法で使用される典型的な剤型は乳剤 (EC)、水和剤 (WP)、顆粒水和剤(WG)、SC

剤またはフロアブル剤 (SC)、液剤 (SL) 等がある。作物残留試験の解析から、これらの剤型の使用は、類似した残留物濃度をもたらすことが知られている。剤型の違いが無視できる使用方法におけるデータの読替えについて以下に要約する。

- ▶ 使用前に水で希釈する剤型について
 - ◇ 種子、作付け前・作付け時・出現前の作物、または作物の出現時に葉面散布または土壌施用する場合、残留データは剤型間で読替えが可能
 - ◇ 作物年度の後半に葉面散布する場合
 - 有機溶媒や油を含まない剤型であれば、
 - ▶ PHI が 7 日より長い場合、同等と考える
 - ▶ PHI が 7 日以内の場合、同等と判断するためには、それらを比較する試験 (bridging study) が必要
 - ▶ PHI に関わらず、WG と WP は読替えが可能
 - 有機溶媒や油を含む剤型 (EC や油性エマルジョン (EO)) であれば
 - ▶ PHI が 7 日より長い場合、有機溶媒や油を含む剤型と同等と考える
 - ▶ 他の剤型と同等であるか判断するのに、比較試験 (bridging study) が望ましい
 - ▶ そのまま使用する粒剤や粉剤の場合
 - ◇ そのまま使用する粒剤の場合は、すでに他の剤型のデータが存在していても、試験が必要
 - ◇ 粉剤の場合、乳剤や水和剤のように懸濁液として使用される剤型のデータがあれば、粉剤の試験は不要
 - ◇ 種子処理用の剤型についても読替えは可能

5.8.2.2 残留基準値を推定するためのデータの選択

残留基準値や STMR, HR を決定するために、データの選択は最も重要なポイントである。各場所において GAP に従って実施した作物残留試験から 1 つずつの残留物濃度を選択する。通常、気候ではなく天気が、作物残留試験における残留物濃度の主要な決定要因であるため (OECD Zoning Project の結論)、並行して複数の試験が実施されている場合、そのうちの 1 つを選択する。

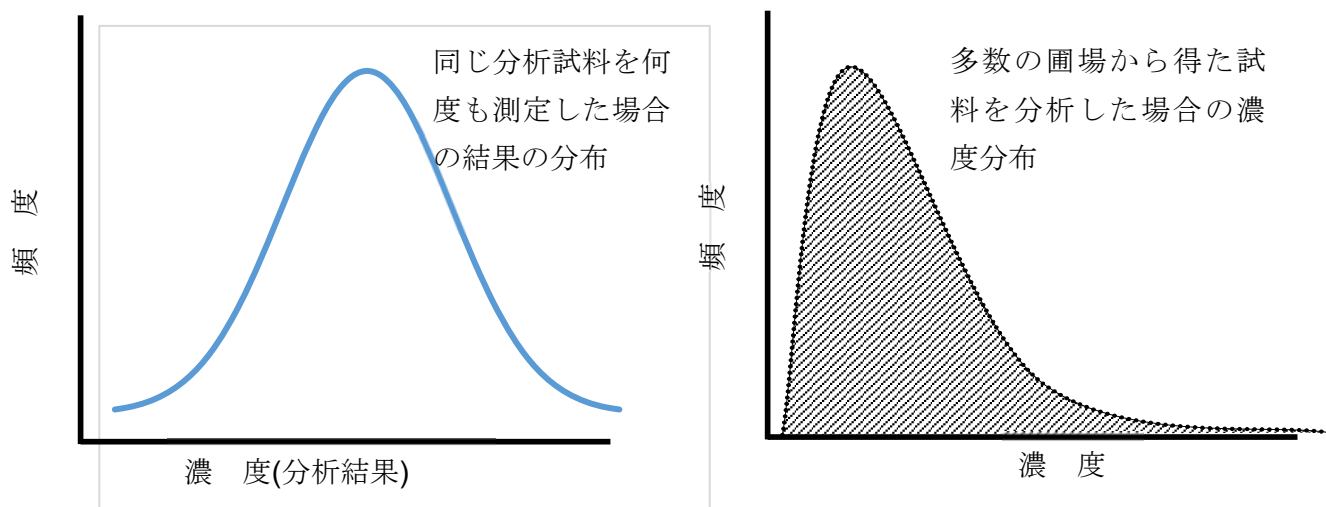
作物残留試験の例数は、実際の圃場の条件や栽培条件を反映するようにある程度以上必要である。もし同一の場所(それを分割した区画)で異なる濃度や液量で試験が実施された場合や、長期間にわたって収穫され、その間に農薬を使用する場合などでは、残留

基準値の推定に全ての残留物濃度を使用できるか、どれか一つの数値のみしか使用できないかを判断する必要がある。

- 作付けや農薬使用の日程が 30 日以上離れている場合は、それぞれ独立した試験とみなしてよい
- 剤型については 5.8.2.1 の剤型の項を参照
- 同じ場所であっても、分割した圃場や区画で、異なる方法(葉面散布、種子処理、土壌処理等)で農薬を使用した場合には、それぞれ独立した試験とみなしてよい
- 同じ場所で、異なる使用量や散布濃度で農薬を使用した場合は、それぞれを独立した試験とはみなせない。この場合比例性の原則を用いて、cGAP に相当する条件での最大残留物濃度を選択する
- 同じ場所で異なる品種を栽培しても、通常独立した試験とはみなせない。しかし、大きく形態やサイズが異なる品種の場合は例外である
- 米国における作物残留試験で実施されているように、同じ場所で同時に、単位面積あたり同じ使用量で試験している場合、高濃度・少液量および低濃度・高液量による農薬使用を米国では 2 例とみなすが、JMPR ではそれぞれを独立した試験とみなさず、より高い残留物濃度を残留基準値の推定のために選択する

一試料から調製した分析試料を何度も繰り返して測定した(例えば、HPLC に何度も注入して測定した)場合、その分析結果は正規分布に従う(下左側のグラフを参照)。しかし、自然界から多数の試料を採取し、その分析をした結果は、試料数が膨大ではない場合には、下の右側に示すような高濃度に裾を引く分布を示すことが多い。このように、天気やそれ以外の要因により、2 例以上の作物残留試験における残留物濃度が類似の数値になるとは限らない。汚染物質の場合には、含有濃度が対数正規分布やガンマ分布などにモデル化されている。

一試料の複数回の分析および複数の試料の分析の結果として、平均値が最良の残留物濃度推定値であり、残留基準値および STMR の推定に活用する。HR の推定には、一試料を複数回分析した場合はその平均値、複数の試料を採取し個別に分析した場合には個別試料の平均濃度のうち高いほうを活用する。



濃度は負の値をとらないことに留意

5.8.2.3 「外れ値」の扱い

3例以上の作物残留試験があり、そのうちの1つにおける残留物濃度が他の2つ以上の残留物濃度から離れた数値である場合、試験成績書や、場合によっては実験野帳などにより、農薬使用の誤り、栽培の特殊な状況や天気、試料の取り違い、分析における手順その他の明確に「外れ値」であるとの証拠がなければ、他から離れた数値であっても残留基準値の推定から排除しない。それは、上記右のような分布に従えば、確率は低くても他よりはるかに高い数値が現れることはあり得るからである。また、3例以上あれば、OECD Calculator を使用して、残留基準値を設定するが、OECD Calculator はこういう分布の可能性を考慮に入れている。

5.8.2.4 残留物濃度が LOQ 未満の場合の取り扱い

残留物の定義が1つの物質のみを含む場合、その残留濃度の全てが LOQ 未満であれば、通常最も高い LOQ の値を残留基準値とする。しかし、分析法が古いために LOQ が高いと判断されれば、評価時点で規制に使用される分析法の LOQ を残留基準値とする。

残留物の定義が複数の化合物(通常、親化合物と代謝物)を含む場合に、総残留物濃度(多くの場合、親化合物に換算)を算出する必要がある。作物残留試験において、cGAP に対応する PHI での残留物濃度が LOQ 未満となることは少なくない。残留物の定義が多くの化合物を含んでおり、それらの濃度が全て LOQ 未満であるとき、単純に LOQ を合算すると総残留物濃度が不必要に高くなる可能性がある(例えば、分子量がほぼ等しい5つの化合物が残留物の定義に含まれている場合、各化合物の LOQ が 0.01 mg/kg であ

れば、単純な合算では総残留物濃度は 0.05 mg/kg となる)。そこで、代謝試験や作物残留試験の成績を総括的に検討し、合算のルールを決定する。全ての食品について同じルールを適用するのが望ましい。親化合物、代謝物 1、代謝物 2 が残留物の定義に含まれていて、これらの化合物が類似した濃度で残留するのであれば、LOQ 未満は LOQ の値として計算する(例外は以下に記述)。しかし、検出される場合を比較して、例えば、代謝物 1 は、常に親化合物の十分の一程度、代謝物 2 は親化合物と同程度の濃度である場合には、全ての物質が LOQ 未満の場合は代謝物 1 の濃度をゼロとして合算する。そういう場合には、その計算方法に科学的根拠を記述する。

表 6. 残留物の定義が 3 化合物を含んでおり、それらの濃度が LOQ 未満の場合における総残留物濃度の算出 (LOQ が 0.01 mg/kg であり、簡略化のため 3 化合物の分子量がほぼ等しいと仮定)

濃度 (mg/kg)			
親化合物	代謝物 1	代謝物 2	総残留物濃度
代謝試験や作物残留試験の全てを総合的に評価すると 3 化合物の濃度がほぼ同等である場合			
<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
0.01	<0.01	<0.01	0.03
代謝試験や作物残留試験の全てを総合的に評価すると親化合物と代謝物 2 の濃度は同程度、代謝物 1 の濃度は親化合物の 1/10 程度の場合			
<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
0.03	<0.01	0.03	0.06
代謝試験や作物残留試験の全てを総合的に評価すると、親化合物に比べて、代謝物 1 と 2 の濃度ははるかに低い場合			
<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.03	<0.01	<0.01	0.03

注：分子量が異なる場合には、親化合物の分子量と代謝物の分子量の比を用いて、親化合物濃度に換算。

残留物の定義が一物質(ほとんどの場合、親化合物)であり、全ての作物残留試験における残留物濃度が LOQ 未満である場合には、LOQ を STMR とする(不等号は含めない)。ただし、残留物濃度が実質的にゼロであるという科学的証拠 (PHI より早くに試料を採取、cGAP より高い使用量・濃度での農薬の使用等でも濃度が LOQ 未満または代謝試験により残留しないと予測) がある場合には STMR をゼロとしてよい。この場合は、HR もゼロとできる。

LOQ の値が異なる分析法で分析されている場合であって、残留物濃度が全て LOQ 未

満であれば、STMR の推定には、残留がないと予測される場合を除いて、通常最も低い LOQ を採用する。ただし、最も低い LOQ による試験数も考慮する。

厚生労働省の残留性が極めて低い農薬の基準値設定の考え方は、別添 1 4 を参照のこと。

5.8.2.5 データの統合と農産食品群に対する残留基準値の推定

より信頼できる残留基準値の設定のためには、cGAP を反映し、よい計画のもとに実施したある程度以上の例数の作物残留試験が必要である。試験実施には、場所や栽培時期、栽培方法も考慮に入れる。しかし、実際に実施できる試験数は限られている。そこで、統計学的に「残留濃度の分布が異ならない」試験成績のセットを統合して用いることができれば、少ない数の試験成績より信頼できる残留基準値を設定可能である。GAP が類似していれば、農産食品または農産食品群(大分類、中分類等)のデータを統合してもよいかを検討する。

