

令和 5 年度厚生労働科学研究費補助金
食品の安全確保推進研究事業

食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理
手法の導入のための研究

令和 3 年度～5 年度 総合研究報告書

研究代表者

星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室

穂山 浩

研究分担者

国立医薬品食品衛生研究所病理部

小川久美子

国立医薬品食品衛生研究所食品部

中村公亮

令和 6 年(2024 年) 5 月

目 次

I. 総合研究報告	
食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究 穂山 浩	1
II. 総合分担研究報告	
1. 国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集 小川久美子	27
2. 食品の一日最大摂取量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化 中村公亮	39
3. 日本で規格基準が定められていない有害化学物質の海外における規制情報 穂山 浩	72
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	81

I. 総合研究報告

食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手 法の導入のための研究

研究代表者 穂山浩
(星薬科大学薬学部)

食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究

研究代表者 穂山 浩（星薬科大学薬学部）

研究要旨

本研究では国際機関及び諸外国等における急性参照用量（ARfD）の評価手法及び評価実績、並びに水産動物の動物用医薬品評価に関する情報収集を実施し、国際整合性のとれたリスク評価・暴露評価構築に資する情報を提供することを目的とした。国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）、米国食品医薬品局（FDA）及び豪州・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）に加えて、オーストラリア、ノルウェー及びカナダにおけるARfD設定状況及び水産動物用医薬品の規制状況について、ホームページなどから情報を収集した。また、動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力（VICH）の座長（FDA）と面談し、FDAの動物用医薬品におけるARfDの付与状況について議論した。JECFAでは、2015年以降2024年までに、17品目18成分（7品目は再評価されている。1品目は2成分を含む。）の動物用医薬品について議論され、11成分にはARfDが設定され、7成分はARfDの設定は不要とされた。FDAにおいては、2024年3月時点の調査では、ARfDを明示している動物用医薬品は、Ceftiofurの1剤のみであった。オーストラリア農薬・動物用医薬品局（APVMA）から発出されている、農薬及び動物用医薬品のARfDの情報においては、検討された274品目中、123品目についてARfDが付与されていたが、大部分は農薬と考えられた。日本の食品安全委員会においては、動物用医薬品にはARfDを求めていることから、付与されている品目は、農薬としても使用される9つの薬剤に限定されている。JECFAでは2013年に魚類等を対象とした医薬品の最大残留基準（Maximum Residue Limits: MRL）について議論が開始されている。水産動物用医薬品に関して、FDAでは、2022年に、「2022年から2026年までの水産養殖に関する戦略計画」が発出されており、FAOの「世界漁業・養殖業白書2022」においても、今後、水産物に対する需要は増加すると考えられる。国際食品企画委員会（CODEX）では、サケやマスを対象にした動物用医薬品にMRLが設定される品目は9件と限定的ながら、2015年以降増加していると考えられた。2024年3月時点でFDAが認可している水産動物を対象とした動物用医薬品は、Chloramine-T, Formalin等の10品目であった。豪州、ノルウェー及びカナダの水産動物を対象とする動物用医薬品に関しては、オーストラリアでは多様な対象における医薬品や化学物質の残留が調査されており、ノルウェーでは主にサケ類を対象に医薬品やワクチンが承認されているが残留基準の記載は不明であった。カナダでは、サケ9剤とロブスター1剤についてMRLが設定されていた。また、日本では、水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関しては、食品安全委員会において約30品目について評価しており、対象もサケなどのニシン目に加えて、スズキ目のブリ、マダイ及びヒラメ、フグなど多岐にわたっていた。これらの畜水産物の動物用医薬品等の安全性評価の相違については、豪州、北欧、カナダなどの情報収集も継続し、わが国との整合毎日の食事から残留農薬、動物用医薬品、飼料添加物（以下、農薬等と略す。）などの化学物質をどれだけ摂取するかを精緻に把握することは、食の安全を確保する上で重要である。また国際機関及び諸外国における動物用医薬品等の短期暴露推計に関わる手法及び評価実績に関する最新情報を収集し、国際整合性、時代に即したARfDの算出方法等を検討することを目的とした。2021年度は海外機関における短期暴露評価情報の収集及び解析、畜産物の種カテゴリー分類案を作成した。2022年度は、水産物の種カテゴリー分類案の作成、ならびに、JECFAが提唱した動物用医薬品等の短期暴露量の推計モデル（Global Estimate of Acute Dietary Exposure [GEADE]）に必要な畜水産物の一日消費量97.5thパーセントイルの情報を取り纏め、推計される動物用医薬品等の短期暴露量への影響を解析した。2023年度は、全国食事調査に基づいた食品の消費量データ、加工食品を原材料に分解する逆算係数（Reverse-yield factor; RF）、ならびに加工過程での残留物濃度変化を表す加工係数（Processing factor; PF）を組み合わせ、加工食品を含む食品全体からの残留農薬等の経口暴露量を推計するツールを開発し、厚生労働省が公開している食品中の残留農薬等調査結果より報告された「養殖大西洋サケ」の動物用医薬品の残留濃度データをもとに短期暴露量を推計した。その結果、ARfDに対する推計量の割合は1割未満であり、サケに検出された動物用医薬品の短期暴露量による健康リスクは許容範囲内であることが示唆された。日本で食品に規格基準が定められていない有害化学物質の海外における規制情報の収集を行った。

研究分担者

小川久美子（国立医薬品食品衛生研究所 病理部長）

中村公亮（国立医薬品食品衛生研究所 食品部第五室長）

研究協力者

堤 智昭、張 天齊、鍋師裕美、鈴木良成 千葉慎司、木内隆（国立医薬品食品衛生研究所）
廣野 育生（東京海洋大学）

A. 研究目的

本研究では、国際機関及び諸外国等における ARfD の評価手法及び評価実績、並びに水産動物の動物用医薬品評価に関する情報収集を実施し、国際整合性のとれたリスク評価・暴露評価構築に資する情報を提供することを目的とする。また日本で食品に規格基準が定められていない汚染物の海外における規制情報の収集を行った。

B. 研究方法

B-1. 食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究

2021 年度は、国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、JECFA 及び FDA における ARfD 設定及び水産動物の動物用医薬品の動向について情報収集を行った。

2022 年度は、国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、JECFA 及び FDA における ARfD 設定状況及び水産動物用医薬品の規制状況について、それぞれのホームページなどから更新情報を収集した。さらに、豪州・ニュージーランド食品基準機関（*Food Standards Australia New Zealand: FSANZ*）の動向についても情報収集を行った。

2023 年度は、国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、JECFA 及び FDA における ARfD 設定状況及び水産動物用医薬品の規制状況について、それぞれのホームページなどから更新情報を収集した。また、動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力

（VICH）の安全性に関する対面会合が日本で開催された機会に、座長である FDA の Dr. Tong Zhou と面談する機会を得て FDA の動物用医薬品における ARfD の付与状況について議論した。さらに、豪州・ニュージーランド食品基準機関（*Food Standards Australia New Zealand: FSANZ*）に加えて、オーストラリア、ノルウェー及びカナダの動向についても情報収集を行った。

（倫理面への配慮）

該当なし

B-2. 食品の一日最大摂取量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化

1. データ解析の環境

1.1. データ解析の環境

データ解析には、サーバーコンピューター（CPU: Intel Xeon CPU E5-2620 v3 @ 2.40GHz [6 コア 12 スレッド キャッシュサイズ 15MB]、メインメモリ 96 GB、グラフィックアクセラレータ:NVIDIA Corporation GM107GL [Quadro K620]、ストレージ SSD 2,000 GB、OS Ubuntu 20.04.1 LTS [Focal Fossa]）を計算用として用いた。食品の摂取量のデータベースのデータ解析には、ローカルコンピューター（CPU Intel Core i5-6200U @ 2.30GHz [2 コア 4 スレッド キャッシュサイズ 3MB]、メインメモリ 16.0 GB、OS Windows 10 Pro、Microsoft Office Access 2019）を用いた。プログラミング言語には高速且つ柔軟な計算処理能力に加えて扱いやすさを考慮して数学・統計解析向けプログラミング言語 R（バージョン 4.1.2）を採用した。環境は Ubuntu 上に Web アプリケーション式 R 向け統合開発環境 RStudio Server（バージョン 1.3.1093）を構築した。プログラムは、ローカルコンピューターの Web ブラウザから RStudio Server へ HTTP 接続し、R Notebook 形式の Web アプリケーションとして解析処理を実行した。R 統計解析用パッケージには、データフレーム整形パッケージ *tidyr*（バージョン 1.1.2）、データフレーム集計・解析パッケージ *dplyr*（バージョン 1.0.2）、反復処理パッケージ *purrr* 0.3.4、文字列操作パ

パッケージ `stringr` 1.4.0、グラフ描画パッケージ `ggplot2` (バージョン 2.3.3.2) を導入した。

2. 食品の摂取量データ

2.1. データの取得

日本の食品の摂取量データは、「平成 17～19 年度 厚生労働省委託事業 摂取量調査」の結果を供した。データを含む Access データベースファイルから「Microsoft Office Access 2019」の「データのエクスポート」機能を使用して、カンマでデータを区切った Comma Separated Values (CSV) 形式のテキストファイルとして抽出した。「日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂)」の Excel ファイルは、以下の文部科学省のホームページより取得した。

日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂)

https://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhinseibun/mext_01110.html (2022 年 1 月 25 日参照)

2.2. データの解析

国内外の食品の摂取量の調査データの比較には、日本食品標準成分表八訂の食品番号との対応表を作成した。摂取量の調査データおよび日本食品標準成分表の食品番号を解析し、部位や加工ごとに個別に記載されていた食品名の分類の精査を行った。データ取得によって抽出した CSV テキストファイルからデータ構造および調査参加者の属性を解析した。全体集計から年齢層と男女の割合と年齢層ごとの 1 人 1 日あたりの平均摂取量の割合を解析・可視化を行った。食事データに割り当てられた食品番号から、日本食品標準成分表八訂における食品番号ごとの 1 人 1 日あたり平均摂取量平均・標準偏差・パーセンタイル等の統計量を算出し、ヒストグラムおよび確率密度曲線を作成することで可視化した。

データ取得および前処理によって抽出した CSV 形式のデータファイルを

「`readr::read_csv`」関数によって読み込んだ後、「`base::subset`」関数によって必要項目を選択した。「`dplyr::group_by`」関数によって参加者の属性をグループ化し、

「`dplyr::summarise`」関数によって参加者の属性の集計を行った。「`dplyr::mutate`」関数お

よび「`dplyr::case_when`」関数によって年齢ごとの年齢層項目を追加し、年齢層と男女の属性の割合と年齢層ごとの 1 人 1 日あたりの平均摂取量の割合を算出した。

「`dplyr::summarise`」関数によって食品番号ごとの摂取量合計・摂取量平均・摂取量標準偏差・摂取者内食品登場回数・摂取者内摂取量平均・摂取者内摂取量標準偏差・摂取者内摂取量各パーセンタイル・摂取者内平均体重を算出した。「`dplyr::summarise`」関数に

「`dplyr::filter`」関数を使用した年齢項目から条件による抽出を組み合わせることで、9 歳以下と 10 歳以上の摂取者に分けて、食品番号ごとの摂取量合計・摂取量平均・摂取量標準偏差・摂取者内食品登場回数・摂取者内摂取量平均・摂取者内摂取量標準偏差・摂取者内摂取量各パーセンタイル・摂取者内平均体重を算出した。以上の一連の流れは

「`base::function`」関数によって関数化することで、食品分類と摂取者の属性ごとの解析結果を一括処理して算出した。

「`dplyr::case_when`」関数によって参加者の年齢から年代を算出し、「`ggplot2::geom_bar`」関数によって、参加者の属性の分布をピラミッドとして可視化した。

「`ggplot2::geom_bar`」関数によって、参加者の属性の割合を帯グラフとして作成することで可視化した。「`ggplot2::geom_histogram`」関数によって日本食品標準成分表の食品分類ごとのヒストグラムを作成することで可視化した。「`ggplot2::geom_density`」関数によって日本食品標準成分表の食品分類ごとの確率密度曲線を作成することで可視化した。

3. 食品分類と摂取量データの解析

JECFA GEADE による食品分類に対して、アルファベット (A～Y) に割り振った。各食品分類に該当する日本食品標準成分表の食品番号は以下の通り割り振った。各分類の食品の摂取量を集計し、日本と JECFA GEADE で用いられる食品の摂取量の比較グラフを作成した。

B-3 食品中の有害化学物質の基準値に関する海外情報の収集

食品中のヒスタミン、DXNs、PCBs、ヒ素、カドミウム、水銀、鉛の基準値に係わる情報を、世界各国の食品安全担当機関やリスク評価機関等からインターネットを介して収集した。

C. 研究結果及び考察

C-1. 食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究

C-1-1 日本の状況

ARfD について

現在のところ、日本では動物用医薬品に対してARfDの付与は求められていないため、動物用医薬品のうち食品安全委員会においてARfDが設定されている品目は農薬としての使用も申請されている品目に限定されている。

「農薬・動物用医薬品」として2015年にアバメクチン及びデルタメトリン、2016年にオキシテトラサイクリン、2018年にカルバリル及びシペルメトリン、2019年にオキシソニック酸及びペルメトリン、2023年にエマメクチン安息香酸及びシフルトリンの9剤にARfDが付与されている。これらは、JECFAでは動物用医薬品としてはARfDは評価されていない。ただし、デルタメトリンは2003年に農薬としてJMPRで評価され、ラットを用いた13週間亜急性神経毒性試験において15 mg/kg 体重/日投与群でFOB及び自発運動量に対する影響が認められたことに基づく無毒性量の5 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日がARfDとされた。一方、食品安全委員会では、イヌを用いたカプセル経口投与による13週間の亜急性毒性試験において2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で瞳孔拡張等が認められたことに基づく、雌雄の最小の無毒性量 1 mg/kg 体重/日から、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日をARfDと設定していた。

アバメクチンは、16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤であり、GABA (γ -アミノ酸) アゴニストとして働き、ダニなどの昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用して神経シグナルを阻害して殺虫作用を示す。日本では2013年に農薬登録され、海外でも米国、カナダをはじめとして90か国