多くの圃場で得た試料中の残留物濃度の分布は、正規分布に従わず、5.8.2.2 の右のような分布(高濃度側に長く裾を引く形態)を見せる。従って、作物残留試験の結果、残留濃度が類似しているかどうかを判断するためにはノンパラメトリック検定を用いる必要がある。しかし、統計学的検定は有用ではあるが、類似性の判断には、代謝、残留物の消失速度等、複雑な要素を検討する必要があるので、統計学的検定だけに頼るべきではない。統計学的検定は支援のツールではある。もし、データセットが 2 つの場合は Mann-Whitney の U 検定を、3 つ以上の場合には Kruskal-Wallis の H 検定を利用する。これらの検定のテンプレートは、オンラインの多くのサイトや FAO Plant Production and Protection Paper 225 の添付電子ファイルから利用可能である。どちらの検定でも、科学的に信頼できる結果を得るためには各データセットが最低 5 つの数値を含んでいなければならない。データセットが 2 つの数値しか含んでいない場合には、これらの検定を利用することはできない。これらの検定の結果で P 値が 5% より大きければ、データセットを統合してもよい。

作物群に同じ GAP が設定されている場合、対応する食品群に残留基準値を設定することは可能であり、JMPR ではすでに実施されている。作物群(または対応する食品群)の主要な作物について適切な作物残留試験成績があれば、その作物群に含まれ、GAP が同じ他の作物に由来する食品にも適用できる残留基準値を設定できる。作物群として登録されている場合は、残留基準値を対応する食品群全体に適用できる。もし、群に含まれるある作物が他の作物より高い残留物濃度を示すことがわかっていれば、その作物の残留濃度を他の作物に外挿することが可能であるが、他の作物中の残留濃度を過大評価する可能性がある。例えば、植物体に散布するような農薬について、重量に対する表面性の比率が高い農産食品の残留物濃度を、より比率の低い農産食品に外挿することは可

能であるが、その逆は可能とは限らない。

残留濃度の群内の農産食品への外挿には、農作物の生産方法や生育状況の知識が必要である。例えば、ぶどうは利用目的(生食用、ワイン用)によって栽培方法が異なることが多い。その際には GAP が共通または類似するのかどうか確認する必要がある。GAP が大きく異なれば、同じ残留基準値を適用することはできない。さらに、群に含まれる農産食品の表面積、形態、生育速度等生育状態、生育期、表面積/重量比には大きな差異があるため、外挿はケースごとに検討する必要がある。そこで、Codex や各国では、群に含まれる農産食品全てについて残留データがなくても、同じ群に含まれ、同じまたは類似の GAP の対象となる農産食品に対して残留基準値を設定できるように、「代表農産食品」(作物残留試験においては代表作物)を決定している。各国の生産や消費によって Codex の決定した代表農産食品と異なる代表農産食品を決定してもよいことに留意する。例えば生産量・消費量が欧米で多くても、わが国では少なく、作物残留試験の対象とはしにくい作物を代表作物として選択する必要はない。作物残留試験の実施が経済的に実施困難であるマイナー作物をカバーすることと科学的に残留濃度が同等のレベルにあるかどうかは両立しないことがあること、および、代表農産食品がいつも最大濃度で残留物を含むとは限らないことに留意する必要がある。結果として、大分類または中分類に残留基準値を設定するが、適宜いくつかの農産食品を除外するという注を付け、データがあればそれら除外された農産食品について別の残留基準値を設定することもあり得る。

厚生労働省における残留基準値設定のための食品群の代表農産食品は、以下の原則を考慮に入れて設定したものである。

代表農産食品は：

- 群の中で、残留が最も高濃度(ただしマイナー作物は除く)
- 生産または消費の面で主要なもの
- 群(大分類、中分類)の中で関連している農産食品と形態、生産方法、病虫害、可食部などが類似

する可能性が高いこと。

もし代表作物における作物残留試験のデータがあり、その作物が属する作物群全体について GAP が設定されているか、その群に属する個別作物の GAP と栽培方法が同じまたは類似している場合、その群に属するが作物残留試験データがない作物にも残留濃度を外挿できる。グループ残留基準値を設定するには、以下の原則を適用する。

- 食品群に適用するグループ残留基準値は、当該農薬が、対応する作物群に対して登録されている場合のみ設定できる。
- 作物残留試験があれば、同じ群に属する個々の農産食品について、cGAP を反映した試験の残留物濃度のデータを選択する。その後、そのデータを活用して、グループ残留基準値を設定できるかどうかは以下の原則による

- 同じ食品群に属する個別食品の残留物濃度の中央値が 5 倍以内である場合は、その食品群にグループ残留基準値を設定する。
 1. 同じ食品群に属する個別食品の残留物濃度が、Mann-Whitney の U 検定または Kruskal-Wallis の H 検定において、統計学的に異なる場合は、個々の食品の残留データを統合し、グループ残留基準値を設定する。
 2. 同じ食品群に属する個別食品の残留物濃度が、Mann-Whitney の U 検定または Kruskal-Wallis の H 検定において、統計学的に異なる場合は、個々の食品の残留データのうち、最も高い残留基準値を導くデータセットを用いて、グループ残留基準値を設定する。ただし、そのデータセットが十分なデータ数を含むことが必要である。
 3. もし、上記 2 で、残留基準値に必要な数のデータがなければ、その農産食品を例外とみなす。
- 同じ食品群に属する 1 つの食品の残留物濃度の中央値が他の食品の中央値と 5 倍以上異なる場合は、その食品は群とは別に検討する。
- 同じ食品群に属する 2 つ以上の食品の残留物濃度の中央値が他の食品の中央値と 5 倍以上異なる場合は、グループ残留基準値を決定するのは適切ではなく、個別の食品ごとに残留基準値を検討する。

上記の原則とは異なる判断をする場合には、その理由を明記する。

グループ残留基準値の設定について状況に応じた判断をする場合には以下の原則に従う。

- (a) 原則として、食品群に関連する作物群全体に、当該農薬が同じまたは類似する GAP のもとに使用できること。しかし、GAP が個々の作物において異なっても残留濃度が同じ場合は、グループ残留基準値を設定できる可能性もある
- (b) 当該農薬が浸透移行性かどうかや、その消失速度
- (c) 作物群と食品群の差異に留意。同じ用語が作物にも食品にも使われることが多いが、農薬は「作物」に使用されるので、農薬のラベルに書かれている使用対象は「作物」である。しかし、残留基準値は「食品」に設定され、残留物の濃度は「食品」について記述される。例えば、だいこんは作物であるが、基準値を設定する対象は、だいこんの根とだいこんの葉である。
- (d) 「果実」や「野菜」などの大きすぎるグループに残留基準値を設定することはしない。違法な農薬使用を規制するためである。登録されている作物群に対応する厚生労働省の食品群には設定できる。

- (e) もし、よく似た作物について同一または類似の GAP が設定されている場合には、ある農産食品について作物残留試験のデータが十分でないとしても、よく似た作物のデータを用いて残留基準値を設定できる。例：ブロッコリとカリフラワー、りんごとなし。
- (f) 短期経口暴露評価のためには、残留基準値設定の基礎となった食品の HR を、群に含まれる他の食品(関連作物に登録があること)にも適用する。しかし、その結果、ARfD を推定暴露量が超えた場合には、グループ残留基準値を設定できない。
- (g) グループ残留基準値を設定する場合、群内で作物残留試験を実施したすべての作物の残留物濃度を使用して STMR を推定する。
- (h) 経口暴露評価の結果、推定暴露量が毒性指標より低い場合には、グループ残留基準値を設定する。この場合、群のうち少なくとも一つの主要な食品に対して適切な作物残留試験データが存在すること。しかし、その後、その群に属する他の食品に対してその残留基準値が不適切(多くの場合低すぎる)と判明した場合には、残留基準値を改定するためのデータの提出を受け付ける。
- (i) データ等により、群に属する 1 つ以上の主要作物が、群のうちで最も高い残留物濃度を示すと言える場合、そのデータを群に属するマイナー作物に外挿できる。
- (j) 夏の間成長が速い作物の残留物濃度は、ゆっくり成長する同じ作物(季節が違う場合等)または類似した作物には外挿してはいけない。
- (k) グループ残留基準値の決定には、一つ以上の作物における当該農薬の代謝や消失速度に関する詳細な知見を考慮に入れる。
- (l) もし他の条件が同一であれば、未熟な状態で収穫した作物(しかし完熟するまで急速に生育)から、表面積/重量比がより低い近縁の作物に外挿できることもある。生育による農薬の希釈を検討に入れると、ミニトマトからトマトには外挿できるが、逆はできない。
- (m) 代謝試験や使用時期により、収穫時に残留物の検出が予想されない場合には、個別食品の残留基準値からグループ残留基準値への外挿はより容易である。例えば、種子処理や生育前や早期の使用などの場合である。

厚生労働省は、わが国以外の国で実施した作物残留試験であっても、わが国の cGAP と同じ条件または±25%ルール、比例性の原則が適用できるような条件で実施されていれば、残留基準値の設定に活用できることを決定している。上記の条件に従う場合は、国内で実施した作物残留試験の場合と同じ方法で評価する。

5.8.2.6 統計学的方法の活用 (OECD Calculator)

近年、食品貿易の推進のため、同一のデータセットであればどこの国で評価しても同一の残留基準値が得られることを目的として、統計学的なツールの使用が推進されている。またその使用の結果、推定の透明性の向上も期待されている。

OECD MRL Calculator¹³ (現在 Version 2, 2020) は、OECD Working Group on Pesticides (2021 年より Working Party on Pesticides と改名)の下部組織である Residue Chemistry Expert Group の枠組みで以下を各国当局に提供するために開発された。

- (a) 当該農薬の残留物濃度の予測される濃度分布の最低限 95 パーセンタイル値を反映した残留基準値を推定するツール。
- (b) 同一のデータを異なる専門家や国が評価したとしても、同一の残留基準値が推定されるメカニズム。

OECD Calculator は、JMPR や多くの先進国で残留基準値の推定に使用されている。厚生労働省もすでに、作物残留試験が 3 例以上ある場合には OECD Calculator を使用して残留基準値を設定することとしている。この OECD Calculator は、高濃度に裾を引く形態の濃度分布を考慮に入れて残留基準値案を算出しているため、また最大値より低い残留基準値を算出することがないため、例数が 2 例より多い場合の残留基準値は、以前わが国で用いていた方法に比べて、より高くなることが多い。

OECD Calculator は濃度分布の性質にかかわらず使用可能であるが、最低限 3 例、可能であれば 8 例以上の有効な作物残留試験例数が必要である。3~7 例の場合、OECD Calculator は、”High uncertainty of MRL estimate due to [small dataset]”(データセットが小さいため、残留基準推定値の不確かさが大きい)というメッセージを表示する。しかし、8 例以上あれば常に分布における 95 パーセンタイル以上の残留基準値が得られることを保証できるわけではない。確率的には、8 例の作物残留試験からなるデータセットを入力した場合、残留基準値が 95 パーセンタイル値を下回る確率は、約 25%に達することが知られている。

OECD Calculator では、全てが LOQ 未満である場合を除いて、データセットごとに以下の 3 つを算出し、そのうちの最大値を残留基準値案として提案する。

- ・最大残留物濃度 (HR) (注: 試料の分析結果の平均値として最も高い数値。分析結果の最大値ではないことに留意)
- ・「算術平均+4×標準偏差」(データセットの算術平均と標準偏差を用いた最も一般的な提案値) (Mean + 4 x SD 法と呼ぶ)
- ・「3×算術平均×補正因子 (CF)¹⁴」(補正因子は、残留基準値推定のために選択され

¹³ User Guide Series on Pesticides No 56, 2011

¹⁴ 補正因子は、「 $1 - 2/3 \times$ データセット中の定量限界 (LOQ) 未満のデータの割合」の計算値である。

たデータセットの濃度分布に合わせ、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ために用いる) (3×Mean×CF 法と呼ぶ)

残留物濃度の全てが LOQ 未満である場合には、最も高い LOQ の値を残留基準値の推定値とする。それが妥当かどうかは、現在使用しているまたは使用できる分析法の性能を考慮して、判断する。感度の高い新たな分析法の開発により、より低い LOQ の方が残留基準として適切である場合もある。

OECD Calculator に入力する数値については、5.8.1.7 に関連事項を記載しているが、以下にまとめて再掲する。

- 1つの試料について複数回測定を行った場合は、測定値の平均値(個別の測定値を入力してはいけない)
- 1つの区画から複数の試料を採取し、それぞれについて複数の測定を行った場合は、試料ごとに測定値の平均値を算出し、それら平均値の平均値
この場合、OECD Calculator の勧告する残留基準値案が、複数の試料のいずれかの分析平均値より低い場合には、残留基準値が、それらより高くなるように調整する。

なお、比例性の原則に基づいて cGAP の条件に換算した残留物濃度も OECD Calculator に入力してよい。たとえ、全てのデータが比例性の原則に基づいて換算されたものであったとしても、得られた残留基準値案は有効である。

6. 加工試験

食品からの摂取量をより現実的に反映する経口暴露評価の実施を目的として、加工・調理による残留物濃度の変化を検討するために加工試験が行われる。ただし、単一の食品または単一の食品と水からなる食品、ジュース、油、アルコール飲料などについての試験は国際的に実施されているが、複数の食品原料から製造される加工食品については使用比率が一定ではない場合に試験の有効性を確認できないため一般的に実施されていない。この例外としてビール(麦とホップを原料とする)がある。

加工・調理して摂取することになる農産食品について、商業的な加工調理方法またはパイロットサイズの加工調理方法により、加工調理前・後の残留物濃度(残留物の定義に含まれている化合物の濃度)を測定し、それらの比から加工係数を求める(以下の数式を参照)。加工後の濃度を、加工前の濃度に換算することはしない。加工係数が 1 より大きい場合は濃縮、1 より小さい場合は希釈または分解が起きていることを示す。

$$\text{加工係数} = \frac{\text{加工後の濃度}}{\text{加工前の濃度}}$$

暴露評価のために加工係数を算出する場合には、暴露評価のための残留物の定義に含まれている化合物の合計濃度を用いて加工係数を計算する。加工食品の残留基準値を設定するためであれば、規制のための残留物の定義に含まれている化合物の濃度を用いて別の加工係数を計算する。

わが国では、米(玄米→精米)と茶(荒茶→浸出液)において加工試験が実施されている。浸出液については、浸出液中の濃度を報告するようにしなければ、加工係数が著しく高く算出されてしまう。

将来、加工試験が提出されれば、またはわが国におけるのと類似した方法で加工される加工食品について JMPR や欧米で加工試験が評価されていれば、加工係数を農産食品の STMR または HR に乗ずることにより、加工食品の STMR-P や HR-P を算出し、経口暴露評価に使用する。なお、HR-P は大量に同時に加工する食品には必要ではない。

参考: Codex/JMPR では、加工係数が 1.3 より大きい場合に、加工食品に残留基準値を設定することとしている。

7. STMR と HR の推定と暴露評価

STMR と HR の推定

cGAP の条件で実施した作物残留試験を評価して、規制のための残留物の定義に従い、残留基準値を推定する。一方、同じ作物残留試験のデータセットにおける可食部中の総残留物濃度（暴露評価のための残留物の定義に含まれる化合物を合算し、通常は親化合物の濃度に換算したもの。1 化合物しか含んでいない場合は、その化合物の濃度）の中央値を STMR とし、最高濃度を HR とする。しかし、食品全体における濃度を用いて経口暴露量を推定しても ADI や ARfD よりはるかに低い場合には、可食部の分析をする必要はない。一方、食品全体における濃度を用いて推定した経口暴露量が ADI や ARfD を超えるか同程度である場合には、可食部中の濃度があれば、より現実的な暴露量の推定ができる。

暴露評価のための残留物の定義に含まれる化合物の毒性によって、異なる暴露評価が必要となる：

- 含まれている代謝物の毒性が、親化合物と同様であるか、やや小さい場合
代謝物の濃度を、分子量の比に応じて親化合物に換算し、合計して得た総残留物濃度を使用。親化合物の ADI と比較。

- 含まれている代謝物の毒性が親化合物と定性的に同じであるが、親化合物より毒性が強く、より小さい ADI や ARfD が設定されている場合
代謝物の濃度を、毒性の強さに応じて（ADI または ARfD の比を用いる）、親化合物濃度に換算し、その後合算した数値を使用。親化合物の ADI と比較。典型的な例はアセフェートとメタミドホス
- 含まれている代謝物の毒性が親化合物と定性的に異なる場合
別々に、暴露評価。それぞれの ADI と比較。残留物の定義を別に作ることも可能。

STMR は中央値であるので、濃度を小さいほうから大きいほうに順に並べた場合、データが奇数あれば中央の数値を選択するが、偶数あれば中央にある 2 つの数値の平均値を中央値とする。その際、有効数字の一桁低い数値が 5 になった場合にはそれを丸めることはしない。つまり、中央にある数値が 0.11 と 0.13 であれば STMR は 0.12 となるが、0.11 と 0.12 であれば 0.115 とする。

また、HR として、収穫日ごとに 1 試料ずつ採取した場合には、その分析結果の平均値のうち最大の数値を選ぶが、各時点で 2 つ以上の試料を採取し、それぞれを分析した場合には、それらの分析結果の平均値のうち、最大のものを選ぶ。残留基準値の推定には複数の試料を採取しても、それぞれの分析結果の平均値をさらに平均した値を使用するのは異なることに注意が必要である。ARfD が「不要」であるとされる場合には、HR の推定は不要である。また、穀類、完熟豆類、油糧種子、乳、大規模な加工食品など、大量に(バルク)混合してから、小分け包装したり、加工したりする食品の場合も HR の推定は不要である。ただし、農薬を貯蔵時に使用する場合には、穀類や油糧種子であっても HR を推定する必要がある(下記の「短期経口暴露評価」の項を参照のこと)。また、ARfD が未設定であっても、食品安全委員会または JMPR、海外諸国などによってその必要性が公表されている場合には、設定時に備えて、HR を推定する。

なお、STMR および HR は暴露評価のための残留物の定義に含まれている化合物の濃度の合計(または毒性の強さで換算した濃度の合計)であるため、残留基準値よりも高い数値になることもあることに留意する。

経口暴露評価

経口暴露評価は、農薬を使用して生産した食品の安全を確認するために必要不可欠の重要な手順である。世界的に、STMR を使用して長期経口暴露評価を、ARfD が設定されている場合には、以下の case 1, 2a, 2b, 3 の数式に従って STMR または HR を使用して短期経口暴露評価を実施する。厚生労働省は、すでに両方について、暴露評価のためのテンプレートを開発し、使用している。そのテンプレートに入れる数値を正しく選択し

たり、計算したりすることが重要である。推定経口暴露量が ADI または ARfD より高い場合には、より現実を反映する推定が可能かどうかを検討する。それが不可能な場合には、GAP の変更やその作物への使用を削除するなどが必要となる。

- 長期経口暴露評価

ある食品について、STMRと平均的食品摂取量とを乗じ、基準値を設定するすべての食品における数値を合計して、ADIと比較する。

加工試験がある場合や、JMPRや各国でわが国と類似の加工食品について加工係数を算出している場合は、当該加工食品の消費量にSTMR-Pを乗じることにより、現実的な暴露量を推定できる。特に加工によって、残留物が除去されたり毒性の低い物質に変化したりする場合には、暴露量が著しく低くなる可能性がある。しかし、その際、加工食品の消費量が必要である。加工食品の消費量がない場合は、原料消費量に換算した消費量でも暴露評価は可能である。その場合、過大評価になる可能性に注意する。

グループ残留基準値を設定する場合は、農薬の使用対象となる作物に由来する農産食品について、残留基準値設定の基礎となるデータとして採用した作物残留試験を活用して推定したSTMRを当該農産食品の総消費量に乗じて、その食品群からの経口暴露量を算出する。それ以外の方法で群に残留基準値を設定する場合については、グループ残留基準値についての記述(5.8.2.5)を参考にする。

代謝物について、その毒性が親化合物の毒性でカバーされておらず、その代謝物を投与して実施した毒性試験成績がないが、Read acrossやQSARなどのin silicoのデータに基づいて、食品安全委員会がTTCアプローチによる暴露評価を勧告する場合には、作物残留試験または代謝試験その他の利用可能なデータを用いて、当該代謝物の長期暴露評価を同じテンプレートで実施し、食品安全委員会の指摘する毒性（遺伝毒性、発がん性、一般毒性のうちCramer Class III）に関する閾値と比較する。方法論については複数の構造が類似した代謝物の取り扱い、急性毒性のある代謝物の場合などについて現在国際的に議論されているので、それらの議論を注視する必要がある。

- 短期経口暴露評価

有意な急性毒性があるとされる場合、短期経口暴露評価を実施する。長期暴露の場合とは異なり、個別の食品ごとに計算し、残留基準値の妥当性を急性毒性の観点から判断するのに有効である。多くの食品からの合計暴露量を計算するのは、確率論的な方法を使用する。また、以下に示すように、食品の重量や摂取量などにより

異なる数式を用いるため、原料農産食品の重量に換算して計算するのは不適切である。

通常、総残留物濃度のうち最高濃度(試料あたりの平均値のうちの最高濃度であって、個別の分析値の最高値ではないことに注意)を HR とするが、作物残留試験が 2 例しかない場合、残留物濃度の最大値を推定することは不可能である。そこで、厚生労働省では、短期経口暴露評価を開始した時から、数式が HR を含む場合、有効な作物残留試験が 4 例以上あるときには HR、それ未満の場合には HR の代わりに残留基準値を使用して、短期暴露量を推定している。

短期暴露量の推定には、食品の 1 個ごとの重量 (U、kg で記述) (穀類、完熟豆類、乳など大量に混合されてから、小分けするような食品は除く)、それらの食品の 97.5 パーセントイル一日消費量 (摂食者のみから計算) (LP、一日一人あたりの kg) および対応する摂食者の体重(bw、一人あたり kg)が必要である。算出法には大きく分けて以下の 3 種類 (細分すると 4 種類) がある。推定した短期暴露量は ARfD と比較する。