以上で農薬登録されている。動物用医薬品としては、海外において牛、羊等の家畜を対象とした内部寄生虫（線虫類等）及び外部寄生虫（ダニ類等）の駆除剤（皮下投与剤、外皮塗布剤等）として使用されている。インポートトレランス設定の要請に基づいて食品安全委員会で審議され、1日許容摂取量 (Acceptable Daily Intake: ADI) は0.0006 mg/kg 体重/日、ARfD は0.005 mg/kg 体重/日と設定され、2015年12月に農薬・動物用医薬品評価書が通知されている。

また、オキシテトラサイクリンは、テトラサイクリン系の広域スペクトラム抗生物質であり、世界各国でヒト用及び動物用医薬品として長い使用経験を有している。日本では1957年に抗菌剤として農薬登録され、オキシテトラサイクリン塩酸塩を主剤とする動物用医薬品として2006年以前に牛、豚、鶏の他、ぶり、ぎんざけ、ひらめなどを対象に承認されている。2016年に食品安全委員会で審議され、ADI は0.03 mg/kg 体重/日、ARfD も0.03 mg/kg 体重/日と判断され、動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書が通知された。2018年にふぐ目魚類の飼料添加物として再審議され、ADI、ARfD に変更の必要性はないとの判断に基づき、製剤を対象とした動物用医薬品評価書が通知されている。

水産動物用医薬品の規制について

日本では、安全な水産物を安定して消費者に提供する目的で、養殖業者を対象とした水産用医薬品に関するルールや承認情報に関するパンフレットである「水産用医薬品について」が農林水産省から毎年提供されている。https://www.maff.go.jp/j/syouan/suisan/suisan_yobo/fishmed.html

そのなかで、抗菌剤及びその他一般薬（駆虫剤、麻酔剤、消毒剤）を対象とする魚類として1) すずき目（ぶり、まだい、まあじ、かんばち、すずき、しまあじ、ひらまさ、くろまぐろ、ぶりひら、ひらあじ、くろだい、ちだい、へだい、いしがきだい、ふえふきだい、こしょうだい、にぎだい、すぎ、おおにべ、にべ、きじはた、くえ、あら、いさき、まさば、ごまさば、めじな、ティラヒピア、など）2) にしん目（ぎんざけ、にじます、

やまめ、あまご、いわな、さくらます、さつきます、あゆ、わかさきぎなど) 3) こい目 (こい、どじょう、なまず、ふな、ほんもろこ、など) 4) うなぎ目 (うなぎ、あなご、など) 5) きれい目 (ひらめ、ほしがれい、まこがれい、まつかわ、など) 6) ふぐ目 (とらふぐ、かわはぎ、うまづらはぎ、など) と分類されており、にしん目は淡水と海水で使用可能な薬剤も異なるなど、詳細な分類がなされている。また、水産用ワクチンを対象とする魚類として、①ぶり属魚類、②ぶり、③ぶり及びかんぱち、④かんぱち、⑤まだい、⑥まはた及びくえ、⑦ひらめ、⑧かわはぎ、⑨さけ、⑩あゆと分類されている。

なお、農林水産省では、水産用医薬品の使用基準見直しがすすめられており、
https://www.maff.go.jp/j/syouan/suisan/suisan_yobo/taisakusokusin/attach/pdf/kaigisiryoku1-53.pdf
 食品安全委員会では2004年からこれまでに、67件以上（製剤の重複をのぞくと約30品目）の水産動物医薬品について評価結果が通知されている。

C-1-2 JECFAの動向 ARfDについて

JECFA では、2015 年以降2024 年までに、17品目18成分（7 品目は再評価されている。1品目は2成分を含む。）の動物用医薬品について議論され、Ivermectin, Zilpaterol hydrochloride, Amoxicillin, Ampicillin, Ethion, Flumethrin, Halquinol, Fosfomycin, Selamectin, Imidacloprid, Dicyclohexylamine の11成分にはARfD が設定され、Teflubenzuron, Lufenuron, Monopantel, Diflubenzuron, Nicarbazine, Clopidol, Fumagillin の7 成分はARfD の設定は不要とされた。直近の会合は、2024年2月に開催された。ネオニコチノイド系殺虫剤であるImidacloprid は2001-2002 年に JMPRにおいて、ADI : 0-0.06 mg/kg bw 及びARfD : 0.4 mg/kg bw と評価されていたが、2022年にアトランティックサーモンの筋肉 (fillet) への残留影響が審議された。毒性的評価としては、ラットの一世代生殖発生

毒性試験において体重増加抑制を示した NOAEL : 5.25 mg/kg bw からtADI は0-0.05 mg/kg bw とされ、ラットの急性神経毒性の結果から得られたベンチマーク

(BMD⁰⁵) である9 mg/kg bw からtARfD は0.09 mg/kg bw とされた。しかし、代表的なヒト腸内細菌叢への影響に関するデータがないことから、mADI及びmARfDは得られず、最終的には、ADI及びARfDは決定されなかった。2024年の会合では、ヒトの主要な腸内細菌に対する抗菌作用はわずかあるいは測定できない程度であると示されたことから、mADIあるいはmARfDは不要とされ、tARfDの0.09 mg/kg bwが採用された。

水産動物用医薬品の規制について

JECFA では 2013 年に魚類等を対象とした医薬品の最大残留基準 (Maximum Residue Limits: MRL) について議論が開始されている。それまでもサーモン及びトラウトを対象とした設定はおこなわれているものの、貝類 "Shellfish" をふくめて魚類 "Fish" としている場合もあり、軟体動物 "Mollusc" 及び甲殻類 "Crustacean" 等魚介類を区別するのみならず、より正確な分類が必要と認識され始めた。

2017 年には Amoxicillin に対して Finfish のフィレ(自然な割合の筋肉と皮)あるいは筋肉の MRLs を 50 µg/kg と設定し、Ampicillin に対しても、その類似性から同様の MRL を設定している。

2019年までにJECFAで評価され、その後 CODEXにおいてMRLが設定された動物用医薬品が取りまとめられている。

<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXM%2B2%252FMRL2e.pdf>

この70品目のうち以下の9品目については水産動物におけるMRLが記載されているが、対象はsalmon, trout, finfishに限られている。(日本では、このうちの多くがインポートトレランスとして評価されている。)

Drug	Species	CAC (year)

Amoxicilin	Finfish	2018
Ampicillin	Finfish	2018
Chlortetracyclin e/ Oxytetracycline/ Tetracycline	Fish	2003
Deltamethrin	Salmon	2003
Diflubenzuron	Salmon	2021
Emamectin benzoate	Salmon, Trout	2015
Flumequine	Trout	2005
Lufenuron	Salmon, Trout	2018
Teflubenzuron	Salmon	2017

2024年のImidaclopridの評価においては、以下のようにアトランティックサーモンとそれ以外のすべてのひれのある魚類の推定慢性経食暴露量 (GECDE; global estimate of chronic dietary exposure) 及び推定急性経食暴露量 (GEADE; global estimates of acute dietary exposure) が区別して設定されている。

For Atlantic salmon only, the GECDE was 1.0, 2.7 and 0.9 µg/kg bw per day (2%, 5% and 2% of the upper bound of the ADI of 50 µg/kg bw) for adults and the elderly, children and adolescents, and toddlers and infants, respectively.

For all fin fish, the GECDE was 1.8, 3.8 and 1.2 µg/kg bw per day (4%, 8% and 2% of the upper bound of the ADI of 50 µg/kg bw) for adults and the elderly, children and adolescents, and toddlers and infants, respectively.

The GEADE, based on consumption of Atlantic salmon, was 7% of the ARfD for adults and children (6.2 and 6.6 µg/kg bw, respectively); the GEADE for all fin fish was 38% and 26% of the ARfD (34.1 and 23.8 µg/kg bw) for adults and children, respectively.

一方、抗菌剤である Fumagillin dicyclohexylamine の成分である fumagillin については、対象は魚のフィレと蜂蜜としており、種類による区別はしていない。

For potential fumagillin residues in fish fillet and honey, the GECDE values for adults and the elderly, children and adolescents, and infants and toddlers were 0.06, 0.10 and 0.11 µg/kg bw per day, respectively, which represent 2%, 3% and 4% of the upper bound of the ADI of 3 µg/kg bw.

なお、エビの筋肉での MRL 設定が期待されていた Ethoxyquin は、データ提出がなかったことから議題からとり下げられた。

C-1-3 FDA の動向 ARfD について

Dr. Tong Zhou との面談において、これまでの調査どおり、FDA においては ARfD の付与は限定的であることが確認された。また、21CFR556 及び Freedom of information summary が最も適切な情報源であるとのことであった。

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-E/part-556> における 2024 年 3 月時点の調査では、FDA において ARfD (以前は Acceptable single-dose intake; ASDI とされていた) を明示している動物用医薬品は、Ceftiofur の 1 剤のみであった。前年度には設定 (NOEL に安全係数 10 を用いて算出していた) のあった ivermectin には ARfD の記載はなく、GnRH-DT はリストから削除されていた。

また、FDA においては、GEADE の指標は用いられていないとのことだった。

水産動物用医薬品の規制について

水産動物に対する医薬品については、現時点で ARfD を設定しているものはなく、必要な場合はプロトコルを事前に相談のうえ、VICH GL54 に準拠して急性毒性データを求めること、投与部位筋肉の摂取などによる急性曝露が想定される場合は、300 g を摂取したとのワーストケースを想定して規制値を算出するとの意見が得られた (personal communication)。

FDA において、現在、認可されている水産動

物を対象とした動物用医薬品は、

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/aquaculture/approved-aquaculture-drugs> によると 2024 年 3 月時点においても、以下の 10 種類であり、2021 年から変動していない。

浸漬薬

- Chloramine-T (Halamid® Aqua): 淡水サケ科魚類、スケトウダラ、ヒレのある魚類の細菌性鰓病のコントロール
- Formalin (Formalin-F™, Formacide-B, Parasite-S): ヒレのある魚類及びエビの寄生虫駆除剤及び全てのヒレのある魚類の卵の抗真菌剤
- Hydrogen Peroxide (35% Perox Aid®): ヒレのある魚類の抗細菌剤
- Oxytetracycline Hydrochloride (OXY Marine™, Tetroxy® 343, Pennox 343®, Terramycin 343®, TETROXY® Aquatic): ヒレのある魚類の稚魚、幼魚へのマーキング
- Tricaine Methanesulfonate (SYNCAINE Tricaine-S): 魚類、両生類、その他の水生動物などの一時的運動抑制

注射剤

- Chorionic Gonadotropin (Chorulon®): 雌雄のヒレのある魚類の産卵補助

薬用品/飼料

- Florfenicol (Aquaflor®): ナマズのエドワジエラ・イクタルリ感染症、サケ科魚類のフラボバクテリウム・サイクロフィラム関連疾患、サケ科魚類のエロモナス・サルモニシダ関連疾患等のコントロール
- Oxytetracycline dihydrate (Terramycin® 100 for Fish, Terramycin® 200 for Fish): サケ科魚類のヘモフィルス・ピスシウムによる潰瘍性疾患、エロモナス・サルモニシダによる癰腫、エロモナス・リクエファシエンス及びシュードモナスによる細菌性出血性敗血症、ナマズのエロモナス・リクエファシエンス及びシュードモナスによる細菌性出血性敗血症、アエロコッカス・ビリダンスによるガフカ血症、サケ科魚類のフラボバクテリウム・サイクロフィラムによる冷水病、ニジマスのフラボバクテリウム・カラムナーレによるカラムナリス病のコントロール、及び、パシフ

イックサーモン及び 55 g までのサケ類へのマーキング

- Sulfadimethoxine / Ormetoprim (Romet® -30 & Romet® TC): サケ科魚類のエロモナス・サルモニシダによる癰腫、ナマズのエドワジエラ・イクタルリ感染症のコントロール

- Sulfamerazine (Sulfamerazine fish grade): 合成抗菌剤

また、2018 年 4 月に Center for Veterinary Medicine (CVM) から Guidance for Industry (GFI) #210: The Index of Legally Marketed Unapproved New Animal Drugs for Minor Species が公表されている。この「マイナー種のための合法的販売される未承認新規動物用医薬品」

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/minor-use/minor-species/index-legally-marketed-unapproved-new-animal-drugs-minor-species>

には 16 種類 (2024 年 3 月時点、2021 年度は 14 種類) 挙げられており、その中で水産動物を対象としている動物用医薬品は、以下の 3 種類であるが、いずれも鑑賞目的の飼育を意図しており、変動はない。

- sGnRHa+domperidone (Ovaprim): 産卵補助剤
- Metomidate hydrochloride (Aquacalm): 鎮静・麻酔剤
- Alfaxalone (Alfaxan multidose idx): 鎮静・麻酔剤

また、CVM から、1999 年 4 月の公表後 2008 年 5 月の改定を経て 2020 年に改訂案が公開されていた GFI #61: Special Considerations, Incentives, and Programs to Support the Approval of New Animal Drugs for Minor Uses and for Minor Species 「マイナー用途およびマイナー種に対する新しい動物用医薬品の承認を支援するための特別な考慮点、インセンティブ、およびプログラム」が 2023 年 12 月に確定版として公表された。

<https://www.fda.gov/media/70157/download>

その中では、水産動物についても Aquaculture Species Groups / Aquatic Species として対象となっている。

一方、2022年に、2022年から2026年までの水産養殖に関する戦略計画が発出されており

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/aquaculture/center-veterinary-medicine-aquaculture-strategic-plan-fiscal-years-2022-2026>

水産動物用医薬品の取扱いについても、新たな動きがみられると考えられる。今後、日本での使用実績のある水産用医薬品については、対象動物の分類、ばく露基準及び残留基準に関する国際整合性の構築に努める必要があると考えられる。さらに、水産防疫においては、あわびやかきなどの貝類及びエビなどの甲殻類の医薬品も留意が必要と考えられる。2024年3月時点では、新たな更新は見られなかった。

さらに、FDAの水産食品リストは2024年1月にも更新されている。

https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=SeafoodList&sort=ID_SciName&order=ASC&showAll=true&type=basic&search=

これは、米国内で販売されるシーフードの許容市場名に関するデータベースであり、一般名、学名と共に、学名毎の追加情報として、ハザード情報、DNA配列情報等も利用可能なものは、リンクされている。2024年4月現在、学名としては約2095種(2023年4月は2050種)掲載されており、リソースが許す限り、6か月毎に更新されるとされている。

C-1-4 FSANZの動向

ARfD について

FSANZでは、食事からの暴露評価及びMRLが、食品基準通知として定期的に更新されており、2023年12月には提案M1021が公表された。

<https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/2023-12/M1021%20Approval%20report.pdf>

この中で、動物用医薬品のARfDは、オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (Australian Pesticides and Veterinary

Medicines Authority: APVMA) によって決められているとされている。

APVMAからは、農薬及び動物用医薬品のARfDの2024年3月31日版の情報が公開されている。

<https://apvma.gov.au/node/26591>
<https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/2024-03/Acute%20reference%20doses%20for%20agricultural%20and%20veterinary%20chemicals%20-%20Edition%201%2C%20March%202024.pdf>

検討された274品目中(農薬を含む)、123品目についてARfDが付与されている。いくつかの化合物については、急性毒性試験ではなく、長期投与試験の初回投与後に観察された毒性影響に基づいて選択されたとされている。また、ARfDの設定が不要な場合も示されている。JECFAまたは食品安全委員会において動物用医薬品としてARfDが付与されている化合物の内、Abamectin, Ivermectin及びZilpaterolについては、ARfDが付与されていた。Lufenuron, Nicarbazineについては、JECFAとほぼ同時期(1年以内)の評価において、ARfDは不要と結論されている。

水産動物用医薬品の規制について

水産動物用医薬品の使用に関するFSANZの対応は、限られており、残留については2005年11月の「国内及び輸入養殖魚における化学物質残留に関する報告」

<https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/publications/Documents/Chemical%20Residues%20in%20Fish%20Survey.pdf>

において、nitrofurans, chloramphenicol, sulfonamides, tetracyclines, malachite green, penicillins, macrolides, trimethoprim, quinolones and PCBs等について検討されている。

オーストラリアの農林水産部 (Department of Agriculture, Fisheries and Forestry) においても、畜産物に加えて2012年から継続して養殖及び捕獲したアワビ、カキ、エビ、タラ、サケ、マス、マグロなどに含まれる駆虫剤、抗生物質、各種不純物、色素、抗真菌

剤、金属等の測定結果が公表されている。

<https://www.agriculture.gov.au/agriculture-land/farm-food-drought/food/nrs/nrs-results-publications>

オーストラリアにおける魚類の名称に関しては、Fisheries Research and Development Corporation (FRDC) から提案されている。
https://www.frdc.com.au/sites/default/files/2023-02/as_5300-2019-final_approved_pdf_download_version.pdf

C-1-5 ノルウェーの動向

ARfD について

特段の情報はえられなかった。

水産動物用医薬品の規制について

水産動物用医薬品の使用に関して、ノルウェーからは、2023年10月時点で7品目の麻酔剤、1品目の抗真菌剤、9品目の海シラミ駆除剤及び19品目のワクチンが魚用の承認薬とされている。

<https://www.dmp.no/en/veterinary-medicine/fish-medicine/approved-medicines-for-use-in-fish#Behandling-av-lakselus-175653>

また、Norwegian Veterinary Institute から Norwegian Fish Health Report 2022 として、サケ類養殖に関するレポートが出されており、薬剤の使用にも触れている。

<https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2023/norwegian-fish-health-report-2022>

いずれも、残留基準に関する記載は含まれない。

C-1-6 カナダの動向

ARfD について

動物用医薬品の MRLs のリストはみられるが、

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/maximum-residue-limits-mrls/list-maximum-residue-limits-mrls-veterinary-drugs-foods.html>

ARfD に関する情報は得られなかった。

水産動物用医薬品の規制について

上記 MRL リストの中で、salmon を対象としているものは、Emamectin, Florfenicol,

Ormetoprim, Oxytetracycline, Sulfadiazine, Sulfadimethoxine, Teflubenzuron, Tricaine methanesulfonate, Trimethoprim の9剤であった。Lobster を対象としているものは、Oxytetracycline のみであった。

C-2. 食品の一日最大摂取量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化

2021年度：

短期ばく露量の推定は、GEADE で評価されている。すなわち、食事調査等から得られた食品の摂取量 97.5th パーセンタイルと、食品中の動物用医薬品等の残留量 95th パーセンタイルを乗じて算出される平均体重あたりの数値から評価されている。先ず、国内外の食事調査データの GEADE への影響を評価するため、国内外の食事調査で収集された食品の摂取量 97.5th パーセンタイルの情報に基づいて解析した。

JECFA で用いられている食品ならびに動物用飼料のコーデックス分類（2021年時点）によると、畜水産物は、5つのクラスに分類されており、その内、動物由来の食品はクラス B（食品、動物由来）とクラス E（加工食品、動物由来）にあたる。両クラスに収録されている食品の種類と数を集計した結果、畜水産物の食品は、コーデックス分類には合計 459 種類、日本食品標準成分表 2020 年版には 851 種類含まれていた。コーデックス分類クラス B の 9 番のトカゲやヘビを含む爬虫類と一部の両生類以外のすべての食品タイプ（クラス B の 6～10 番、クラス E の 16～19 番）に該当する日本食品標準成分表の食品が存在した。日本食品標準成分表の食品分類の数は、コーデックス分類と比較して約 1.9 倍であった。水産物については、コーデックス分類（クラス B の 8～10 番）と日本食品標準成分表の食品分類 10 番が該当した。コーデックス分類に含まれる水産物の種類は、甲殻類、魚類やクジラ等の海産哺乳動物を含むクラス B8 番 251 種類、両生類等を含むクラス B9 番 16 種類、軟体動物を含むクラス B10 番 41 種類であった。日本食品標準成分表に含まれる水産物の種類は、魚類 131 種類、貝類 23 種類、えび・かに類 12 種類、い

か・たこ類 9 種類、ほや・うに・くらげ等を含むその他 7 種類であった。その内、動物用医薬品等の残留が最も懸念される養殖される水産物は 24 種類、海外で養殖される水産物は 8 種類であると推察された。コーデックス分類の中で、平均的な日本人において食経験がないもしくは少ない水産物は、クラス B の 8 番で 29%、9 番で 87%、10 番で 12%であった。

2016 年に JECFA にて動物性医薬品等の短期ならびに長期ばく露量の推計に用いられた食品の摂取量データを、各食品分類に合わせて、2005～2007 年に行われた日本の全国摂取量調査のデータを集計した。JECFA で用いられた食品の摂取量データは、FAO/WHO が世界中の国や地域から報告される 2～9 歳の小児と 9 歳以上の一般人の食品摂取量の調査データから統計解析して得られた 97.5% タイル値である。国内の全国食事調査と比較した結果、日本人を対象にして得られた全国食事調査データにはデータ量の少ない食品（食品分類 D,E,F,G,H,K,L,S,V,Y, n<4）が含まれていた。日本の食品の摂取量データはなく JECFA の食品の摂取量データにはある食品は、食品分類 E,G,K,L であった。逆に、JECFA の食品の摂取量データはなく日本の食品の摂取量データにはある食品は、食品分類 Q,U であった。食事調査データの中に十分なデータが存在した場合、多くの食品の摂取量分布は、対数正規分布になることが示唆された。小児においては、多くの食品分類において十分な調査データが存在しないため、各パーセンタイル（50th, 95th, 97.5th, 99th）を算出することができなかった。

国内外のばく露量評価において用いられる摂取量データを比較するため、JECFA の食品の摂取量データと全国食事調査データを集計して得られた食品の摂取量データの比較を行った。日本人の摂取量については、多くの食品分類において、加工食品を含む場合の方が、加工食品を含まない場合よりも多かった。日本の摂取量 97.5th パーセンタイルが JECFA の摂取量 97.5th パーセンタイルを超えるのは、食品分類 S（Poultry fat and skin）のみであった。その他の食品分類は、JECFA の

摂取量 97.5th パーセンタイルが日本の摂取量 97.5th パーセンタイルを上回った。この傾向は、2～9 歳の小児と 9 歳以上の一般人で同様であった。JECFA の摂取量 97.5th パーセンタイルは、食品分類 S 以外で、1.5～19.8 倍（9 歳以上）、1.9～10.5 倍（2～9 歳）であった。食品分類 S については、日本の摂取量 97.5th パーセンタイルは 9 歳以上のデータで 2.5 倍（日本 125 g/person per day、JECFA 50 g/person per day）、2～9 歳のデータで 1.4 倍（日本 28 g/person per day、JECFA 20 g/person per day）であった。

2022 年度：

畜水産物の食品分類と摂取量の比較

GEADE は、2015 年に開催された JECFA 第 81 回会議で、実際に短期ばく露量の推計に用いられた。その際、推計に必要な食品の摂取量データは、JECFA が分類した 25 種類（A～Y グループ）に分類され提示された。そこで、厚労省より提供を受けた食事調査データから、食品分類毎に加工食品を含む/含まないものをそれぞれ合算して、食品の摂取量 97.5th パーセンタイルを求めた。JECFA と日本のデータから、グループ別に分類した食品の摂取量 97.5th パーセンタイルを比較した結果、JECFA の 97.5th パーセンタイルを超える日本の 97.5th パーセンタイルは、食品分類 S（家禽類の脂肪・皮）のみであった。その他の食品分類は、JECFA の 97.5th パーセンタイルは、日本の 97.5th パーセンタイルを上回った。この傾向は、2000 年代データと 2010 年代データで同様の傾向を示した。家禽類全体においては、JECFA では、97.5th パーセンタイルは、筋肉（食品分類 R）、脂肪・皮（食品分類 S）、内臓（食品分類 T）に示されているが、肝臓（食品分類 U）と腎臓（食品分類 V）には示されていない。一方、日本の場合は、腎臓（食品分類 V）のみ食品の摂取量データは報告されていなかった。家禽類については、加工食品を含む場合において食品分類 R, S, T の JECFA の 97.5th パーセンタイルは、日本の 97.5th パーセンタイルと比較して、一般はそれぞれ 4.39～6.22 倍、0.33～0.40 倍、1.91～2.60 倍、小児はそれぞれ 3.16

～3.62 倍、0.26～0.70 倍、1.27～2.10 倍であった。各国や地域で行われる食事調査方法は異なっており、単純比較はできないが、以上の結果は、日本の食品分類 S の摂取量は、諸外国に比べ高い傾向にある可能性が示唆された。

水産物の摂取量について

全国食事調査のデータを参照し、水産用医薬品の使用基準が設定されている対象魚種（すずき目、にしん目、こい目、うなぎ目、かれい目、ふぐ目、甲殻類）の摂取量を解析した。水産用医薬品の使用が承認されている魚種別に、日本食品標準成分表の食品番号を割り当てた。その結果、各魚種に該当する食品番号は、調理方法別に登録してあるものを含め、最大 9 種類の食品が該当した。また、使用基準が定められている魚種のうち、該当する食品番号が存在しないものは、例えば、すずき目魚類に該当する「ぶりひら」、「ひらあじ」、「へだい」、「いしがきだい」、「ふえふきだい」、「こしょうだい」、「にぎだい」、「すぎ」、「おおにべ」、「にべ」、「きじはたくえ」、「あら」、にしん目魚類（注：製造販売の承認における分類（平成 3 年設定）であるため、現行の分類学上の「目」と異なる。出典：「水産用医薬品について第 33 報」、農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課、2020 年 1 月 31 日）に該当する「さつきます」、かれい目魚類に該当する「ほしがれい」、「まつかわ」であった。

各目魚類（食品分類 N）並びに甲殻類（食品分類 O）の食事調査データから、1 日の平均、最大、摂取量 97.5th パーセンタイル（g/day）を計算した。各目魚類の摂取量は、調査した各年齢層別で異なっており、1～6 歳までの小児で最も少なく 41.5～103.8 g/day（2000 年代データ）、66.5～109.6 g/day（2010 年代データ）であった。最大の摂取量は、両年代データ共通で、65 歳以上（149.0～346.6 g/day（2000 年代データ）、141.0～255.0 g/day（2010 年代データ））であった。甲殻類についても、1～6 歳までの小児で最も少なく 69.8 g/day（2000 年代データ）、50.2 g/day（2010 年代データ）であっ

た。最大の摂取量は、7～64 歳の 90.0 g/day（2000 年代データ）、65 歳以上の 89.3 g/day（2010 年代データ）であった。

2023 年度：

97.5th パーセンタイルの推測

食事調査の中で得られたデータの少ない食品の消費量分布については、H17～H19 年度厚労省委託事業 摂取量調査からデータの多い食品（「食品分類 R（家禽類の筋肉）」）を参考にベイズ推測を行った。7～64 才の 10,352 人から報告された鶏肉のデータを用いて、ガンマ分布、ガンベル分布、指数分布を事前分布として MCMC を用い、ベイズ推測し、「97.5th パーセンタイル」を求めた。MCMC モデリング（chain=4, iter=1000 又 chain=16, iter=4000）の結果、実データから求めた 97.5th パーセンタイル（182 g/day）と最も近い値は、ガンマ分布を当てはめたものから推測した値（181 g/day）であった。

FAO/WHO は、97.5th パーセンタイルは食品を消費した記録のある者の人数 120 人以上の記録から算出することを推奨している。食事調査の中で得られた魚類に関するデータについては、120 人以下からの消費記録が多い。そこで、上述したガンマ分布を事前分布とした MCMC モデリングを用いて、魚類に関するデータから各々の統計値をベイズ推測した。

先ず、食事調査の対象となっている魚類を「ウナギ目」「サケ目」「スズキ目」「その他の魚目」の 4 種別の目別の魚類に分類した。「スズキ目」は計 141 種類（全体の 46.2%）、「その他の魚類」は計 113 種類（全体の 37.0%）、「サケ目」は計 43 種類（全体の 14.1%）、「ウナギ目」は計 7 種類（全体の 2.3%）に分類された。最も消費量の多いものは、「スズキ目」に属する「まるあじ」を焼いた「まるあじ・焼き」（食品番号 10394）で、一人 1 回あたりの消費量は 200 g であった。最も消費量の少ない食品は、「その他の魚類」に属する「とびうお焼き干し」（食品番号 10422）で、一人 1 回あたりの消費量は 0.7 g であった。