ケース 1

コンポジット試料と同じような個数の食品(<25 グラム/個)を食するので、作物残留試験における試料中の残留物濃度が、実際に摂食する状態を反映している。

1 個あたりの重量が 25 グラム未満の農産食品および重量に関わりなく畜産食品(乳を除く)にはケース 1 を適用する。また、穀類、完熟豆類、油糧種子であっても、貯蔵中に農薬を使用した場合にはケース 1 を適用する。ケース 1 においては、以下の数式を活用する。

$$\frac{LP \times (HR \text{ または } HR - P)}{bw}$$

ケース 2

一度に食べる個数が少なく、一個 (>25 グラム/個) あたりの残留物濃度が、コンポジット試料の濃度より高い可能性がある場合。以下でロットの平均濃度から 97.5 パーセントイル濃度を推定するために v (変動係数) を使用する。この変動係数は、同じロットの平均濃度で 97.5 パーセントイル濃度を除したもの。現在は、各種のデータの解析により数値として 3 を使用。

加工食品であっても、房ごとに乾燥された干しブドウ、1 個丸ごと缶に詰めたトマトなどは、個別の農産食品中の残留物濃度を加工食品が反映しているため、HR-P を推定してケース 2 を適用して短期暴露量を推定する。

ケース 2a

一個の重量 (U) が摂食者の一日消費量の 97.5 パーセンタイル値 (LP) より小さい場合。つまり、一個を超えて摂取する場合。1 個目は、一個ごとに含まれる濃度のうちあり得る最高値を含んでおり、2 個目以降は、1 個目と同じロットから採取され、コンポジットとして分析された平均濃度(この場合ロットの最高値として HR を使用) を含んでいると仮定する。ケース 2a においては以下の数式を活用する。

$$\frac{LP \times (HR \text{ または } HR - P) \times v + (LP - U) \times (HR \text{ または } HR - P)}{bw}$$

ケース 2b

一個の重量 (U) が摂食者の一日消費量の 97.5 パーセンタイル値 (LP) より大きい場合。つまり、一個またはその一部を摂取する場合。ケース 2b においては以下の数式を活用する。

$$\frac{LP \times (HR \text{ または } HR - P) \times v}{bw}$$

ケース 3

大量に混合したり、ブレンドしたりする農産食品や大量に一度に加工する加工食品の場合。加工係数と関連加工食品の消費量のデータがあれば、STMR-P を使用して計算する。乳、収穫前に農薬を使用した穀類、完熟豆類、油糧種子などに適用する。ケース 3 においては以下の数式を活用する。これらの食品については HR を推定する必要はない。

$$\frac{LP \times (STMR \text{ または } STMR - P)}{bw}$$

8. その他

必要に応じて、土壌分解物等の情報や加工試験、家畜飼養試験の結果を得る必要がある。

農薬の使用基準が変更されたり、新たなデータが得られたり、毒性評価の結果、暴露評価のための残留物の定義を変更したりした場合には、残留基準値を見直したり、暴露量を再推定したりする。暴露評価の結果によって、残留基準値を確認したり、改正したり、使用基準の変更を依頼したりする。

別添資料

- (別添 1) 残留基準値設定のための食品分類および代表作物
- (別添 2) 有効成分の物理的・化学的性質
- (別添 3) 代謝試験実施のための標識化合物の条件
- (別添 4) 植物（作物）代謝試験（YY 注：翻訳中）
- (別添 5) 動物（家畜）代謝試験（YY 注：抄訳の予定）
- (別添 6) 後作作物試験の実施
- (別添 7) 分析法とその妥当性確認
- (別添 8) 作物残留試験
- (別添 9) 「生産量が特に多い農作物」、「生産量が多い農作物」、「生産量が少ない農作物」のリスト（平成 31 年 3 月 29 日 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）
- (別添 10) 試料採取方法
- (別添 11) 比例性の原則
- (別添 12) 魚介類への農薬の残留基準値案の作成
- (別添 13) 過去に農薬として使用され、現在は汚染物質として検出される化学物質の基準設定の方法について
- (別添 14) 残留性が極めて低い農薬の基準値設定の考え方について

令和 2 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
研究分担報告書

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

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

研究要旨

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会合（以下、JMPR とする）においては、FAO パネルが MRL 設定に関する評価を、WHO パネルが農薬残留物の毒性評価をそれぞれ行う。両パネルによる評価結果の一部は、個別の農薬の評価結果とは別に **General considerations** として JMPR 報告書に収載される。前年度までの本研究課題では、2015 年以降に発行された JMPR 報告書から、FAO パネルの評価で利用される FAO マニュアルの改訂に関連する可能性がある新規課題を抽出し、研究対象としてそれらが特定された背景と議論の動向を調査してきた。しかし COVID-19 パンデミックの影響により 2020 年の JMPR の活動が制限され新たな報告書が公表されなかったため、本年度研究では、研究対象を 2015 年以降の JMPR 報告書の **General considerations** において WHO パネルの評価を通じて提示された新規課題に拡大し、毒性評価の観点からの MRL 設定への理解を深めるための基礎資料とすることにした。特に JMPR と FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）が行う食品中の化学物質のリスク評価のための一般原則及び方法をまとめたモノグラフである **Environmental health criteria 240** の改訂作業に関連した課題に着目した。

研究協力者

畝山智香子

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

A. 研究目的

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会合（以下、JMPR とする）においては、FAO パネルが MRL 設定に関する評価を、WHO パネルが農薬残留物の毒性評価をそれぞれ行う。両パネルによる評価結果の一部は、個別の農薬の評価結果とは別に **General considerations** として JMPR 報告書に収載される。FAO パネルによる評価を通じて **General considerations** として提示された新規課題とその検討結果は、MRL 設定に関連する新たな方法論あるいは考え方の構築につながり、将来的には、本研究班が開発した MRL 設定ガイドが参照している FAO マニュアルに収載される。そのため昨年度までは、MRL 設定ガイドの更新に資する基礎資料を作成するために、2015 年以降に発行された JMPR 報告書から FAO マニュアルの改訂に関連する可能性がある新規課題を抽出し、研究対象としてそれらが特定された背景と議論の動向を調査した。しかし COVID-19 パンデミックの影響により 2020 年の JMPR の活動が制限され新たな報告書が公表されなかったため、本年度研究においては、研究対象とすべき新規課題を抽出することができなかった。そのため、研究対象を 2015 年以降の JMPR 報告書に含まれる WHO パネルの評価を通じて提示された新規課題に拡大し、毒性評価の観点からの MRL 設定への理解を深めるための基礎資料とすることにした。

近年の **General considerations** に取り上

げられた課題を見ると、WHO パネルによる評価に大きく関係する、食品中の化学物質のリスク評価のための原則及び方法をまとめた **Environmental health criteria**（以下、EHC とする）240 の改訂作業に関連した議題が大部分を占めている。EHC 240 は、JMPR と FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（以下、JECFA とする）が行う化学物質（農薬、食品添加物、食品汚染物質、動物用医薬品）のリスク評価の一般原則と方法に関するモノグラフとして 2009 年に公表された。これまでに改訂作業が進められ、完了した章節については 2020 年に **Second edition** として公表された。また EHC 240 には、JECFA と JMPR が活用するモノグラフとしての役割だけでなく、各国のリスク評価機関による食品中化学物質についての評価を国際的に調和させるためのガイドとしての役割もある。そのようなことから、本研究では **General considerations** の議題のうち EHC 240 の改訂に関連する議題に着目して調査を行った。

B. 研究方法

2015 年から 2019 年に発行された JMPR 報告書において、**General considerations** として報告された WHO パネルによる評価に関連した検討課題を抽出した。次に、抽出された課題から EHC 240 の改訂に関係するものを選択し、それらの課題が特定された背景や議論の経緯などの周辺情

報も含めて調査し、要点をまとめた。その際、既に課題の議論が終了して改訂版が公表された章節については、改訂前と改訂後の項目を比較するとともに、JMPRに関係があり、改訂で更新された内容を中心に要点をまとめた。一方、まだ検討中の課題については、議論の進捗状況をまとめた。

参考資料は次のウェブサイトから入手した。

< JMPR >

- JMPR Reports and evaluations

<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/>

< EHC 240 >

- Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food
Environmental health criteria 240

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408>

- ▶ Chapter 1 : Introduction
- ▶ Chapter 2 : Risk Assessment and its Role in Risk Analysis
- ▶ Chapter 3 : Chemical Characterization, Analytical Methods and the Development of Specifications
- ▶ Chapter 4 : Hazard Identification and Characterization; Toxicological and

Human Studies

- ▶ Chapter 5 : Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values
- ▶ Chapter 6 : Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food
- ▶ Chapter 7 : Risk Characterization
- ▶ Chapter 8 : Maximum Residue Limits for Pesticides and Veterinary Drugs
- ▶ Chapter 9 : Principles Related to Specific Groups of Substances

C. D. 結果及び考察

1. 改訂作業が完了した章節

1-1. Section 4.5 Genotoxicity (遺伝毒性)

遺伝毒性分野では試験法の開発及び確立が急速に進み、現在では化学物質について多くの多様な遺伝毒性データが入手できるようになった。そのため、JMPR や JECFA が行う遺伝毒性評価において、当初の EHC 240 「Section 4.5 Genotoxicity」に記されたガイダンスでは遺伝毒性を検討するのに重要なポイントがカバーされていないことが明らかとなり、改訂の必要性が指摘された (JMPR May 2016, 2018, JECFA 2017, 2019)。特に、2016年5月に行われた JMPR 臨時会合でのグリホサートとマラチオンに関する遺伝毒性評価が契機となった。そのため WHO が JMPR/JECFA と追加の専門家からなる作業部会を設置し、改訂作業が行われた。

完成した改訂版 (Second edition) では、記載される試験法の種類が増えただけでなく、以前は記載のなかった試験結果の解釈

のためのガイダンスや、データが不足している場合についての *in silico* や毒性学的懸念の閾値 (TTC)、リードアクロスなどの新しい評価アプローチについての説明、最新情報などが追加され、ページ数も改訂前の 11 ページから 113 ページへと大幅に増加されて全く新しいガイダンスへと生まれ変わった。EHC 240 の新旧 Section 4.5 の項目の比較を表 1 に示した。

今回の改訂で遺伝毒性評価についての詳細な国際的指針が示されたことにより、JMPR や JECFA のみならず、日本を含む各国の評価機関による化学物質の遺伝毒性評価についても、改訂版を参照することで、より透明性高く一貫性のある詳細なものになるだろう。

<改訂版の主な項目>

- ▶ 序論：リスクアナリシスの背景と課題、食品中に確認される様々な物質の変異原性の可能性を評価する際に考慮すべき事項を示す決定木など。
- ▶ さまざまな種類の遺伝毒性についての利用可能な試験の説明。
- ▶ 試験結果の解釈に関するガイダンス：最も関連があり信頼できる試験の特定方法、結果の重み付けと統合、遺伝毒性データベースの妥当性（毒性の判断にデータが十分であるかの判断）、発がん性と遺伝毒性の統合（総合的な判断）など。
- ▶ 特別な検討事項：*in silico* アプローチ、毒性学的懸念の閾値 (TTC)、グループ化及びリードアクロスアプローチなど。
- ▶ 特定の状況に関する検討事項：混合物、香料、微量成分、酵素製剤中の二次代謝産物についての評価など。

- ▶ 最近の開発と今後の方向性：新しい *in vitro* 及び *in vivo* 試験、有害性発現経路 (AOP)、定量的評価など。

1-2. Chapter 5: Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values

(用量反応評価及び健康影響に基づくガイダンス値の導出)