次に、「1～6 才」「7～64 才」「65 才以

上」「14～50才女性」の年齢区分ごとにMCMCモデリングを行い、97.5thパーセンタイルをベイズ推測した（以下、推測値と略す。）、食事調査で報告されたデータより求められた97.5thパーセンタイル（以下、実測値と略す。）と比較した。その結果、「ガンマ分布」と仮定した場合、推測値は、年齢区分に関係なく、最も実測値に近い値が推測された。また、調査データ数が多いほど、推測値は実測値に近くなる傾向が示唆された。実測値を縦軸に、推測値を横軸に作成した散布図から、両値を比較した結果、サンプルサイズが大きいほど両値の差が縮小した。サンプルサイズを横軸に、実測値と推測値の比を縦軸に作成した散布図を作成した結果、サンプルサイズが200程度を超えると両値の比が1に収束する傾向にあることが示唆された。ガンマ分布を事前分布として、MCMCモデリング（chain=16, titer=4,000）で97.5thパーセンタイルを推測した。その結果、2～9歳でウナギ目（実測値140.3 g/day、推測値129.0 g/day）、サケ目（実測値171.5 g/day、推測値168.2 g/day）、ズズキ目（実測値115.1 g/day、推測値118.3 g/day）、その他の魚類（実測値105.6 g/day、推測値100.8 g/day）、10歳以上でウナギ目（実測値226.0 g/day、推測値208.4 g/day）、サケ目（実測値289.7 g/day、推測値263.6 g/day）、ズズキ目（実測値208.6 g/day、推測値200.7 g/day）、その他の魚類（実測値204.4 g/day、推測値199.7 g/day）であった。実測値と推測値の比は、0.97～1.10であった。

逆算係数RFデータベースの構築

全国食事調査で得られた食品の消費量データを元に、全ての食品からの経口暴露を想定し推計するためには、食品中の残留農薬等検査で検査対象となっている生鮮食品以外に、加工食品からの影響も考慮する必要がある。加工食品については、調理加工前の代表的な原材料の種類と量を推計するため、RFを設定する必要がある。本研究では、日本食品標準成分表2020年版（八訂）の栄養成分値ならびに原材料に関する情報を用いて算出された既報のRFを用いた。魚を原材料に加工される、例えば、だて巻き、魚肉ハム、黒

はんぺん、魚肉ソーセージ、さつま揚げ、焼き竹輪等の加工食品については、可能な限り、原料となる魚を特定し、全国食事調査の調査対象となっている食品全体からの魚の消費量を推計した。

動物用医薬品の短期暴露量と推計値の考察

食品消費量データ、RF、残留農薬等の増減率を示す加工係数PFの情報を活用し、厚生労働省が公表した、サケ目魚類から検出された動物用医薬品の短期暴露量の推計を試みた。短期暴露量の推計には、GEADEの考え方に基づいて、方程式（式1）を組み入れてMicrosoft Excelのマクロを活用して開発した自動計算ツールを用いた。まず、全国食事調査データから、養殖大西洋サケ（皮つき生[食品番号10144]、皮なし生[食品番号10438]）とその加工食品（水煮[食品番号10433,10439]、蒸し[食品番号10434,10440]、電子レンジ調理[食品番号10435,10441]、焼き[食品番号10145,10442]、ソテー[食品番号10436,10443]、天ぷら[食品番号10437,10444]）にそれぞれ振られた食品番号をもとに、全国食事調査データから該当する食品の消費量データを集計した。加工食品については、RFを用いて、原材料となると推測される一次生鮮食品の皮なし生[食品番号10438]の養殖大西洋サケに換算して集計した。短期間（通常24時間）に経口摂取しても、FAO/WHOが公表した健康への悪影響が生じないと推定される体重1kgあたりの一日消費量と定義されるARfDと比較するための短期暴露量を推計した。本研究では、動物用医薬品の検出濃度として、より安全側で短期暴露量を推計するため、2017～2018年度の動物用医薬品等のモニタリングから、厚労省が報告した4種類の品目（エマメクチン安息香酸塩、オキシテトラサイクリン、スルファモノメトキシシ、ヒドロコルチゾン）の検出濃度情報のうち、最高濃度を用いた。

推計された暴露量とARfDとの比（対ARfD比）を算出したところ、輸入品で検出された殺菌剤オキシテトラサイクリンにおける7.3%（1～6歳の年齢区分の場合）が最高値であった。国産品の場合、対ARfD比の最高値は、エマメクチン安息香酸塩の0.9%

(同じく、1～6歳の年齢区分の場合)であった。

C-3 食品中の有害化学物質の基準値に関する海外情報の収集

食品中のヒスタミンの基準値に関する海外情報の収集

ヒスタミンの基準値については、Codex 委員会で魚類やその加工品を対象に国際食品規格が定まっている。また、欧州(EU)、米国、カナダ、オーストラリア・ニュージーランドの各国においても魚類やその加工品に基準値が定まっている。

ヒスチジン含量が高い魚であるサバ、サンマ、ニシン、シイラ、マグロ類、カツオ、イワシ等やそれらの加工品について基準値が定められている。腐敗基準として 100 mg/kg、衛生及び取扱基準として 200 mg/kg が定められている¹⁻⁹⁾。また、魚醤については 400 mg/kg の基準値が定められている¹⁰⁾。

EU では魚及び魚加工品を対象にしたヒスタミンの基準値が定められている。ヒスチジン含有量が高い魚と、それらの発酵食品について基準値が定められている^{11, 12)}。魚醤についても基準値が定められており、400 mg/kg を超えないこととされている^{11, 12)}。

米国 FDA では魚及び魚加工品を対象にしたヒスタミンの基準値が定められている。マグロ及びシイラは 50 mg/kg、それ以外の魚は 50～500 mg/kg が腐敗基準として定められている¹³⁾。各国の基準値の内、米国の 50 mg/kg は最も低い値であった。また、健康への有害影響の基準値として 500 mg/kg が定められている。なお、現在、これらの基準値の改訂案が発表されており、近い将来、基準値が引き下げられる可能性がある¹⁴⁾。

カナダ、及びオーストラリア・ニュージーランドでも魚及び加工品を対象にしたヒスタミンの基準値が定まっている。カナダでは魚と魚加工品について 100 mg/kg の基準値、発酵食品については 200 mg/kg の基準値が定められている¹⁵⁾。オーストラリア・ニュージーランドでは、魚及び魚製品に 200 mg/kg の基準値が定められている¹⁶⁾。

日本では食品におけるヒスタミンの基準値は定められておらず、ヒスタミンによる食中毒発生時には、不衛生食品の販売などの禁止を定めた食

品衛生法第 6 条違反となる。

FAO/WHO 合同専門家会議により検討されたヒスタミンの最大許容濃度¹⁷⁾に関するガイドラインが示されている。ヒスタミンを魚と共に人に摂取させた投与試験データの報告から、顔面の紅潮、頭痛、蕁麻疹、かゆみ等の急性毒性症状を指標とした結果、無毒性量(NOEL)として 50 mg が適切であると判断された。また、各国の魚・水産加工品の喫食量データを調査した結果、一食当たりの最大喫食量としては 250 g が適切と考えられた。そこで、NOEL である 50 mg を一食あたりの最大喫食量 250 g で除した値である 200 mg/kg をヒスタミンの最大許容濃度として導出している。

食品中の DXNs 及び PCBs の基準値に関する海外情報の収集

諸外国の情報として、欧州連合(EU)とアジア諸国(中国、台湾、韓国)における食品中の DXNs 及び PCBs の基準値に関する情報を収集した。

EU では現在、種々の動物性食品について、DXNs 及び PCBs の最大許容濃度を定めている¹⁸⁾。EU における DXNs と PCBs の最大許容濃度の概要を表 1 に示した。DXNs は大きく分けると、PCDD/Fs とダイオキシン様 PCBs(DL-PCBs)の 2 つに分けることができる。EU では全てを含めた DXNs(PCDD/Fs+DL-PCBs)の最大許容濃度に加えて、PCDD/Fs のみの最大許容濃度についても設定している。一方、PCBs については、毒性学的性質から DL-PCBs と非ダイオキシン様 PCBs(NDL-PCBs)の二つに分類される。DL-PCBs については DXNs の基準値に含めているため、残りの NDL-PCBs について EU では別途、基準値を設定している。代表的な NDL-PCBs である 6 異性体(PCB 28, 52, 101, 138, 153, 180)の合計値として最大許容濃度を設定している。

台湾でも種々の動物性食品について、DXNs 及び PCBs の最大許容濃度を定めている¹⁹⁾。台湾における DXNs と PCBs の最大許容濃度の概要を表 2 に示した。食品区分は EU ほど細分化されていないが、EU と同様に PCDD/Fs、DXNs(PCDD/Fs+DL-PCBs)、及び NDL-PCBs について最大許容濃度を設定している。NDL-PCBs については、EU と同様に、主要異性体である 6

異性体(PCB 28, 52, 101, 138, 153, 180)の合計値として最大許容濃度を設定している。

中国では水産動物及び水産動物製品に PCBs の最大許容濃度として 0.5 mg/kg を定めている²⁰⁾。PCBs の指標異性体として用いられる 7 異性体(PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180)の合計値として最大許容濃度を設定している。2023 年 6 月から、PCBs の最大許容値が改正される予定となっている。水産動物及び水産動物製品中の PCBs 最大許容濃度が 0.5 mg/kg から 20 µg/kg に引き下げされる。また、水産動物油脂の項目が新たに追加され、PCBs の最大許容濃度として 200 µg/kg が設定される。なお、中国では DXNs に特化した規制値は設定されていない。

韓国では食品中の DXNs(PCDD/Fs+DL-PCBs)の最大基準値として、牛肉に 4.0 pg TEQ/g fat、豚肉に 2.0 pg TEQ/g fat、鶏肉に 3.0 pg TEQ/g fat の最大基準濃度が定まっている²¹⁾。また、PCBs については魚類に 0.3 mg/kg の最大許容濃度が定まっている²¹⁾。

食品中の重金属及び有害元素の基準値に関する海外情報の収集

日本における基準値/推奨値 [ヒ素: ミネラルウォーター類のうち殺菌又は除菌を行わないもの (0.01 mg/L), ミネラルウォーター類のうち殺菌又は除菌を行うもの (0.01 mg/L), 清涼飲料水 (不検出); カドミウム: 米 (玄米及び精米)(0.4 mg/kg); 水銀: ミネラルウォーター類 (0.0005 mg/L), 魚介類 (0.4 mg/kg, 暫定的規制値); メチル水銀: 魚介類 (0.3 mg/kg, 暫定的規制値の参考値); 鉛: ミネラルウォーター類のうち殺菌又は除菌を行わないもの (0.01 mg/L), ミネラルウォーター類のうち殺菌又は除菌を行うもの (0.01 mg/L), 清涼飲料水 (不検出)] と比較した。以降 Codex と比較して、各国/地域/機関の相違点についてまとめた。

EFSA: EFSA では基準値が設定されている食品の項目数の合計が 135 と二番目に多かった。また、EFSA では、無機ヒ素/総ヒ素の基準値設定食品の割合が、韓国に次いで二番目に高く、ライスマルクなどの非アルコールの米ベース飲料に対して、無機ヒ素の基準が定められていた。カドミウムに関しては、基準値を設けている食品が最も多かった。これは、乳幼児用ミルクやチョコレ

ートに関して規格別に基準値を設定している点に特徴があった。水銀に関しては、メチル水銀の基準値は設定されていなかった。鉛の基準値が設定されている食品項目数は 2 番目に多かった。ワイン中の Pb の基準値は、収穫年別に規定されており、特徴的であった。例えばボルドーワイン中の総鉛濃度は、過去 50 年間で劇的に減少したことが報告されている²²⁾。希少価値の高いヴィンテージワインの流通を考えて、設定されているものと考えられた。

米国 FDA: 米国 FDA では、基準値が設定されている食品項目数の合計が 9 であり (日本と同じ設定項目数)、一番少なかった。また、設定された値のほとんどは Action level であった。

Action level は、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、法的強制力のない推奨事項として見なされるものである。また、FDA のガイダンス文書は、トピックに関する現在の FDA の考え方を説明することを意図したものである。FDA の取組は、他の国/地域と比較すると消極的な印象ではあるものの、Action level が設定されている対象は、健康リスクが高いとされている (無機ヒ素濃度が高い食品や乳幼児用食品) ものを優先的に設定していた。

カナダ: カナダは、基準値が設定されている食品項目数の合計が 19 と、US FDA について 2 番目に少なかった。食用骨粉に鉛の基準値 (10 mg/kg) が設けられていた点は、他と比べて特徴的な点であった。

FSANZ: オーストラリア・ニュージーランドでは、基準値が設定されている食品項目数の合計が 33 と、3 番目に少なかった。

他と比較して特徴的であった点は、水銀の基準値が漁獲量に応じた検体数が定められており、場合によっては平均値の基準を満たすことも求められる点が特徴的であった。

中国: 中国は、基準値が設定されている食品項目数の合計が 156 と一番多かった。また、無機ヒ素、総水銀、メチル水銀、鉛に関して基準値が設定されている食品項目数が 1 番多く、総ヒ素は 2 番目、カドミウムは 3 番目に多かった。

香港: 香港は、中国に準じた設定がされていたが、基準値が設定されている食品項目数は 111 であり、中国よりも少なかった。中国と異なる点と

して、ピータン中の鉛の基準値が挙げられる。ピータンは製造過程で蛋白の凝固を促進するため「黄丹粉」と呼ばれる一酸化鉛の化合物を使用することがあった。Krinitz と Tepedino²³⁾ はニューヨーク港を通じて輸入される地域のピータンの大部分に高濃度の鉛が検出されることを報告した。日本においても、東京および横浜地区で購入したピータンから鉛の汚染があったことを報告している²⁴⁾。中国政府は 1988 年よりピータンの鉛含有量に基準値を設定したが、2022 年に更新した基準値では「卵及び卵製品」として設定されている。香港では、ピータン中の鉛の基準値を特出しして設定していた。

台湾: 台湾は、基準値が設定されている食品項目数の合計 108 と香港と似たような数であったが、カドミウムの基準値が設定されている食品項目数が 2 番多かった。

韓国: 韓国では、基準値が設定されている食品項目数の合計が 65 であり、Codex が設定している食品項目数よりも少し少なかった。一方で、ヒ素に関しては、すべて無機ヒ素として基準値が設定されていた。また、食用昆虫に対する基準値が設定されていた点は特徴的であった。

シンガポール: シンガポールは、基準値が設定されている食品項目数の合計が 84 であり、Codex が設定している食品項目数よりも少し多かった。総ヒ素については、基準値が設定されている食品項目数が最も多かったが、無機ヒ素の基準値設定項目は少ない傾向にあった。同様に、総水銀には基準値が設定されている食品項目があるものの、メチル水銀の基準値を設定している食品項目は無かった。化学形態別分析の労力と健康リスク評価のバランスを取った判断を取っているものと考えられた。

さらに、シンガポールの基準値は、高い傾向にあった。例えば、シンガポールにおける生鮮果実及び野菜の鉛の基準値 (1 mg/kg) は、Codex の果菜類 (0.05 mg/kg)、果実 (0.1 mg/kg)、あぶらな科葉菜類 (0.1 mg/kg)、鱗茎野菜 (0.1 mg/kg)、葉物野菜 (0.3 mg/kg) と比較して高い値が設定されていた。シンガポールは、食料のほとんどを輸入に頼っているため、あまり高い基準にすると供給量を賄えない可能性を踏まえて高めに設定されているものと考えられた。

諸外国の規制状況を踏まえた日本の規格基準について

日本における有害元素に係る基準値の整備状況は、各国と比較して大幅に遅れているといえた。しかしながら、多くの食品に対して基準値が設定されている規制が厳しい方が、食事からのばく露量を低く抑えているかは別の問題である。例えば、調査年や調査方法が異なる点には注意が必要ではあるが、鉛に対する設定食品項目数が最も多い中国における食事由来の鉛ばく露量 (73.9 µg/person/day)²⁵⁾ は、日本における鉛ばく露量 (5.85 µg/person/day)²⁶⁾ の 10 倍以上の値が報告されている。

このような結果は、我が国においては、規制を厳しくしなくてもリスクを低く保てた状況が続いてきたとも理解できる。しかしながら、輸入食品の量及び種類の増大と、輸出入における日本の競争力が相対的に弱まっている現状を考慮すると、日本型の管理がいつまで機能するかは注視する必要がある。

FDA の Action level を参考に健康リスクの懸念が高い物質を優先的に対応しつつ、粗悪な輸入食品の国内流通を抑制することを念頭に置いた規格基準の設定が必要だと考えられた

D. 考察

JECFA では、2024年2月の会合においても 2成分について ARfD が設定され、2015年以降 2024年までに議論された 18成分のうち 11成分に ARfD が付与された。ヒトの腸内細菌への影響を考慮した微生物学的指標など、暴露シナリオに加えて薬理作用を考慮した検討がなされていると考えられる。また、CODEX では、サケやマスを対象にした動物用医薬品に MRL が設定される品目が 9件と限定的ながら、2015年以降増加していると考えられた。

FDA では、動物用医薬品への ARfD 付与はほとんどなかった。一方、水産動物を対象とする動物用医薬品に関しては、申請にかかわるガイダンスの GFI #61: Special Considerations, Incentives, and Programs to Support the Approval of New Animal Drugs for Minor Uses and for Minor Species 「マイナー用途およびマイナー種に対する新しい動物用医薬品の承認を支援する

ための特別な考慮点、インセンティブ、およびプログラム」が2023年12月に確定版として公表された。また、2022年に、2022年から2026年までの水産養殖に関する戦略計画が発出されており、今後、養殖の振興とともに、水産動物を対象とした医薬品の増加も考えられる。

豪州、ノルウェー及びカナダにおいて、動物用医薬品のARfDに関する情報は乏しいが、水産動物を対象とする動物用医薬品に関しては、オーストラリアでは多様な対象に対する医薬品や化学物質の残留が調査されており、ノルウェーでは主にサケ類を対象に医薬品やワクチンが承認されているが残留基準の記載は不明であった。カナダでは、サケ9剤とロブスター1剤についてMRLが設定されていた。

日本の食品安全委員会においては、動物用医薬品にはARfDを求めていることから、付与されている品目は、農薬としても使用される9つの薬剤に限定されている。動物用医薬品としてだけでなく、農薬としても用いられる品目については、MRLの設定においても、議論が残るところと考えられる。また、日本では、水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関して、種の分類も詳細であり、サケ類以外にも多様な水産動物に対する医薬品の使用が規定されている。今後、国際的な整合性にも配慮する必要があると考えられた。

さらに、米国よりも、豪州、ノルウェー及びカナダにおいて、水産動物の養殖に関連する動物用医薬品の使用が注目・増加している可能性が示唆されたが、対象生物には各地域差があると考えられた。

GEADEに基づく動物性医薬品等の短期ばく露量の推定に必要な食品の分類ならびに各分類における摂取量を調査した。2016年にJECFAにて動物性医薬品等の短期ならびに長期ばく露量の推計に用いられた食品の摂取量データは、食品の摂取量傾向は時代によって変化することから、概ね5~10年を目途に各国から報告されている食事調査の結果を基に集計されたものが用いられている。各国

の食文化の違いを反映していることから、食事調査対象の食品の種類や摂取量は異なっており、国際機関では日本で食されない食品も多く調査対象とされていることが示唆された。2016年にJECFAで短期ばく露量の推定に用いられた食品の摂取量と日本の食品の摂取量（2005~2007年の全国摂取量調査のデータ）を比較した結果、食品分類S（家禽類の脂肪と皮）以外は、GEADEに基づく短期ばく露量の推定に用いられる食品の摂取量はJECFAでは日本に比べ1.5~19.8倍（9歳以上）、1.9~10.5倍（2~9歳）高くなる傾向にあることが分かった。食品分類S（家禽類の脂肪と皮）の食品の摂取量データは、9歳以上のデータで2.5倍（日本125 g/person per day、JECFA 50 g/person per day）、2~9歳のデータで1.4倍（日本28 g/person per day、JECFA 20 g/person per day）であった。

JECFAで採用されている食品の摂取量調査対象の食品は、日本の食事調査とは異なる食品のデータを集計したものであった。日本では食されない水産物（class B, type 8）、両生類（class B, type 9）、無脊椎動物（class B, type 10）が調査対象として集計されていることが分かった。

水産物からの動物性医薬品等の影響は、特に養殖における使用が懸念される。日本の食事調査対象の食品は、文部科学省から公表されている日本食品標準成分表に基づいて調査されている。調査対象の水産物には、国内で養殖されている、もしくは養殖の経験のある水産物は24種類、海外で養殖されている可能性のある水産物は8種類存在していた。水産物に関しては、このような食品について動物性医薬品等のばく露量の影響を詳細に調査する必要があると考えられた。

鶏のむねの皮以外の畜産物の97.5thパーセンタイルは、JECFAで用いられる値と比較して日本の全国食事調査データは、2~9歳で1.84~10.50倍、10歳以上で1.50~19.25倍高

かった。鶏皮/皮下脂肪の 97.5th パーセンタイルは、JECFA では EFSA と比較して大人で 0.14 倍、日本と比較して 2~9 歳で 0.71 倍、10 歳以上で 0.41 倍であった。すなわち、海外では、鶏皮/皮下脂肪は過大な 97.5th パーセンタイルが用いられ、短期摂取量が推計されると考えられた。ただし、本研究で用いた摂取量 97.5th パーセンタイルの調査対象者の数、調査の手法や時期、食習慣（各食品の摂取量）の違いが各国で異なるため注意が必要であった。本研究の結果から、国際整合性を踏まえれば、鶏皮/皮下脂肪以外は JECFA の 97.5th パーセンタイルを用いた短期摂取量の推計は、より安全側にたったリスク評価であると考えられた。

GEADE に用いられた JECFA の食品の摂取量と日本の全国食事調査データを比較した結果、食品分類 S の JECFA の 97.5th パーセンタイルは、日本の 97.5th パーセンタイルの 0.33~0.40 倍（一般）、0.26~0.70 倍（小児）であり、その他の畜水産物の摂取量データについては、JECFA の食品の摂取量が上回った。すなわち、JECFA では鶏皮/皮下脂肪以外は過大な 97.5th パーセンタイルが用いられ短期ばく露量が推計される傾向にあることを示唆した。ただし、FAO/WHO は、97.5th パーセンタイルは摂取の記録のある者の人数 120 人以上の記録から算出することを推奨している。日本人の食品の摂取頻度が低い（調査対象者のうち、実際に摂取した記録のある人数 = 120 人未満）食品分類は、10 歳以上で羊肉類、ヤギ肉類、馬肉類、ウサギ肉、哺乳類の肝臓・肺、家禽類の脂肪・皮・腎臓（食品分類 D,E,F,G,K,L,S,V）、2~9 歳で羊肉類、ヤギ肉類、馬肉類、ウサギ肉、哺乳類の脂肪・内臓（肝臓・腎臓・肺）、家禽類の皮・脂肪・内臓（肝臓・腎臓）（食品分類 D,E,F,G,H,I,J,K,L,S,T,U,V）であった。そのうち、比較的摂取者が多かった鶏皮/皮下脂肪についても、10 歳以上で 42 人、2~9 歳で 4

人からのデータであることから、短期ばく露量を算出するのに十分とはいえない。なお、実際には、鶏肉（筋肉）とともに調理・喫食された皮/皮下脂肪について、通常の食事調査で、区別されて重量を含めて記録がなされていないケースも多いと推察される。そのことから、今後は短期ばく露量推計に必要な情報を、食事調査から確実に把握できるような、さらなる検討が必要と考えられる。

畜産物に対する動物用医薬品等の短期ばく露量は、畜産物の個々の臓器別に推計する。すなわち、まず、各臓器における動物用医薬品等の残留濃度（95/95 UTL = 休業期間中の残留試験結果の残留濃度 95th パーセンタイルに対する片側 95% 信頼区間の上限値 [Upper Tolerance Limit of one-sided 95% confidence over the 95th percentile residue concentration] から求められる数値）と、一人当たり一日の食品の摂取量 97.5th パーセンタイル (g/person/day) の積を算出する。さらに年齢区分毎の体重 (body weight; b.w., 各国におけるデータがない場合はデフォルト平均体重として一般 60 kg、0~6 歳の子供 15 kg を用いる)^[2]で割った値を求める。短期ばく露量は、そうして各臓器別に求められた最大値から推計する。計算に用いる食品のばく露量は、各国で食事調査し FAO/WHO に提供されたデータ（食事調査データ）が用いられる。食事調査データからは、食品の最大ばく露量ではなく、ある一日に当該食品を摂取した記録のある者における摂取量データの分布から統計的に頑健であるとされる 97.5th パーセンタイルが参照される。しかしながら、畜水産物においては、食事調査から得られるデータが少ないものが多い。したがって、食事調査データからのこのような食品の摂取量に関する考察については慎重に行う必要がある。ばく露頻度の低い食品の場合、JECFA では例えば幼小児における「哺乳類の腎臓 (Mammalian kidney、食品記号 K)」は、代替として「哺

乳類の内臓 All mammalian offal、食品記号 IJ のばく露量データが用いられることが報告されている。また、人が摂取する食品の種類や量は、消費者の嗜好、食習慣、さらには農畜産物の生産・製造方法・流通・品種改良等の変化などに伴って、時代とともに変化するため、継続的な食事調査は必要であろう。

水産用医薬品の使用基準が設定されている対象魚種が各目別に分かれていることから、全国食事調査データから各目別に該当する食品番号を整理し、各目別の摂取量を算出した。その結果、最大の食品分類 N の摂取量は、両年代データ共通で、65 歳以上（目別で 149.0~346.6 g/day [2000 年代データ]、141.0~255.0 g/day [2010 年代データ]、魚類 N を合算して 135.0 g/day [2000 年代データ]、150.0 g/day [2010 年代データ]）であった。甲殻類（食品分類 O）については、最大の摂取量は、7~64 歳の男女または 14~50 歳女性の 90.0 g/day（2000 年代データ）、65 歳以上男女の 89.3 g/day（2010 年代データ）であった。魚種別に使用できる医薬品の投与方法、投与期間が分かれているため、本研究では各目分類別に集計したが、これらの最大値は、JECFA で GEADE の計算に用いられた値 N グループ（一般 2,000 g/day、小児 345 g/day）と O グループ（一般 500 g/day、小児 248 g/day）に比べて低く、畜産物と同様に JECFA では水産物を対象に短期ばく露量を推計する場合、過大な 97.5th パーセンタイルが用いられる傾向にあることが示唆された。

FAO/WHO は、食品消費量 97.5th パーセンタイルは、食事記録のある者の人数 120 人以上から算出することを推奨している。本研究で用いた食事調査データについては、特に魚類の多くは 120 人以下からの食事記録に留まっている。そこで、本研究では、食事記録数が比較的多い鶏肉の消費量の確立分布を参考に、魚類の消費量をベイズ推測した。国内外の食品の消費量の実態と、加工食品の原材料比率を示す逆算係数（Reverse-yield factor;

RF）に関する情報を活用し、加工における残留農薬等の増減率を示す加工係数

（Processing factor; PF）を組み入れた、経口暴露量の推計ツールを開発し、全国食事調査データから算出された「養殖大西洋サケ」の消費者の 97.5th パーセンタイルと、サケ目魚類から検出され報告された動物用医薬品の濃度から、同モデルを用いて推計される短期暴露量について考察した。

鶏肉の消費量の確立分布を「ガンマ分布」と仮定したベイズ推測は、本研究で試行した他の分布（ガンベル分布、指数分布）よりも、食事記録から求められた実測値に、より近い推測値が得られた。ベイズモデルの当てはまりのよさは、Widely Applicable Information Criterion（WAIC）を算出して確認した。WAIC は一般にサンプルサイズに比例して WAIC の計算値も大きくなり、WAIC の計算値が小さいほど相対的に予測分布の当てはまりがよい。「指数分布」は、他の確率分布と比較して WAIC の計算値が大きく、実測データに対して推測値が大きすぎていた。「ガンベル分布」は、他の確率分布と比較して WAIC の計算値は小さいが、確率変数 Y が（マイナス $-\infty < y < \infty$ ）の範囲であるため、確率密度曲線ならびに推測値は負の範囲まで分布した。一方で、「ガンマ分布」は、他の確率分布と比較して WAIC の計算値は小さく、実測値に近い推測値を得られることがわかった。