この章は、食品中化学物質のリスク評価における「健康影響に基づくガイダンス値 (HBGV)」の導出に関するガイダンスである。改訂版 (Second edition) では次に記す内容が大幅に更新されており、そのうち最大の特徴は、食品中化学物質のリスク評価においてベンチマーク用量 (BMD : benchmark dose) と暴露マージン (MOE : margin of exposure) の利用がスタンダードになったという点であろう。EHC 240 の新旧 Chapter 5 の項目の比較を表 1 に示した。

BMD アプローチの導入

これまでのリスク評価では、HBGV を導出する際に参照する用量、つまり出発点 (POD : Point of Departure) には動物試験等で観察された用量反応曲線から求められた無毒性量 (NOAEL) や最小毒性量 (LOAEL) が利用されてきた。しかし最近では NOAEL に代わる POD として BMD が頻繁に利用されるようになった。

BMD は、動物試験や疫学調査の用量反応データを数理モデルに適用して観察可能な有意な反応 (ベンチマーク反応 BMR : benchmark response) を生じると推定された用量のことである。これを HBGV 設定のための POD として用いる場合には、BMD か

ら統計的に求められた 95%信頼下限値 (BMDL) が使用される。BMD は、NOAEL のように 1 つの用量反応曲線に基づくのではなく、利用可能な複数の動物試験や疫学調査の用量反応データをもとにして包括的に POD を求めることができ、さらに用量反応データが少ない場合でも数理モデルを使うことで補正して POD となる用量を求めることができるという利点から、近年は JECFA や JMPR のほか、各国のリスク評価機関でも POD として NOAEL よりも BMD の方が好まれている。しかし、BMD が頻繁に採用されるようになったのは比較的最近であるため、BMD を求める方法の選択肢が乱立して統一性がなくなっていることが指摘されていた。そのため、WHO が作業部会を設置して EHC 240 の Chapter 5 が改訂された。

以前の EHC 240 でも BMD について述べられていたが、NOAEL アプローチの代替法として簡単に記載されるのみであった。それに対して今回の改訂版 (Second edition) では、POD を求める方法には NOAEL と BMD の 2 つのアプローチがあると明記されて、BMD の利用に関する詳しいガイダンスが追加された。このガイダンスには、BMD モデリングのための BMR の選択、BMD モデリングのソフトウェアとして PROAST/EFSA と USEPA BMDS をデフォルトにすること、モデルのフィッティングや不確実性、平均化の考え方、結果報告に含めるべき事項、疫学データを用いたモデリングの原則などが記載されている。

暴露マージン (MOE) アプローチの導入

MOE は、POD (NOAEL や BMD) とヒ

トでの暴露量との幅を数値化したもので、それらの比で求められる。化学物質への実際の暴露量によるリスクレベルを定量的に見ることができ、化学物質間のリスクレベルの比較 (優先順位付け) や、それが懸念される程度であるのかどうかの判断ができるという利点がある。特に閾値を設定できない遺伝毒性発がん物質についてもリスクレベルを数値化できるという点で有用性が高く、JECFA (2006) が食品中の遺伝毒性発がん物質 (アクリルアミド等) に関するリスク評価で初めて MOE アプローチを利用して以降、食品中化学物質に関するリスク評価への MOE アプローチの導入が急速に進んだ。

以前の EHC 240 では MOE アプローチについて JECFA (2006) の評価例を説明する程度の簡単な記載であったが、改訂版では MOE アプローチについて独立したセクションを作成し、MOE は一般的に、1) 閾値を設定できない DNA 反応性の遺伝毒性発がん物質の評価、2) HBGV を導出するのに十分なデータが得られない評価 (例: JECFA の食品香料の評価)、3) 乳児用調製乳に使用される添加物の評価、に用いられているとして、1) から 3) の各評価での利用について記載されている。

許容一日摂取量 (ADI) の設定

以前の EHC 240 では、食品添加物、農薬、動物用医薬品について化学物質ごとに ADI の設定に関するガイダンスが記されていた。一方、改訂版では、「ADI 設定の概要」「代謝物の考え方」「毒性学的及び薬理的 ADI」「微生物学的 ADI」「数値的 ADI が必要ない場合」「暫定 ADI 及び暫定 MRL」「短

期試験を ADI の根拠にする場合」「アレルゲン性の考慮」というように、化学物質の種類に関係なく ADI 設定の原則と方法に関するガイダンスが記載されている。

改訂版で JMPR による評価に関係して新たに追加されたのが、これまで JECFA による食品中の残留動物用医薬品についてのみ検討されていた微生物学的 ADI を、JMPR による残留農薬の評価でも検討する場合があるという記載である。これは JMPR (2017) において、残留農薬の中には抗菌活性を有するものがあり (例: 防かび剤)、ヒトが摂取することにより腸内細菌叢が暴露され影響を受ける可能性があることが指摘されたことが発端となっている。JECFA では、食品中の残留動物用医薬品について微生物学的 ADI の設定の要否を決定するための急性影響及び慢性影響の評価を常に行っており、そのための決定木を構築している。それを参考にして JMPR では、残留農薬による腸内細菌叢への潜在的な影響の有無や微生物学的 ADI の設定の必要性を判断するために JECFA と同じ原則 (決定木アプローチ) を適用することになった。

JECFA が構築した決定木アプローチでは、まずは、微生物学的な活性をもつ残留物がヒト結腸内に入るのか否かを探る。その答えが「いいえ (注: ヒト結腸内には入らない)」であれば、微生物学的 ADI は必要なく、毒性学的又は薬理学的 ADI が使用される。しかし、微生物学的な活性をもつ残留物が結腸内に入るなら、公衆衛生学的な懸念上の 2 つのエンドポイント、定着障壁の崩壊 (disruption of the colonization barrier) と耐性菌のポピュレーション増加 (increase of the population(s) of resistant bacteria) をも

とに微生物学的 ADI について評価することになる。

EHC240 改訂版の発表を受けて、今後の JMPR による残留農薬の評価では、農薬の残留物の特性に応じて微生物学的 ADI も検討されることになるだろう。

<微生物学的 ADI の必要性を決定するための決定木>

- ✓ Step 1: 薬剤及び (又は) その代謝物の残留物には、ヒト腸内細菌叢の代表的な細菌に対して微生物学的活性があるか (各種腸内細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)データ)
- ✓ Step 2: 残留物がヒトの腸に入るか (ADME、生物利用能、その他関連するデータ)
- ✓ Step 3: ヒト結腸に入る残留物に微生物学的活性が残っているか (糞便と一緒に培養した場合の *in vitro* 不活化試験データ、あるいは、動物の糞便や結腸内容物での薬剤の微生物学的活性を評価するための *in vivo* 試験データ)

もし Step 1、2 又は 3 の質問への回答が「いいえ」であれば、その ADI は微生物学的エンドポイントに基づかないため、続くステップに対応する必要はない。

- ✓ Step 4: 懸念のエンドポイントのいずれか一つ又は両方 (定着障壁の崩壊、耐性菌のポピュレーション増加) を試験する必要性を排除する科学的正当性があるのかどうかを検討する。定着障壁の崩壊及びその薬剤の耐性の出現に関する入手可能な情報を考慮すること。もし入手可能な情報に基づき決定できない場合は、両方のエンドポイントについて調べる必要がある。

✓ Step 5 :

- 1) Step 4 で設定した懸念のエンドポイントに対する NOAECs/NOAELs を決定する
- 2) 微生物学的 ADI の決定には最も適した NOAECs/NOAELs を使用する

1-3. Chapter 6: Dietary Exposure

Assessment of Chemicals in Food

(食品中の化学物質の食事暴露評価)

EHC 240 が 2009 年に発表されて以降、食事暴露評価に必要となる食品中の化学物質の濃度データと食品摂取量データの取得や蓄積の方法、また暴露評価のアプローチが技術的に著しく進歩した。そのため改訂版 (Second edition) では、食事暴露評価で 사용되는用語の定義や、利用可能なデータベース及びモデルとそれらを選択するときの考え方、取得したデータと評価結果の報告の仕方 (文書化: 特に、評価に使用したデータ及びモデルの説明とその限界や不確実性を評価報告書に適切に記すことの重要性が指摘されている) などの説明が追加されて、以前よりも食事暴露評価の原則と方法をより詳細に、かつ簡潔に理解できる構成になっており、今後の調和のとれた評価の実施につながるものになっている。

改訂版で追加された内容のうち JMPR による食事暴露評価に直結するポイントを以下に記す。EHC 240 の新旧 Chapter 6 の項目の比較は表 1 に示した。

用語の定義

食事暴露評価についてリスク評価者とリスク管理者が使用する用語の統一につながる。定義が記された用語は下記の通り。そ

の中での特記事項が「consumer」の使い方であり、「general population」と「consumers」が混同されることがあるが、それらの用語にはそれぞれ特定の意味がある、との注意書きがされている。

- ▶ Dietary exposure assessment
- ▶ Dietary model
- ▶ Food definitions
- ▶ Data on concentrations of chemical in food
- ▶ Data on food consumption
- ▶ Model choices
- ▶ Limitations and uncertainties
- ▶ General population : 調査でサンプルされた全ての回答者、すなわち対象となる化学物質を含む食品の摂取者 (consumers) 及び非摂取者 (non-consumers) のこと。
- ▶ Consumers : 対象の化学物質を含んでいる、あるいは含むとされる食品を摂取しているサブ集団のことであり、従って化学物質に暴露されている可能性がある。「consumers only」や「eaters only」と呼ぶこともある。
- ▶ High consumers : 対象の化学物質を含む食品を多量に摂取しており、食事暴露量が暴露分布で上位に位置するとされるサブ集団のこと。この集団の多量摂取は、食品を多量に摂取している、対象の化学物質を高濃度に含む食品を摂取している、あるいは全てが対象の化学物質を含む多種多様な食品を平均量で摂取していることによる。評価では、文書中に設定した high consumer の定義を記し、食品摂取量又は食事暴露量データのパーセンタイル値 (90th、95th、97.5th、

99th) を示す必要がある。

- ▶ **Regular consumers** : 同じブランドや供給源に由来する同種の食品を定期的に摂取しているサブ集団のこと。もしその食品が対象の化学物質を常に高濃度を含むのであれば、その人は多量食事暴露量となる可能性がある。同じブランドの加工食品を定期的に摂取する **regular consumers** は「brand-loyal」consumers と呼ばれることもある。評価の目的やデータの利用可能性に応じて、**consumers only** における、食品摂取量あるいは暴露量の 50 パーセントイル値（中央値）や平均値で表す場合もある。

新たな食品摂取量データベース

国際的な食品摂取量データベースが新たに構築されたことを受けて、改訂版では、JMPR や JECFA による暴露評価で利用されるデータに関する記述も更新された。JMPR による暴露評価に利用できる食品摂取量データベースとして“新たに追加された”ものは次の通り。

① FAO/WHO Chronic Individual Food Consumption database – summary statistics (CIFOCOSs)

CIFOCOSs は、WHO が主催するデータベースで、2020 年 2 月までに 34 カ国の調査（2 日間以上のデータが取得できた調査のみ）で得られた個別食品摂取量をもとにした要約統計量が入力されており、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られる。CIFOCOSs は、コーデックスが慢性食事暴露評価のために使用する食品分類システムに対応させたフ

ォーマットで各国から摂取量データを集めて 2012 年に構築された。このデータベースでは、成人、子供、乳児、幼児、そして一般集団（**general population**）に関する要約統計量を入手できる。