MCMC 法は、収束するまで十分なイテレーション数を必要とする。一般に Stan による MCMC 法では、定常分布への収束判定の指標の一つとして Rhat 値を用いることができる。今回得られたモデルでは、どのパラメータも Rhat 値が 1.1 未満であり、Rhat 値の計算値からは収束したことの目安を得ることができた。しかしながら、少ないサンプル数のモデルでは、推測値は大きくばらついた。イテレーション数によるモデルの検証のために、イテレーション数を 1000 に設定した場合の WAIC と、イテレーション数を 4000 に設定した場合の WAIC との比を算出し、サンプルサイズとの関係を検証した。その結果、各モデルともサンプルサイズが 10 付近まで

は WAIC の比がばらつき、安定せず、オーバーフィッティングが生じた可能性から、適切なイテレーション数を特定するに至らなかった（データ示さず）。サンプルサイズが 50 以上では WAIC の比が安定していたことから、サンプルサイズが 50 以上の場合のイテレーション数 4000 は、十分な回数であると考えられた。

本研究結果から、ウナギ目、サケ目、スズキ目、その他の魚類の 4 種類の全国食事調査データの消費量集計結果から求められた 97.5th パーセンタイル（実測値）と、「ガンマ分布」を事前分布とした場合のベイズ推測値（推測値）の比は、0.97~1.10 であった。食品調査報告数は、年齢区分に関わらず、「スズキ目」が最も多く、次いで、「その他の魚類」、「サケ目」、「ウナギ目」の順であった。報告数の最も多い、10 歳以上のスズキ目は 26664 報告あり、実データとベイズ推測値の比率は 1.04 であった。報告数の最も少ない、2~9 歳以上のウナギ目は 66 報告で報告数はその半分の 120 人以下であったが、実データとベイズ推測値の比率は 1.09 であったことから、このような報告数の少ないデータにおいて、ガンマ分布にあてはめ、統計的な推測は可能ではないかと考えられた。食品消費量 97.5th パーセンタイルのベイズ推測には、実測値と推測値とのばらつきの関係性から十分なサンプル数が必要といえる。当然ながら、食事記録数が大きいほど、ベイズ推測から求められた 97.5th パーセンタイルは、実データより求めた 97.5th パーセンタイルに近くなる。但し、ガンマ分布が水産物の消費量に適しているかは不明であり、さらなる調査は必要である。食事からの食品消費量 97.5th パーセンタイルの算出には、特に 120 人以下からの少ないデータについては、様々な因子が絡み合った非常に複雑な確率分布モデルが必要になる可能性も否定できない。機械学習等の複合的なモデルを取り入れて、さらに検討する余地が残されている。

食品からの短期暴露量の推計には、ある一日に当該食品を摂取した記録のある者における消費量データの分布から統計的に頑健であるとされる食品消費量の 97.5th パーセンタイル

が用いられる。繰り返しとなるが、FAO/WHO は、97.5th パーセンタイルは摂取の記録のある者の人数 120 人以上の記録から算出することを推奨している。しかしながら、本研究で用いた食事調査データの中には、特に一部の食品の種類においては、120 人以上の消費量データが不足しているケースが散見された。そのため、本研究で開発したツールでは、120 人以上からの消費量データのある食品のみを選択し、一日最高推定経口暴露量として推計するプログラムを組んだ。ただし、短期暴露量の評価においては、食事調査のさらなる精密化も重要な要素である。食事習慣は時代とともに変化しているため、国内の食品摂取の実態に合わせて最新の情報を取り入れて推計する必要がある。より多くの食品の消費量に関する情報を収集し、推計することが求められる。

残留農薬等の経口暴露量は、生鮮食品のみではなく、加工を経て生産・流通される加工食品からを含めて、推計することが求められる。全国食事調査データには、日本食品標準成分表の食品番号を対象に調査されたものが含まれており、その食品番号の中には、果物から絞り出されるジュース、乾燥させたドライフルーツ、塩漬けされた漬物などの簡単な加工食品から、複数の原材料から複雑な調理・加工法によって作られるような加工食品が含まれる。一方で、食品中の残留農薬等検査については、主に調理加工前の生鮮作物に対して行われている。全国食事調査で得られた食品の消費量データを元に、残留農薬等の経口暴露量の評価を行うためには、加工食品を、調理加工前の代表的な原材料に分解するための RF を設定する必要がある。本研究では、栄養成分値や調理・加工方法に基づいて算出される RF を用いたが、RF は固定されるものではない。加工食品の原材料となる食品は、日本食品標準成分表に掲載されている食品を参照することになるが、加工食品に用いられる作物と栄養成分値が異なる品種である可能性は排除できない。栄養成分値をもとに算出された RF は、異なる品種で変わってくる可能性があるからである。また、日本食品標準成分表に原材料配合比が掲載されていな

い食品については、加工により栄養成分値が変化しないと考えられる栄養成分を用いて RF が設定されているが、用いられた栄養成分については、さらなる検討が必要になる。RF を設定できなかった加工食品は、原材料作物に合算されないため、特に消費量の高い加工食品からの残留農薬等の経口暴露量の過小評価につながる可能性が懸念される。日本食品標準成分表に原材料が記載されていない食品、原材料の食品数が多すぎる食品、加工工程が複雑な食品については RF を設定することができていない。どのように RF を決定するのか、時代背景に合わせて、どのようにアップデートさせていくかは、今後の課題として残されている。本研究で用いた全国食事調査データは、文部科学省が公表している日本食品標準成分表の食品番号を対象に調査されたものである。食品番号が付与されている加工食品については、同成分表の中に記載されている栄養成分値を参照し、RF を用いて原材料作物までを分解して食品の消費量を推計した。しかし、RF の設定に必要な情報は十分ではなく、従って、加工食品によっては原材料作物までの分解が不十分な場合もある。RF を設定できない加工食品は、食品の消費量に合算されず、特に消費量の多い加工食品からの残留農薬等の経口暴露量は過小評価される可能性に留意する必要がある。

加工食品中の残留農薬等の量は、調理・加工工程において減少または濃縮される場合があることが報告されている。生鮮食品で検出された残留農薬等が、調理・加工された後の加工食品に、どの程度残留するかを把握することは、残留農薬等の暴露量を精確に推計する上で重要である。PF は、加工食品と残留農薬等の組み合わせによって異なる値であり、作物残留試験、加工試験、分析などの複雑な試験によって求められる。従って、残留農薬等の物理化学的性質、調理・加工方法、分析方法などによっては、算出される PF の値にはブレが生じることがある。特に、複雑な調理・加工を経た加工食品の PF を精確に求めることは難しい。残留農薬等の経口暴露量をより安全側で評価するためには、PF 値 1（調理・加工の過程で残留農薬等の量が変化

しない）または PF 値 1 以上（調理・加工の過程で残留農薬等が濃縮される）を使用して経口暴露量を過大に推計する必要がある。本研究では、PF 値 1 を用いて推計を試みたが、PF の高い残留農薬等が濃縮される加工食品からの暴露量の推計には、特に消費量の多い場合には、過小に推計される可能性がある。今後は、このような加工食品については、実験的に PF を求めるなど、総合的に考慮して判断する必要がある。

全国食事調査データから、養殖の大西洋サケを原材料にしたすべての食品の体重 1 kg あたりの一日暴露量 (mg/kg b.w./day) の 97.5th パーセンタイルを年齢区分別に算出し、短期暴露を推計した。その推計値と ARfD に対する割合を算出したところ、全年齢区分の中で幼小児 1~6 歳で輸入サケに検出された殺菌剤オキシテトラサイクリンの 7.3% で最も高い割合であった。流通している食品については、当該動物用医薬品の検出率は低いこと、実際に食べる部位への残留量はさらに低いこと、加工による分解等も想定される。以上の結果は、養殖の大西洋サケからの動物用医薬品の経口暴露量は十分に低く、健康に及ぼすレベルにないことが示唆された。

E. 結論

E-1. 食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究

日本においては、動物用医薬品への ARfD の付与は求められていないため、ARfD が設定されている動物用医薬品は、農薬としての使用も認可されている 9 品目に限られている。そのうちの 1 品目は農薬として 2003 年に JMPR で評価され ARfD が付与されている。他の 8 品目は、JECFA では動物用医薬品としては評価されていない。一方、JECFA 及び FDA において ARfD が設定されている動物用医薬品は、それぞれ 11 成分及び 1 品目であった。

また、水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関しては、日本では食品安全委員会において約 30 品目について評価しており、対象もサケなどのニシン目に加えて、スズキ目のブリ、マダイ及びヒラメ、フグなど多岐にわたっている。一

方、JECFA の議論を経て CODEX において MRL が設定されている水産動物を対象とした動物用医薬品は 9 品目であり、対象もほとんどが salmon 及び trout と限定的である。

これらの畜水産物の動物用医薬品等の安全性評価の相違については、豪州、北欧、カナダなどの情報収集も継続し、わが国との整合性を確認していく必要があると考えられた。

E-2. 食品の一日最大摂取量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化

JECFA で用いられる畜水産物の 97.5th パーセンタイルは、日本の全国食事調査データと比較して 1.84~10.50 倍（2~9 歳の小児）、1.50~19.25 倍（10 歳以上の一般人）高かった。鶏皮/皮下脂肪の 97.5th パーセンタイルは、JECFA では EFSA と比較して大人で 0.14 倍、日本と比較して 2~9 歳で 0.71 倍、10 歳以上で 0.41 倍であった。すなわち、JECFA では、鶏皮/皮下脂肪以外は過大な 97.5th パーセンタイルが用いられ、短期摂取量が推計されると考えられた。ただし、本研究で用いた 97.5th パーセンタイルの調査対象者の数、調査の手法や時期が各国で異なるため注意が必要であった。注射薬等の動物用医薬品等によっては、注射した部位に残留することが想定されることから、鶏皮/皮下脂肪を食する場合にも精緻化された短期ばく露評価は必要である。本研究の結果から、国際整合性を踏まえれば、鶏皮/皮下脂肪以外は JECFA の 97.5th パーセンタイルを用いた短期摂取量の推計はより安全側にたったリスク評価であると考えられた。動物用医薬品等の使用が懸念される水産物については、今後の国際整合性の動向を踏まえた摂取量 97.5th パーセンタイルの算出方法等のさらなる精査が必要である。

短期ばく露量の推計は、食品の摂取量データが影響する。食文化の違いを背景に、人が摂取する食品の種類や量は、各国・地域で異なる。他国と日本人の食事調査データを比較すると、日本人の鶏皮/皮下脂肪を摂取することは比較的多い可能性が示唆された。JECFA で短期ばく露量を推計する場合、鶏皮/皮下脂肪以外の畜水産物は過大な 97.5th パ

ーセンタイルが用いられる傾向にあった。但し、摂取する食品の嗜好性、摂取する方法、摂取する時期、地域性などは、国内においても統一性はないと考えられ、食品の摂取量分布の予想から普遍的なモデルは存在しないと考えられる。日本人の短期ばく露量を導き出すための食事調査データは十分とは言い難い。また、本研究では、水産用医薬品の使用基準が設定されている対象魚種が各目別に分かれていることを前提に、目別の水産物の摂取量を算出したが、GEADE に用いられる畜水産物の摂取量は過大に見積もられていることが示唆された。

人が摂取する食品の種類や量は、消費者の好み、食習慣、さらには農畜産物の生産・製造方法、流通、品種改良などの変化により、時代とともに変化する。そのため、最新の食事調査等のデータを活用することは、経口暴露量の精密な推計において重要である。本研究では、最新の全国食事調査データを用いて、養殖の「大西洋サケ」を原材料にした食品からの残留農薬等の経口暴露量を推計する方法を用いて推計した結果、国内で流通する養殖大西洋サケからの、2017 年から 2018 年に検出された残留農薬等の経口暴露量は、人への急性影響を考慮して設定された ARfD と比較して、健康に影響を及ぼすレベルにないことが示唆された。

E-3. 日本で規格基準が定められていない有害化学物質の海外における規制情報

日本では食品にヒスタミンの基準値が設定されていないものの、Codex 委員会、EU、米国、カナダ、オーストラリア・ニュージーランドなど多くの国において魚類やその加工品においてヒスタミンの基準値が設定されていた。また、FAO/WHO 合同専門家会議では、ヒスタミンの無毒性量と各国の魚・水産加工品の喫食量データを基にして、ヒスタミンの最大許容濃度として 200 mg/kg が算出されていた。

EU では多くの動物性食品に DNXs と NDL-PCBs の最大許容濃度が定まっていた。台湾でも EU に準じた DXNs と NDL-PCBs の最大許容濃度が定まっていたが、最大許容濃度が定められている食品区分は EU ほど細分化されてい

かった。韓国でも食肉について DXNs の最大許容濃度が設定されており、PCBs については魚類に最大許容濃度が定まっていた。中国では水産動物食品について PCBs の最大許容濃度が定まっていた。

ヒ素、カドミウム、水銀、鉛の基準値に関する海外情報の収集を行った。有害元素によって、基準値が設定されている食品は異なり、ヒ素は 3~38 食品、カドミウムは 0~66 食品、水銀は 1~16 食品、鉛は 5~78 食品に基準値が設定されていた。各国の基準値の内、最も基準値が設定されている食品項目数が少なかったのは米国の 9 食品であり、最も多かったのは中国の 156 食品であった。

F. 参考文献

- 1) CODEX STAN 36-198 Codex Standard for Quick Frozen Finfish, Uneviscerated and Eviscerated http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+36-1981/cxs_036e.pdf
- 2) CODEX STAN 70-1981 Codex Standard for Canned Tuna and Bonito http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+70-1981/cxs_070e.pdf
- 3) CODEX STAN 94-1981 Codex Standard for Canned Sardines and Sardine-Type Products http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+94-1981/cxs_094e.pdf
- 4) CODEX STAN 119-1981 Codex Standard for Canned Finfish http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+119-1981/cxs_119e.pdf
- 5) CODEX STAN 165-1989 Codex Standard for Quick Frozen Blocks of Fish Fillets, Minced Fish Flesh and Mixtures of Fillets and Minced Fish Flesh http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+165-1989/cxs_165e.pdf
- 6) CODEX STAN 166-1989 Codex Standard for Quick Frozen Fish Sticks (Fish Fingers), Fish Portions and Fish Fillets - Breaded or in Batter http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+166-1989/cxs_166e.pdf
- 7) CODEX STAN 190-1995 Codex Standard for Quick Frozen Fish Fillets http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+190-1995/cxs_190e.pdf
- 8) CODEX STAN 236-2003 Codex Standard for Boiled Dried Salted Anchovies http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+236-2003/cxs_236e.pdf
- 9) CODEX STAN 244-2004 Codex Standard for Salted Atlantic Herring and Salted Sprat http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+244-2004/cxs_244e.pdf
- 10) CODEX STAN 302-2011 Codex Standard for Fish Sauce http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+302-2011/cxs_302e.pdf

- 12) Commission Regulation (EC) No 1441/2007 of 5 December 2007 amending Regulation (EC) No 2073/2005 on microbiological criteria for foodstuffs (OJ L322, 7.12.2007, p12)
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:322:0012:0029:EN:PDF>
- 13) Commission Regulation (EU) No 1019/2013 of 23 October 2013 amending Annex I to Regulation(EC) No 2073/2005 as regards histamine in fishery products (OJ L282, 24.10.2013, p46)
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:282:0046:0047:EN:PDF>
- 14) Food and Drug Administration, Decomposition and histamine in raw frozen tuna and mahi-mahi; canned tuna; and related species, Compliance Policy Guide Sec. 540.525 (2005).
- 15) Food and Drug Administration, Scombrototoxin (Histamine)-forming Fish and Fishery Products – Decomposition and Histamine, Policy Guide Sec. 7108.24 (2021).
- 16) カナダ保健省(Health Canada):Canadian Standards (Maximum Levels) for Various Chemical Contaminants in Foods
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/chemical-contaminants/maximum-levels-chemical-contaminants-foods.html>
- 17) Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 19 – Maximum levels of contaminants and natural toxicants
- 18) Commission Regulation (EU) No 2022/2002 of 21 October 2022 amending Regulation(EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of dioxins and dioxin-like PCBs in certain foodstuffs (L 274/64–L274/66)
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R2002>
- 19) 食品含戴奧辛及多氯聯苯處理規範 (2020/04/15)
<https://consumer.fda.gov.tw/Law/Detail.aspx?nodeID=518&lawid=775>
- 20) 中華人民共和國國家標準 食品安全國家標準 食品中の汚染物質の最大許容量 (GB 2762-2017)
https://www.maff.go.jp/j/shokusan/hq/i-4/attach/pdf/china_info_210215-18.pdf
- 21) Ministry of Food and Drug Safety, Food Code (No.2021-54, 2021.6.29.)
https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_15/view.do?seq=72437&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
- 22) Epova EN, Bérail S, Séby F, Barre JPG, Vacchina V, et al. Potential of lead elemental and isotopic signatures for authenticity and geographical origin of Bordeaux wines. *Food Chem.* 2020;303:125277.
- 23) Krinitz B, Tepedino N. Lead in Preserved Duck Eggs: Field Screening Test and Confirmation and Quantitation by Atomic Absorption Spectrophotometry and Anodic Stripping Voltammetry. *Journal of Association of Official Analytical Chemists.* 1981;64:1014-1016.
- 24) 箕口重義, 鈴木一正, 荒木裕子, 山本直子. 輸入ピータンの鉛汚染の再調査. *日本家政学会誌.* 1987;38:1023-1025.
- 25) Jin Y, Liu P, Wu Y, Min J, Wang C, et al. A systematic review on food lead concentration and dietary lead exposure in China. *Chin. Med. J.* 2014;127:2844-2849.
- 26) 鈴木美成, 近藤 翠, 北山育子, 穠山 浩, 堤 智. 二次元モンテカルロシミュレーションを用いた食事性鉛曝露量分布の推定: トータルダイエツト試料への適用の試み. *食品衛生学雑誌.* 2023;64:1-12.

G.研究業績

論文発表

1. Koyama, T., Nakamura, K., Kiuchi, T., Chiba, S., Akiyama, H., Yoshiike, N. Development

- of a reverse-yield factor database disaggregating Japanese composite foods into raw primary commodity ingredients based on the Standard Tables of Food Composition in Japan, *Foods*, 13, 988, 2024
2. Yamasaki, Y., Nakamura, K., Kashiwabara, N., Chiba, S., Akiyama, H., Tsutsumi, T. Development of processing factor prediction model for pesticides in tomato processed foods using elastic net regularization, *Food Chemistry*, 447, 138943, 2024
 3. 中村公亮、欧州食品安全機関 EFSA における残留農薬等の食事性暴露量の推計精密化に向けた取り組み：加工食品中の残留農薬等の評価のための逆算係数 RF および加工係数 PF について、*食品衛生研究*, 74, 4, 7-13, 2024
 4. 中村公亮、吉池信男、穂山浩、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が提唱した残留動物用医薬品等の Global Estimate of Acute Dietary Exposure (GEADE) について、*食品衛生研究*, 73, 2, 27-32, 2023
 5. 中村公亮、食事の実態を反映させた残留農薬等の摂取量推計方法の開発、*FFI ジャーナル*, 228, 307-312, 2023
 6. 中村公亮、穂山浩、食品中の残留農薬等の基準に係わる情報の包括的データベースの構築、*食品衛生研究*, 72, 1, 17-23, 2022
 7. 阿波圭介、福澤学、渡邊敬浩、中村公亮、FAO/WHO 合同食品規格計画第52回残留農薬部会 (CCPR) 報告、*食品衛生研究*, 72, 3, 27-36, 2022
 8. 小川久美子、食品中残留動物用医薬品の急性参照用量と水産動物用医薬品の規制の現状、*食品衛生研究*. 73(2):7-25, 2023.

学会発表

1. 中村公亮、千葉慎司、木内隆、吉池信男、小川久美子、堤智昭、穂山浩：我が国における養殖の大西洋サケを対象とした、JECFA の GEADE モデルの考え方にに基づく動物用医薬品の短期暴露評価の検討、日本薬学会第 144 年会、2024 年 3 月 28 日 (木) ~ 31 日 (日)、横浜
2. Yamasaki, Y., Nakamura, K., Chiba, S., Kashiwabara, N., Akiyama, H., Tsutsumi, T. Establishing a prediction model for processing factor of pesticides based on comprehensive analysis of international organization's reports, The 2022 AOAC International Hybrid Annual Meeting & Exposition, Westin Kierland in Scottsdale, Arizona, USA (In-person and Virtual) Aug. 26 – Sep. 1, 2022
3. Nakamura, K., Kiuchi, T., Chiba, S., Yamasaki, Y., Sasaki, S., Yohiike, N., Akiyama, H., Tsutsumi, T. Development of a refined dietary exposure assessment method for pesticides using a nationwide dietary survey data, The 2022 AOAC International Hybrid Annual Meeting & Exposition, Westin Kierland in Scottsdale, Arizona, USA (In-person and Virtual) Aug. 26 – Sep. 1, 2022
4. 小山達也、中村公亮、吉池信男：日本食品標準成分表に掲載されている加工食品の原材料配合比を推測する方法の検討、日本食品衛生学会第 118 回学術講演会、2022 年 11 月 10 日 (木) ~ 11 月 11 日 (金)、長崎
5. 山崎由貴、中村公亮、柏原奈央、千葉慎司、穂山浩、堤智昭：農薬の物理化学的性質に基づく食品の加工係数予測モデルの開発、日本食品衛生学会第 118 回学術講演会、2022 年 11 月 10 日 (木) ~ 11 月 11 日 (金)、長崎
6. 中村公亮、千葉慎司、木内隆、柏原奈央、山崎由貴、佐々木敏、吉池信男、穂山浩、堤智昭：～最新の全国食品摂取量データを用いた解析～日本人の残留農薬等のばく露量推計の精密化の試み、第59回全国衛生化学技術協議会年会、2022 年 10 月 31 日 (月) ~ 11 月 1 日 (火)、川崎
7. 山崎由貴、中村公亮、千葉慎司、柏原奈央、穂山浩、堤智昭：農薬評価データの網羅的解析による食品の加工係数予測モデルの構築、第8回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム、2022 年 8 月 26 日 (金)、東京
8. 中村公亮、千葉慎司、木内隆、柏原奈央、山崎由貴、佐々木敏、吉池信男、穂山浩、

- 堤智昭:加工食品を含む食品からの残留農薬等の摂取量を推定できる新たな手法の開発の試み、日本食品化学学会 第28回 総会・学術大会、2022年5月19日(木)~5月20日(金)、東京
9. 中村公亮、千葉慎司、木内隆、吉池信男、小川久美子、堤智昭、穠山浩:一日最大喫食量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化、日本薬学会第142年会、2022年3月25日(金)~3月28日(月)、名古屋
 10. 山崎由貴、中村公亮、千葉慎司、柏原奈央、穠山浩、堤智昭:国際機関の公開評価データを用いた食品の加工係数の網羅的解析、日本薬学会第142年会、2022年3月25日(金)~3月28日(月)、名古屋
 11. 中村公亮、千葉慎司、鶴身和彦、加藤公子、堤智昭、穠山浩:日本の食品中農薬残留基準に関わる情報を統合させたデータベースのツール開発(第一報)、第55回全国衛生化学技術協議会年会、令和3年11月15日(月)~11月26日(金)
 12. Nakamura, K., Chiba, S., Kashiwabara, N., Sasaki, S., Yoshiike, N., Tsutsumi, T., Akiyama, H. Estimation of a pesticide residue concentration in processed food using a processing factor, The 2021 AOAC Annual Meeting & Exposition at Boston, Massachusetts, USA (In-person and Virtual) Aug. 27-Sep. 2, 2021
 13. 中村公亮、千葉慎司、佐々木敏、吉池信男、穠山浩:国際機関の公開評価データと農薬の物性値から予測される加工食品中の残留農薬量の変化、日本食品化学学会 第27回総会・学術大会、川崎市、2021年6月10日(木)~6月11日(金)

Ⅱ．総合分担研究報告

1．国際機関及び諸外国における評価手法及び 評価実績の情報収集

研究分担者 小川久美子

(国立医薬品食品衛生研究所病理部)

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法のための研究
令和3-5年度 総合分担研究報告書

国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集
研究分担者 小川久美子 国立医薬品食品衛生研究所病理部 部長

研究要旨

本研究では、国際機関及び諸外国等における急性参照用量 (Acute Reference Dose: ARfD) の評価手法及び評価実績、並びに水産動物の動物用医薬品評価に関する情報収集を実施し、国際整合性のとれたリスク評価・暴露評価構築に資する情報を提供することを目的としている。国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)、米国食品医薬品局 (FDA) 及び豪州・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand: FSANZ) に加えて、オーストラリア、ノルウェー及びカナダにおけるARfD設定状況及び水産動物用医薬品の規制状況について、ホームページなどから情報を収集した。また、動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力 (VICH) の座長 (FDA) と面談し、FDAの動物用医薬品におけるARfDの付与状況について議論した。JECFA では、2015 年以降2024 年までに、17品目18成分 (7 品目は再評価されている。1品目は2成分を含む。) の動物用医薬品について議論され、Ivermectin, Zilpaterol hydrochloride, Amoxicillin, Ampicillin, Ethion, Flumethrin, Halquinol, Fosfomycin, Selamectin, Imidacloprid, Dicyclohexylamine の11成分にはARfD が設定され、Teflubenzuron, Lufenuron, Monepantel, Diflubenzuron, Nicarbazine, Clopidol, Fumagillin の7 成分はARfD の設定は不要とされた。FDAにおいては、2024年3月時点の調査では、ARfDを明示している動物用医薬品は、Ceftiofurの1剤のみであった。以前設定のあったivermectinにはARfDの記載はなく、GnRH-DTはリストから削除されていた。オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA) から発出されている、農薬及び動物用医薬品のARfDの情報においては、検討された274品目中、123品目についてARfDが付与されていたが、大部分は農薬と考えられた。日本の食品安全委員会においては、動物用医薬品にはARfDを求めていることから、付与されている品目は、農薬としても使用される9つの薬剤に限定されている。こうした品目については、MRLの設定においても、議論が残るところと考えられる。一方、JECFAでは2013年に魚類等を対象とした医薬品の最大残留基準 (Maximum Residue Limits: MRL) について議論が開始されている。水産動物用医薬品に関して、FDAでは、2022 年に、「2022 年から2026 年までの水産養殖に関する戦略計画」が発出されており、FAOの「世界漁業・養殖業白書2022」においても、今後、水産物に対する需要は増加すると考えられる。国際食品企画委員会 (CODEX) では、サケやマスを対象とした動物用医薬品にMRLが設定される品目は9件と限定的ながら、2015年以降増加していると考えられた。2024年3月時点でFDAが認可している水産動物を対象とした動物用医薬品は、Chloramine-T, Formalin, Hydrogen Peroxide, Oxytetracycline Hydrochloride, Tricaine Methanesulfonate, Chorionic Gonadotropin, Florfenicol, Oxytetracycline dihydrate, Sulfadimethoxine /Ormetoprim, Sulfamerazineの10品目であった。豪州、ノルウェー及びカナダの水産動物を対象とする動物用医薬品に関しては、オーストラリアでは多様な対象における医薬品や化学物質の残留が調査されており、ノルウェーでは主にサケ類を対象に医薬品やワクチンが承認されているが残留基準の記載は不明であった。カナダでは、サケ9剤とロブスター1剤についてMRLが設定されていた。また、日本では、水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関しては、食品安全委員会において約30品目について評価しており、対象もサケなどのニシン目に加えて、スズキ目のブリ、マダイ及びヒラメ、フグなど多岐にわたっていた。これらの畜水産物の動物用医薬品等の安全性評価の相違については、豪州、北欧、カナダなどの情報収集も継続し、わが国との整合性を確認していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