これに関連して食品分類コードに関する改善作業が行われている。各国の食事調査では、その国特有の食品分類システムが使用されていることから、JECFA や JMPR、EFSA などが実施する、複数国のデータをもとにしたリスク評価を実施するためには統一された食品分類システム（コード化）が必要となる。そのため FAO と WHO、EFSA が協力して、EFSA が開発した FoodEx2 をもとにした食品分類コードの統一化に向けた取り組みが進んでおり、2018 年の CIFOCOSs 更新時には、コーデックスの食品分類システムと EFSA の FoodEx2 分類がマッピングされている。将来的には、各国の食事調査で使用される食品分類コードも調和していくことが求められるであろう。

* FAO/WHO Food Safety Collaborative Platform

<http://apps.who.int/foscollab>

② FAO/WHO Global Individual Food consumption data Tool (GIFT)

GIFT は、FAO が提供する無料のオンラインプラットフォームであり、FAO/WHO メンバーが調査・提出した各国の食品摂取量データが集積され、それぞれの定量的データを入手できる。このデータベースの要約統計量は FAO/WHO CIFOCOSs データベースに組み込まれている。

<http://www.fao.org/gift-individual-food-consumption/en/>

暴露評価アプローチ

① 急性暴露評価

JMPR による残留農薬への急性又は短期暴露評価については、以前の EHC 240 の記載と同様に IESTI (International Estimate of Short-Term Intake) の利用について説明されている。IESTI は 1997 年の FAO/WHO 専門家会合 (WHO/FSF/FOS/97.5) で報告され、1999 年の JMPR 会合において初めて急性食事暴露評価に使用された。

* Tracking contaminants in food

https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/gems-food/en/

② 慢性暴露評価

JMPR による残留農薬の慢性暴露評価には、これまでと同様に STMR (Supervised trials median residue) の残留濃度と WHO の GEMS/Food クラスタダイエットをもとに算出される IEDI (International Estimate of Daily Intake) を用いるとしている。GEMS/Food クラスタダイエットは、20 食品の摂取パターンの類似性をもとに世界の国をクラスターに分類して (現在は 17 クラスタ)、クラスターごとの、FAO food balance sheets をもとにした 1 人当たりの各食品の平均的な一日摂取量のデータを入手できる。

一方、JECFA による残留動物用医薬品の暴露評価に関連して、以前の EHC 240 では、モデルダイエット (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 300g、

肝臓 100g、腎臓 50g、脂肪 50g (ここまでの家畜部位を合わせて 500g)、魚肉 300g、乳 1500g、卵 100g、蜂蜜 20g) を提示して、その食品摂取量と残留濃度の中央値から EDI (Estimated Daily Intake) を求めるアプローチが採用されていた。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 (Global Estimated Chronic Dietary Exposure) モデルを用いたアプローチが JECFA により提案された。これは、ある一つの食品カテゴリーを多量に (97.5th パーセントイル) 摂取することを想定した high-consumer モデルである。

GECDE は、習慣的な多量摂取者を考慮して、ある一つの食品への多量暴露量 (consumer-only の 97.5th パーセントイル摂取量×残留濃度の中央値) と、それ以外の食品への平均暴露量 (total population の平均摂取量×残留濃度の中央値) の加算を、体重 (kg) で除すことで得られる (下記計算式)。GECDE に用いられるのは各国の食品摂取量データであり、2 日間以上の個人の食事記録に基づいている。

$$\text{GECDE} = \frac{\text{high dietary exposure for one food (97.5th percentile food consumption by consumers} \times \text{median residue level)} + \text{mean dietary exposure for all other foods (average food consumption by the general population} \times \text{median residue levels)}}{\text{body weight (kg)}}$$

このように GECDE は JECFA による残留動物用医薬品の評価に用いられてきたアプローチだが、残留農薬について、その中でも特に動物用医薬品としても両用される農薬の残留物の評価にも利用できるとして、JMPR による慢性暴露評価において既存の IEDI に加えて GECDE も利用することを

2019年に合意している。

また、JMPRとJECFAがGECDEのアプローチを利用するにあたり、食品摂取量データとしてCIFOCOSssが利用できるとして、そのデータの継続的な更新の必要性が指摘されている。

③ 生涯よりも短期の暴露による影響

これまでの暴露評価では、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」によるヒトの健康への影響を対象にしてきたが、EHC 240改訂版では新たに「生涯よりも短期の（shorter-than-lifetime）」慢性食事暴露について記述された。

生涯よりも短期の慢性食事暴露評価については、農薬と動物用医薬品に両用される化合物への慢性食事暴露評価に用いる統一されたアプローチを検討したJMPR/JECFA合同作業部会（2017年10月）で議論された。合同作業部会では、懸念される毒性学的エンドポイントに応じて適切な暴露モデルが決定されるということ、さらに、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との結論がだされた。ただし、生涯よりも短期の慢性食事暴露評価の原則と方法については現在も議論中であることから、評価方法についての実践的な内容はEHC 240改訂版に記されていない。

2. 検討作業中

2-1. 複数の化学物質への複合暴露の評価について

食品に含まれる化学物質に関するリスク評価において、複数の化学物質への複合暴露を検討しようとする規制機関が増えているが、その暴露評価をどのように行うべきかについては様々な検討がなされてきた。その代表的なプロジェクトが欧州の「EuroMix」（2015～2019年）である。EuroMixは、調整役を務めたオランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）をはじめ欧州諸国の公的機関や大学の22機関が参加して、食品中の化学物質について、「複合的な暴露の累積評価の対象となる化学物質のグループ化」、「それら化学物質に優先順位を付けるための基準の策定」、「*in vitro* バイオアッセイ及び*in silico* モデルで得られた結果をヒトに外挿する方法の検討」、「化学物質混合物の現実的評価を実行するための統一されたツールとモデルの開発」を目標にしたプロジェクトである。プロジェクトでは、成果として、関係者が誰でも使えて複合暴露について統一された評価を行えるようにするウェブベースのツールボックス（モデル、データプラットフォームなど）やハンドブックを開発した。ただし、それらは欧州諸国やその他の先進国での利用を想定したもので、必ずしも途上国には対応していないものであった。そのため、RIVMの合意のもと、WHOが先導してEU及びEU外の専門家を含めたFAO/WHO専門家会合（2019年4月16～18日）を開催し、国際的なリスク評価機関であるJECFAやJMPRが利用できる、EuroMixプロジェクトの成果をもとにした複数の化学物質への

複合暴露のリスク評価に関するガイダンスを策定した。そのガイダンスに書かれた評価アプローチの主な内容は下記の通りであり、複合暴露の可能性や対象となる化学物質グループを検討する際に考慮すべき事項がまとめられた。ただし、対象として DNA 反応性の変異原作用のない物質に限定している。

今後の予定として、このアプローチの適用を JECFA と JMPR が 2~3 年ほど試行して見直しを行った後に、最終的な合意が得られたら EHC240 の改訂版に含められる。改訂版が完成すれば、これまで規制機関ごとに検討されてきた複数の化学物質への複合暴露の評価の方針が国際的に統一されるだろう。

＜複数の化学物質への複合暴露のリスク評価に関するガイダンス＞

- 個々の物質の推定食事暴露量が、関連する HBGV を超える場合、あるいは暴露マージン (MoE) が低く懸念がある場合には、その物質には標準的なリスク評価を実施し、リスク管理者 (CCFA、CCCF、CCPR、CCRVDF) は、適切な検討が行えるよう、そのリスク評価の結果を参照すべきである。
- その物質が、以前に複合暴露のリスク評価で検討された確立された化学物質グループに属している場合、そのグループの一部として評価すべきである。そのような化学物質グループは、構造 (例えば、有機リン酸塩)、毒性学的影響、作用機序 (MOA) に基づいている可能性がある。
- その物質が、確立された評価グループに含まれていない場合、複数の化学物質への

の複合暴露のリスク評価に含める必要性があるのかを判断すべきである。

- 物質が確立された評価グループに含まれていない場合の実用的なカットオフとして、化学物質への推定食事暴露量が全ての集団に対して HBGV の 10% 以下である場合には、その物質について複合暴露の評価をさらに考慮する必要はない。
- 化学物質への推定食事暴露量が少なくとも 1 つの集団において関連する HBGV の 10% を超える場合、複数の化学物質への複合暴露のリスク評価に含める必要性を検討すべきである。
- リスク評価グループの化学物質については、必要に応じて相対効力係数 (relative potency factors: RPF) の導出を含め、ハザード同定とハザードキャラクターゼーションの標準的な手順に従うべきである。
- 食事暴露評価には、確率論的アプローチが推奨される。理想的には、各国の個々の食品摂取データと濃度データを使用する。急性及び慢性暴露には異なるアプローチが必要となるだろう。
- 一般集団 (consumer 及び non-consumer) での平均慢性食事暴露量については、各国の濃度と食品摂取量の平均値/中央値、又は WHO クラスタダイエットの食品摂取量の平均を想定して計算すべきである。
- 複合暴露が懸念される可能性のある化学物質については、反対の根拠がない限り、用量の相加性を想定すべきである。複合リスクは、(調整された) ハザードインデックスや相対効力係数などの標

準的なアプローチを使用して評価すべきである。

- 総合リスクに最も寄与する化学物質、推定される総食事暴露量に最も寄与する化学物質、及び/又は、各化学物質の暴露に寄与する食品を含む、主要なリスク要因を特定すべきである。
- 残留農薬については、JMPR の専門家は根拠の重み付けによって、その物質と他の農薬との複合影響について毒性学的根拠があるのかを判断しなければならない。その際、必要に応じて、国又は地域レベルでの以前の評価を参照しながら、構造的類似性、MOA /有害性発現経路 (AOP) の毒性プロファイル、共有の有害影響に基づき判断すべきである。化学物質間の相乗的相互作用の可能性は、ケースバイケースで検討すべきである。
- その物質が一つの化学物質グループに属していると結論付けられた場合には、(共存又は内部暴露による) 同時暴露の可能性を評価する必要がある。同時暴露に関する情報源として残留農薬について役立つものとして、適正農業規範、使用プロファイル、平均食事暴露量に関する既存データ、トキシコキネティクス (内部暴露について)、バイオモニタリングデータが含まれる。
- 複合暴露のリスク評価において化学物質のグループ化を検討する場合には、総合的な食事暴露量に寄与する可能性を踏まえ、二種類/複数使用の化合物 (例: 動物用医薬品と農薬としての使用) や、汚染物質 (POP) として存在する廃止された難分解性農薬についても考慮する必要があるだろう。

* EuroMix

<https://www.euromixproject.eu/>

* FAO/WHO Expert Consultation on Dietary risk assessment of chemical mixtures

(Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals)

WHO, Geneva, 16-18 April 2019

Summary Report

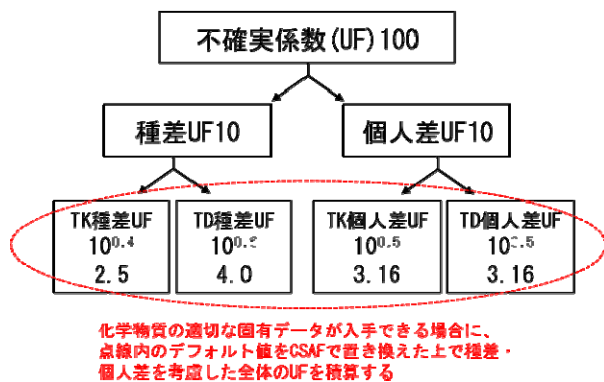
https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/Euromix_Report.pdf

2-2. 物質固有調整係数

(CSAF : Chemical-Specific Adjustment Factors)

物質固有調整係数 (CSAF) は、2005 年に WHO/IPCS が初めて導入した。

HBGV (ADI, TDI 等) の導出において実験動物のデータをヒトに外挿するのに適用される不確実係数 (安全係数) として、これまで一般的には種差 10、個人差 10 を積算したデフォルト値 100 が使われてきた。それに対し CSAF アプローチは、不確実係数の算出に、トキシコキネティクス (TK) 又はトキシコダイナミクス (TD) に関する種差や個人差についての定量的データを組み込めるようにするものである。もし、個々の、あるいは集団についての、TK 又は TD の種差や個人差に関連するデータを利用可能で CSAF を求めることが出来るのであれば、デフォルト値を再分割して CSAF で置き換えた上で全体の不確実係数を積算することが可能となる (下記図)。



JMPR (2016) では、IPCS (2005) によるガイダンス発表以降の実施経験や科学的な進展をレビューした 2015-2016 年 WHO Chemical Risk Assessment Network プロジェクトの結果が公表されたことを受けて、残留農薬のリスク評価への CSAF の導入について議論し、使用される用語の明確化、報告フォーマットのテンプレート、ガイダンスの改訂などが予め必要であることが確認された。それらの課題に対処する作業が行われ、完了した後は、EHC 240 の関連するセクションが更新されることになるであろう。

2-3. ヒストリカルコントロールデータ (Historical control data) の使用

ヒストリカルコントロールデータ (背景対照 : HCD) は、多数の過去の試験で得られた対照群の所見をコンパイルしたものと定義され、単純な比較対照として利用されてきた。例えば、動物試験 (特に発がん試験) において、対照群における腫瘍等の発生率が標準よりも多かたり少なかったりすると、投与群との差が本来よりも小さく又は大きく見えてしまう場合がある。しかし、過去の試験の対照群のデータ範囲 (HCD) と比較することにより、その差が

本当に有意な差と言えるのか、それとも言えないのかを判断できるようになる。

HCD の利用及び解釈については、EHC 240 Chapter 4 及び WHO パネル向けの JMPR ガイダンス文書に記されている。しかし JMPR (2016) 会合において、既存の記述よりもより詳細に又は明確にする必要があると指摘された。これを受け、EHC240 の改訂の可能性を検討するための JMPR/JECFA 合同電子作業部会が設置されるなど、HCD 利用の改善に向けた作業が続けられている。

以上、2015 年から 2019 年に発行された JMPR 報告書に General considerations として報告された WHO パネルによる評価に関連した検討課題の中から、EHC 240 の改定作業に関する課題を抽出し、改訂作業が完了した章節と検討作業中の課題についてまとめた。これらは、WHO パネルによる今後の毒性評価を理解する上で重要なポイントであるとともに、国際的な調和の観点から、我が国での食品中化学物質のリスク評価の原則と方法にも影響を及ぼすものである。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

表 1. EHC 240 の章節の改訂前後の項目比較

改訂後	改訂前
Section 4.5 Genotoxicity (遺伝毒性)	
<p>4.5 遺伝毒性</p> <p>4.5.1 導入</p> <p>4.5.1.1 リスクアナリシスの背景と問題の明確化</p> <p>4.5.1.2 食品に含まれる物質の変異原性を評価するための決定木</p> <p>4.5.2 遺伝毒性の検査</p> <p>4.5.2.1 細菌変異原性</p> <p>4.5.2.2 In vitro 哺乳類細胞変異原性</p> <p>(a) Tk 遺伝子を用いた前進遺伝子突然変異試験</p> <p>(b) Hprt 及び Xprt 遺伝子を用いた前進遺伝子突然変異試験</p> <p>4.5.2.3 In vivo 哺乳類細胞変異原性</p> <p>(a) 体細胞試験</p> <p>(b) 生殖細胞試験</p> <p>4.5.2.4 In vitro 染色体損傷試験</p> <p>(a) 染色体損傷試験</p> <p>(b) 小核(MN)試験</p> <p>(c) 哺乳類の細胞の TK 試験</p> <p>4.5.2.5 In vivo 染色体試験</p> <p>(a) 染色体異常試験</p> <p>(b) 小核(MN)試験</p>	<p>4.5 遺伝毒性</p> <p>4.5.1 導入</p> <p>4.5.2 遺伝毒性の試験</p> <p>4.5.2.1 試験カテゴリー</p> <p>4.5.2.2 一般的に使用される試験</p> <p>4.5.3 試験戦略</p> <p>4.5.4 データの評価</p> <p>4.5.4.1 in vivo 及び in vitro 細胞遺伝学的試験</p> <p>4.5.4.2 生殖細胞系列及び体細胞 in vivo 細胞遺伝学的試験</p> <p>4.5.4.3 生殖系列の細胞の In vivo 突然変異試験</p> <p>4.5.5 発がん性に関連する遺伝毒性</p> <p>4.5.5.1 発がん性の予測のための遺伝毒性試験の妥当性確認</p> <p>4.5.5.2 作用機序の根拠</p> <p>4.5.6 結論</p>

<p>4.5.2.6 In vitro DNA 損傷/修復アッセイ</p> <p>4.5.2.7 In vivo DNA 損傷/修復アッセイ</p> <ul style="list-style-type: none">(a) コメットアッセイ(単細胞ゲル電気泳動法)(b) DNA 付加体アッセイ(c) 哺乳類の肝臓の不定期 DNA 合成(UDS)アッセイ <p>4.5.3 関連する研究の特定</p> <p>4.5.4 テスト結果の解釈</p> <ul style="list-style-type: none">4.5.4.1 結果の提示と分類<ul style="list-style-type: none">(a) アッセイの結果が遺伝毒性について、陽性、陰性あるいは曖昧かどうかの評価(b) データ品質の評価4.5.4.2 結果の重み付けと統合4.5.4.3 遺伝毒性データベースの妥当性4.5.4.4 変異原性作用機序と有害転帰4.5.4.5 発がん性と変異原性の統合 <p>4.5.5 データの少ない物質を評価するためのアプローチ</p> <ul style="list-style-type: none">4.5.5.1 In silico アプローチ<ul style="list-style-type: none">(a) 変異原性のための入手可能なツール(QSARs, SARs/ 警告部分構造)(b) アプローチの信頼性(c) 変異原性の評価4.5.5.2 毒性学的懸念の閾値(TTC)4.5.5.3 グループ分けとリードアクロス法 <p>4.5.6 特定化合物のための考察</p>	
--	--

<ul style="list-style-type: none"> 4.5.6.1 混合物 4.5.6.2 香料 4.5.6.3 作物/食料生産動物での代謝物、分解生成物及び不純物 4.5.6.4 酵素製剤中の二次代謝物 4.5.7 最近の動向と今後の方向性 <ul style="list-style-type: none"> 4.5.7.1 新しい in vivo 遺伝毒性アプローチ 4.5.7.2 新しい in vitro 遺伝毒性アプローチ 4.5.7.3 変異原性の有害転帰経路 4.5.7.4 安全性評価のための定量的アプローチ 4.5.8 参照 	
Chapter 6: Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food (食品中の化学物質の食事暴露評価)	
<ul style="list-style-type: none"> 5. 用量-反応評価及び健康影響に基づくガイダンス値の導出 <ul style="list-style-type: none"> 5.1 導入 5.2 用量-反応評価 <ul style="list-style-type: none"> 5.2.1 用量-反応評価の基本概念 <ul style="list-style-type: none"> 5.2.1.1 用量 5.2.1.2 反応 5.2.1.3 リスク評価の助言を作成するための用量-反応評価の利用 5.2.2 BMD アプローチのための DRM <ul style="list-style-type: none"> 5.2.2.1 BMD モデリングのためのソフトウェア 5.2.2.2 DRM の重要段階 <ul style="list-style-type: none"> (a) モデリングのためのデータの適合性 (b) BMR の選択 	<ul style="list-style-type: none"> 5. 用量-反応評価と健康影響に基づくガイダンス値の導出 <ul style="list-style-type: none"> 5.1 用量-反応評価 <ul style="list-style-type: none"> 5.1.1 用量-反応評価の基本概念 <ul style="list-style-type: none"> 5.1.1.1 用量 5.1.1.2 反応 5.1.2 用量-反応モデリング(DRM) <ul style="list-style-type: none"> 5.1.2.1 概観 5.1.2.2 数学モデル 5.1.2.3 連続データのための用量-反応モデル 5.1.2.4 非連続データのための用量-反応モデル 5.1.2.5 モデルフィッティングとパラメータの推定 5.1.3 共変量によるモデリング 5.1.4 生物学に基づいた用量-反応モデル

<ul style="list-style-type: none"> (c) モデルの選択 (d) モデルの仮定、モデルフィッティング、パラメータの推定 (e) モデルの不確実性とモデルの平均化 (f) モデルのパラメータの制約 (g) DRM の評価 (h) BMD モデリングの結果報告 5.2.3 疫学研究からの観察データのモデリング <ul style="list-style-type: none"> 5.2.3.1 研究デザイン <ul style="list-style-type: none"> (a) 交換可能性 (b) 陽性 (c) 一貫性 5.2.3.2 分析 5.3 POD の決定：NOAEL/LOAEL あるいは BMDL <ul style="list-style-type: none"> 5.3.1 データ選択 5.3.2 POD 導出のための NOAEL アプローチ 5.3.3 POD 導出のための BMD アプローチ 5.4 HBGV_s 設定 <ul style="list-style-type: none"> 5.4.1 導入 5.4.2 不確実性の要因 5.4.3 ADIs <ul style="list-style-type: none"> 5.4.3.1 一般的な考察 5.4.3.2 代謝物の考察 5.4.3.3 毒性学的及び薬理学的 ADIs 	<ul style="list-style-type: none"> 5.1.5 不確実性 5.1.6 外挿の問題 5.2 健康影響に基づくガイダンス値の設定 <ul style="list-style-type: none"> 5.2.1 導入 5.2.2 データ 5.2.3 安全性/不確実性の要因 5.2.4 健康影響に基づくガイダンス値を導出するための NOAEL アプローチ 5.2.5 健康影響に基づくガイダンス値を導出するためのベンチマーク用量アプローチ 5.2.6 許容一日摂取量 <ul style="list-style-type: none"> 5.2.6.1 食品添加物 5.2.6.2 農薬 5.2.6.3 動物用医薬品 5.2.7 耐容摂取量 5.2.8 グループ ADIs/TIs 5.2.9 急性参照用量(ARfDs)の設定 <ul style="list-style-type: none"> 5.2.9.1 一般的な考察 5.2.9.2 ARfDs の実用的なカットオフ値 5.2.9.3 生物学的及び毒性学的考察 5.2.9.4 ARfDs 設定の段階過程 5.2.9.5 ARfD 導出に関連する毒性学的エンドポイント 5.2.9.6 ARfDs の不確実性因子 5.2.9.7 集団サブグループのための様々な ARfDs
--	--

<p>5.4.3.4 微生物学的 ADIs</p> <p>5.4.3.5 数値的 ADI が不要</p> <p>5.4.3.6 暫定 ADIs と暫定 MRLs</p> <p>5.4.3.7 ADI の基礎となる短期試験</p> <p>5.4.3.8 特別な検討事項：アレルギー誘発性</p> <p>5.4.4 耐容摂取量</p> <p>5.4.5 グループ ADIs/ 耐容摂取量</p> <p>5.4.6 ARfDs</p> <p>5.4.6.1 一般的な考察</p> <p>5.4.6.2 ARfDs の実用的なカットオフ値</p> <p>5.4.6.3 生物学的及び毒性学的考察</p> <p>5.4.6.4 ARfDs 設定のための段階的プロセス</p> <p>5.4.6.5 ARfDs の不確実性の要因</p> <p>5.4.6.6 ARfD 算出</p> <p>5.4.6.7 集団サブグループのための様々な ARfDs</p> <p>5.4.6.8 ARfDs に関連する食事暴露の考察</p> <p>5.5 MOE アプローチ</p> <p>5.5.1 DNA 反応性の遺伝毒性発がん物質のための MOE</p> <p>5.5.2 データが不十分な物質のための MOE</p> <p>5.5.3 乳児用調製乳に使用される添加物のための MOE</p> <p>5.6 結論</p> <p>5.7 参照</p> <p>別表 5.1: リスク評価のための用量-反応モデリング</p>	<p>5.2.9.8 ARfDs 設定におけるヒトのデータの使用</p> <p>5.2.9.9 ARfDs に関連する摂取の考察</p> <p>5.2.9.10 ARfDs の導出に関する特定ガイダンス</p> <p>5.3 参照</p>
--	---

Chapter 6: Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food (食品中の化学物質の食事暴露評価)

6. 食品中の化学物質のための食事暴露評価

6.1 導入

- 6.1.1 リスク評価における食事暴露評価の役割
- 6.1.2 食事暴露評価に着手する際の一般的な考察
- 6.1.3 文書化と定義
- 6.1.4 食事暴露評価のための適切な方法の選択の枠組み
- 6.1.5 章の要約

6.2 食事暴露評価の種類

- 6.2.1 急性 (24 時間以内) 食事暴露
- 6.2.2 慢性 (生涯の) 食事暴露評価
- 6.2.3 慢性 (寿命より短い) 食事暴露評価
- 6.2.4 総暴露評価
- 6.2.5 累積暴露評価

6.3 食品中の化学物質の濃度に関するデータ

- 6.3.1 推定食事暴露に使用される濃度データの選択
 - 6.3.1.1 急性食事暴露を推定するための濃度データ
 - 6.3.1.2 慢性食事暴露を推定するための濃度データ
- 6.3.2 推定食事暴露に使用される濃度データの情報源
 - 6.3.2.1 最大基準値(MLs)と最大残留基準値(MRLs)
 - 6.3.2.2 測定値あるいは報告値
 - (a) 作物残留試験 (残留農薬のみ)
 - (b) 残留試験 (残留動物用医薬品のみ)
 - (c) モニタリング及び監視データ

6. 食品中の化学物質の食事暴露評価

6.1 導入

- 6.1.1 一般的な考察
- 6.1.2 食事暴露評価方法
- 6.1.3 食事暴露評価の結果の提示

6.2 データ源

- 6.2.1 水を含む食品中の化学物質の濃度に関するデータ
 - 6.2.1.1 食事暴露評価における最大基準値(MLs)又は最大残留基準値(MRLs)の使用 (規制前)
 - 6.2.1.2 食事暴露評価のための他の濃度データ源の使用 (規制前及び規制後)
 - 6.2.1.3 食品の化学物質濃度データを得るためのアプローチ
 - 6.2.1.4 サンプリング
 - 6.2.1.5 分析
 - 6.2.1.6 食事暴露の推定に使用する濃度データの導出
 - 6.2.1.7 食品の化学物質濃度データの不確実性
 - 6.2.1.8 入手可能な食品組成データベース
- 6.2.2 食品摂取量データ
 - 6.2.2.1 食品摂取量データ要件
 - 6.2.2.2 食品摂取データ収集のアプローチ
 - 6.2.2.3 データの報告と使用
 - 6.2.2.4 通常 of 食品摂取パターン
 - 6.2.2.5 食品摂取量データベース

<p>(d) トータルダイエツトスタヂからノ濃度データ</p> <p>6.3.2.3 食品中ノ化学物質ノ濃度ノためノ公開データベース</p> <p>(a) コーデックスオンラインデータベース</p> <p>(b) 国や地域ノデータベース</p> <p>(c) 栄養データベース</p> <p>(d) GEMS/食品汚染物質データベース</p> <p>6.4 食品摂取量ノデータ</p> <p>6.4.1 食品摂取量データ要件</p> <p>6.4.2 食品摂取量データノ収集</p> <p>6.4.2.1 集団に基づく方法</p> <p>6.4.2.2 家庭に基づく方法</p> <p>6.4.2.3 個人に基づく方法</p> <p>(a) 24 時間食事思い出シ法</p> <p>(b) 食事記録</p> <p>(c) 食品摂取頻度調査</p> <p>(d) 食習慣調査</p> <p>(e) 食事歴調査</p> <p>(f) 組み合わせデータ収集法</p> <p>(g) 要約データノ使用</p> <p>6.4.2.4 典型的な一回分ノ食事</p> <p>(a) 単位重量</p> <p>(b) 標準的な一回分ノ量</p> <p>(c) 大きめノ一回分ノ量</p> <p>6.4.3 体重データを使用して食品摂取量を補正する</p>	<p>6.3 食事暴露量ノ推定</p> <p>6.3.1 導入</p> <p>6.3.2 暴露評価を行う際ノ考察</p> <p>6.3.3 暴露評価へノ段階的アプローチ</p> <p>6.3.4 食事暴露ノ決定論的/点推定</p> <p>6.3.4.1 スクリーニング法</p> <p>6.3.4.2 より詳細な決定論的/点推定</p> <p>6.3.4.3 モデルダイエツトを用いた点推定ノ例</p> <p>6.3.4.4 具体的な質問に答えるためにデザインされた専門研究</p> <p>6.3.5 詳細食事暴露評価 (確率論的分布分析)</p> <p>6.3.5.1 暴露ノ確率論的推定ノ概要</p> <p>6.3.5.2 確率論的モデル</p> <p>6.3.5.3 国際レベルでノ確率論的アプローチノ妥当性</p> <p>6.3.6 急性及び慢性食事暴露評価ノモデリングアプローチノためノ特定ノ考察</p> <p>6.3.6.1 慢性食事暴露評価</p> <p>6.3.6.2 急性食事暴露評価</p> <p>6.3.7 総暴露量/累積暴露量</p> <p>6.3.8 暴露ノバイオマーカー</p> <p>6.4 参照</p> <p>別表 6.1: JMPR が現在用いている急性食事暴露推定</p>
--	--

6.4.4 食品摂取量データベース

6.4.4.1 集団に基づく方法を用いて収集したデータ

(a) FAO supply utilization account data

(b) GEMS/Food cluster diets

6.4.4.2 個人に基づく方法を用いて収集したデータ

(a) 国の食事調査

(b) FAO/WHO Chronic Individual Food Consumption database
– summary statistics (CIFOCOss)

(c) FAO/WHO Global Individual Food consumption data
Tool (GIFT)

(d) WHO GEMS/Food portion size database

6.5 データ収集、標準化、取り扱い、報告技術

6.5.1 食品分類システム

6.5.2 マッピングと食品レシピ

6.5.2.1 マッピング

6.5.2.2 食品レシピ

6.5.3 調整係数

6.5.3.1 一般係数(濃縮/希釈係数)

6.5.3.2 加工係数

6.5.3.3 食品換算係数

6.5.4 LOD 又は LOQ 未満の結果の処理

6.5.5 市場シェアの調整

6.5.6 通常の食品摂取パターン

6.5.6.1 通常の摂取量を推定するための統計モデル

<p>6.5.7 慢性食事暴露評価の特定データ処理の問題</p> <p>6.6 食品化学濃度と食品摂取量のデータ組み合わせによる食事暴露の推定</p> <p>6.6.1 導入</p> <p>6.6.1.1 食事暴露評価方法の文書化</p> <p>6.6.1.2 食事暴露評価におけるデータの限界と不確実性の文書化</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) 食品中の化学物質濃度に関するデータの不確実性 (b) 食品摂取量に関するデータの不確実性 (c) 食事暴露評価の不確実性 (d) 不確実性を文書化するための専門家の知識の引き出し技術の利用 (e) 不確実性の文書化に関するガイダンス文書 <p>6.6.2 決定論的推定</p> <p>6.6.2.1 シングルポイントの決定論的推定</p> <p>6.6.2.2 洗練された決定論的推定</p> <p>6.6.2.3 決定論的食事暴露推定の利用</p> <p>6.6.2.4 決定論的推定の利点と限界</p> <p>6.6.3 確率論的 Probabilistic/stochastic 推定</p> <p>6.6.3.1 確率論的食事暴露推定に使用される分布の開発</p> <p>6.6.3.2 確率論的推定の利点と限界</p> <p>6.6.3.3 ウェブベースのツール</p> <p>6.6.4 急性食事暴露量の推定</p> <p>6.6.4.1 決定論的アプローチ</p>	
--	--

- (a) 残留農薬
- (b) 動物用医薬品
- (c) 他の食品化学物質(汚染物質、GMOs)

6.6.4.2 確率論的アプローチ

6.6.5 慢性(一生涯)食事暴露量の推定

6.6.5.1 スクリーニング法

- (a) 収支法(食品添加物、加工助剤)
- (b) 逆収支法(食品添加物、加工助剤、汚染物質)
- (c) ポンドデータ推定(香料を含む食品添加物)
- (d) GEMS/食品クラスターダイエット推定(汚染物質、残留農薬、残留動物用医薬品)
- (e) International Estimate of Daily Intake (IEDI)(残留農薬)

6.6.5.2 決定論的食事暴露量の推定

- (a) モデルダイエット
- (b) 特別に配慮した食事暴露評価
- (c) ウェブベースのツール(洗練された決定論的アプローチ)

6.6.6 慢性的な(寿命より短い)食事暴露量の推定

6.6.7 総食事暴露量の推定

6.6.8 累積的な食事暴露量の推定

- 6.6.8.1 相対効力係数(RPFs)
- 6.6.8.2 累積リスク評価のガイダンス
- 6.6.8.3 化学物質間の相乗効果
- 6.6.8.4 半減期が長い化学物質の暴露推定

6.7 暴露のバイオマーカー

6.8 参照

別表 6.1:食品中の化学物質の濃度を調査するためのサンプリング、分析方法、品質保証

別表 6.2:様々な食品化学物質の推定食事暴露量に利用可能な選択肢の要約

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					

令和3年 3 月 29 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 食品の安全確保推進研究事業
2. 研究課題名 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 (H30-食品-指定-001)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 安全情報部・第一室長
(氏名・フリガナ) 渡邊 敬浩・ワタナベ タカヒロ
4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合の特記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 3月 31日

厚生労働大臣 殿

機関名 国際食品安全コンサルタント

所属研究機関長 職 名 代表

氏 名 山田 友紀子

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 食品の安全確保推進研究事業
2. 研究課題名 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 (H30-食品-指定-001)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 代表
(氏名・フリガナ) 山田 友紀子 ・ ヤマダ ユキコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 研究機関に該当しないため)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: 国立医薬品食品衛生研究所)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 食品の安全確保推進研究事業
2. 研究課題名 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 (H30-食品-指定-001)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 安全情報部・第三室長
(氏名・フリガナ) 登田 美桜・トダ ミオウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。