食品中に含まれる化学物質の規格基準設定には、国際整合性を踏まえた評価管理が重要である。残留農薬については、短期間暴露による健康影響が1997年頃より欧州で議論されてきた。その基準となる急性参照用量 (Acute Reference Dose: ARfD) について、2005年にFAO/WHO合同残留農薬専門家会議 (JMPR) よりガイダンスが公表された (Solecki et al., Food Chem Toxicol 43:1569-1593, 2005)。2009年にはInternational Programme on Chemical Safety (IPCS) より Environmental Health Criteria 240 Chapter 5、2010年には経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) のガイダンスが発出され、本邦の食品安全委員会においても2014年より農薬に対してARfDが設定されるようになった。動物用医薬品についても、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 及び動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力 (VICH) において、注射部位等では動物用医薬品が他の組織より多く残存する可能性があることから、ARfDの必要性が議論され、それぞれ2016年7月にガイダンスドキュメント、2017年11月にガイドラインが最終化された。2017年のJECFA会合からは動物用医薬品の毒性評価においてARfDも検討されることになった。

今後、日本でも動物用医薬品の評価管理においても、ARfDを含めた評価方法の確立が必要であるが、海外でも動物用医薬品にARfDが設定された例は限定的で

あり、継続的な国際状況の情報収集が必要である。

また、欧州医薬品庁 (EMA) ではサケ (salmon) 以外が、米国食品医薬品局 (FDA) では全ての水産動物は希少動物種 (minor species) とされる。FDAは2020年に希少使用及び希少動物用 (minor uses and minor species, MUMS) の為の動物用医薬品のガイダンスを発出し、水産品目の分類整備などをすすめている。特に、水産品目については、日本での使用実績のある医薬品の対象品目の分類や暴露基準に関する国際整合性構築の為、十分な調査が必要である。

本研究では、国際機関及び諸外国等におけるARfDの評価手法及び評価実績、並びに水産動物の動物用医薬品評価に関する情報収集を実施し、国際整合性のとれたリスク評価・暴露評価構築に資する情報を提供することを目的とする。

B. 研究方法

R3年度は、国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、JECFA及びFDAにおけるARfD設定及び水産動物の動物用医薬品の動向について情報収集を行った。

R4年度は、国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、JECFA及びFDAにおけるARfD設定状況及び水産動物用医薬品の規制状況について、それぞれのホームページなどから更新情報を収集した。さらに、豪州・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand: FSANZ) の動向についても情報収集を行った。

R5年度は、国際機関及び諸外国等における評価手法及び評価実績の情報収集として、JECFA及びFDAにおけるARfD設定状況及び水産動物用医薬品の規制状況について、それぞれのホームページなどから更新情報を収集した。また、動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力（VICH）の安全性に関する対面会合が日本で開催された機会に、座長であるFDAのDr. Tong Zhouと面談する機会を得てFDAの動物用医薬品におけるARfDの付与状況について議論した。さらに、豪州・ニュージーランド食品基準機関（Food Standards Australia New Zealand: FSANZ）に加えて、オーストラリア、ノルウェー及びカナダの動向についても情報収集を行った。

（倫理面への配慮）

該当なし

C. 研究結果

1) 日本の状況

・ARfDについて

現在のところ、日本では動物用医薬品に対してARfDの付与は求められていないため、動物用医薬品のうち食品安全委員会においてARfDが設定されている品目は農薬としての使用も申請されている品目に限定されている。

「農薬・動物用医薬品」として2015年にアバメクチン及びデルタメトリン、2016年にオキシテトラサイクリン、2018年にカルバリル及びシペルメトリン、2019年にオキシロニック酸及びペルメトリン、2023年にエマメクチン安息香酸及びシフルトリンの9剤にARfDが付与されている。これらは、

JECFAでは動物用医薬品としてはARfDは評価されていない。ただし、デルタメトリンは2003年に農薬としてJMPRで評価され、ラットを用いた13週間亜急性神経毒性試験において15 mg/kg 体重/日投与群でFOB及び自発運動量に対する影響が認められたことに基づく無毒性量の5 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日がARfDとされた。一方、食品安全委員会では、イヌを用いたカプセル経口投与による13週間の亜急性毒性試験において2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で瞳孔拡張等が認められたことに基づく、雌雄の最小の無毒性量1 mg/kg 体重/日から、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日をARfDと設定していた。

アバメクチンは、16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤であり、GABA（ γ -アミノ酸）アゴニストとして働き、ダニなどの昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用して神経シグナルを阻害して殺虫作用を示す。日本では2013年に農薬登録され、海外でも米国、カナダをはじめとして90か国以上で農薬登録されている。動物用医薬品としては、海外において牛、羊等の家畜を対象とした内部寄生虫（線虫類等）及び外部寄生虫（ダニ類等）の駆除剤（皮下投与剤、外皮塗布剤等）として使用されている。インポートトレランス設定の要請に基づいて食品安全委員会で審議され、1日許容摂取量（Acceptable Daily Intake: ADI）は0.0006 mg/kg 体重/日、ARfDは0.005 mg/kg 体重/日と設定され、2015年12月に農薬・動物用医薬品評価書が通知されている。

また、オキシテトラサイクリンは、テトラサイクリン系の広域スペクトラム抗生物

質であり、世界各国でヒト用及び動物用医薬品として長い使用経験を有している。日本では1957年に抗菌剤として農薬登録され、オキシテトラサイクリン塩酸塩を主剤とする動物用医薬品として2006年以前に牛、豚、鶏の他、ぶり、ぎんざけ、ひらめなどを対象に承認されている。2016年に食品安全委員会で審議され、ADIは0.03 mg/kg 体重/日、ARfDも0.03 mg/kg 体重/日と判断され、動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書が通知された。2018年にふぐ目魚類の飼料添加物として再審議され、ADI、ARfDに変更の必要性はないとの判断に基づき、製剤を対象とした動物用医薬品評価書が通知されている。

・水産動物用医薬品の規制について

日本では、安全な水産物を安定して消費者に提供する目的で、養殖業者を対象とした水産用医薬品に関するルールや承認情報に関するパンフレットである「水産用医薬品について」が農林水産省から毎年提供されている。

https://www.maff.go.jp/j/syouan/suisan/suisan_yobo/fishmed.html

そのなかで、抗菌剤及びその他一般薬（駆虫剤、麻酔剤、消毒剤）を対象とする魚類として1) すずき目（ぶり、まだい、まあじ、かんぱち、すずき、しまあじ、ひらまさ、くろまぐろ、ぶりひら、ひらあじ、くろだい、ちだい、へだい、いしがきだい、ふえふきだい、こしょうだい、にざだい、すぎ、おおにべ、にべ、きじはた、くえ、あら、いさき、まさば、ごまさば、めじな、ティラヒピア、など）2) にしん目（ぎんざけ、にじます、やまめ、あまご、いわな、さくらます、さつきます、あ

ゆ、わかさきぎなど）3) こい目（こい、どじょう、なまず、ふな、ほんもろこ、など）4) うなぎ目（うなぎ、あなご、など）5) きれい目（ひらめ、ほしがれい、まこがれい、まつかわ、など）6) ふぐ目（とらふぐ、かわはぎ、うまづらはぎ、など）と分類されており、にしん目は淡水と海水で使用可能な薬剤も異なるなど、詳細な分類がなされている。また、水産用ワクチンを対象とする魚類として、①ぶり属魚類、②ぶり、③ぶり及びかんぱち、④かんぱち、⑤まだい、⑥まはた及びくえ、⑦ひらめ、⑧かわはぎ、⑨さけ、⑩あゆと分類されている。

なお、農林水産省では、水産用医薬品の使用基準見直しがすすめられており、

https://www.maff.go.jp/j/syouan/suisan/suisan_yobo/taisakusokusin/attach/pdf/kaigisiryou1-53.pdf

食品安全委員会では2004年からこれまでに、67件以上（製剤の重複をのぞくと約30品目）の水産動物医薬品について評価結果が通知されている。

2) JECFA の動向

・ARfD について

JECFA では、2015年以降2024年までに、17品目18成分（7品目は再評価されている。1品目は2成分を含む。）の動物用医薬品について議論され、Ivermectin, Zilpaterol hydrochloride, Amoxicillin, Ampicillin, Ethion, Flumethrin, Halquinol, Fosfomycin, Selamectin, Imidacloprid, Dicyclohexylamine の11成分にはARfDが設定され、Teflubenzuron, Lufenuron, Monepantel, Diflubenzuron, Nicarbazine, Clopidol, Fumagillin の7成

分はARfD の設定は不要とされた。直近の会合は、2024年2月に開催された。ネオニコチノイド系殺虫剤であるImidacloprid は2001-2002年にJMPRにおいて、ADI：0-0.06 mg/kg bw 及びARfD：0.4 mg/kg bw と評価されていたが、2022年にアトランティックサーモンの筋肉（fillet）への残留影響が審議された。毒性学的評価としては、ラットの一世代生殖発生毒性試験において体重増加抑制を示したNOAEL：5.25 mg/kg bw からtADI は0-0.05 mg/kg bw とされ、ラットの急性神経毒性の結果から得られたベンチマーク（BMD⁰⁵）である9 mg/kg bw からtARfD は0.09 mg/kg bw とされた。しかし、代表的なヒト腸内細菌叢への影響に関するデータがないことから、mADI及びmARfDは得られず、最終的には、ADI及びARfDは決定されなかった。2024年の会合では、ヒトの主要な腸内細菌に対する抗菌作用はわずかあるいは測定できない程度であると示されたことから、mADIあるいはmARfDは不要とされ、tARfDの0.09 mg/kg bwが採用された。

・ 水産動物用医薬品の規制について

JECFA では2013年に魚類等を対象とした医薬品の最大残留基準（Maximum Residue Limits: MRL）について議論が開始されている。それまでもサーモン及びトラウトを対象とした設定はおこなわれているものの、貝類”Shellfish”をふくめて魚類”Fish”としている場合もあり、軟体動物”Mollusc”及び甲殻類”Crustacean”等魚介類を区別するのみならず、より正確な分類が必要と認識され始めた。

2017年にはAmoxicillinに対してFinfishのフィレ（自然な割合の筋肉と

皮）あるいは筋肉のMRLsを50 µg/kgと設定し、Ampicillinに対しても、その類似性から同様のMRLを設定している。

2019年までにJECFAで評価され、その後CODEXにおいてMRLが設定された動物用医薬品が取りまとめられている。

<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXM%2B2%252FMRL2e.pdf>

この70品目のうち以下の9品目については水産動物におけるMRLが記載されているが、対象はsalmon, trout, finfishに限られている。（日本では、このうちの多くがインポートトレランスとして評価されている。）

Drug	Species	CAC (year)
Amoxicilin	Finfish	2018
Ampicillin	Finfish	2018
Chlortetracycline/ Oxytetracycline/ Tetracycline	Fish	2003
Deltamethrin	Salmon	2003
Diflubenzuron	Salmon	2021
Emamectin benzoate	Salmon, Trout	2015
Flumequine	Trout	2005
Lufenuron	Salmon, Trout	2018
Teflubenzuron	Salmon	2017

2024年のImidaclopridの評価においては、以下のようにアトランティックサーモンとそれ以外のすべてのひれのある魚類の推定慢性経食暴露量（GECDE; global estimate of chronic dietary exposure）及び推定急性経食暴露量（GEADE; global estimates of acute dietary exposure）が区

別して設定されている。

For Atlantic salmon only, the GECDE was 1.0, 2.7 and 0.9 µg/kg bw per day (2%, 5% and 2% of the upper bound of the ADI of 50 µg/kg bw) for adults and the elderly, children and adolescents, and toddlers and infants, respectively.

For all fin fish, the GECDE was 1.8, 3.8 and 1.2 µg/kg bw per day (4%, 8% and 2% of the upper bound of the ADI of 50 µg/kg bw) for adults and the elderly, children and adolescents, and toddlers and infants, respectively.

The GEADE, based on consumption of Atlantic salmon, was 7% of the ARfD for adults and children (6.2 and 6.6 µg/kg bw, respectively); the GEADE for all fin fish was 38% and 26% of the ARfD (34.1 and 23.8 µg/kg bw) for adults and children, respectively.

一方、抗菌剤である Fumagillin dicyclohexylamine の成分である fumagillin については、対象は魚のフィレと蜂蜜としており、種類による区別はしていない。

For potential fumagillin residues in fish fillet and honey, the GECDE values for adults and the elderly, children and adolescents, and infants and toddlers were 0.06, 0.10 and 0.11 µg/kg bw per day, respectively, which represent 2%, 3% and 4% of the upper bound of the ADI of 3 µg/kg bw.

なお、エビの筋肉での MRL 設定が期待されていた Ethoxyquin は、データ提出がなかったことから議題からとり上げられた。

3) FDA の動向

・ARfD について

Dr. Tong Zhou との面談において、これまでの調査どおり、FDA においては ARfD の付与は限定的であることが確認された。また、21CFR556 及び Freedom of information summary が最も適切な情報源であるとのことであった。

<https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-E/part-556> における 2024 年 3 月時点の調査では、FDA において ARfD (以前は Acceptable single-dose intake; ASDI とされていた) を明示している動物用医薬品は、Ceftiofur の 1 剤のみであった。前年度には設定 (NOEL に安全係数 10 を用いて算出していた) のあった ivermectin には ARfD の記載はなく、GnRH-DT はリストから削除されていた。

また、FDA においては、GEADE の指標は用いられていないとのことだった。

・水産動物用医薬品の規制について

水産動物に対する医薬品については、現時点で ARfD を設定しているものはなく、必要な場合はプロトコールを事前に相談のうえ、VICH GL54 に準拠して急性毒性データを求めること、投与部位筋肉の摂取などによる急性曝露が想定される場合は、300 g を摂取したとのワーストケースを想定して規制値を算出するとの意見が得られた (personal communication)。

FDA において、現在、認可されている水産動物を対象とした動物用医薬品は、

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/aquaculture/approved-aquaculture-drugs> によると 2024 年 3 月時点においても、以下の 10 種類であり、2021 年から変動していない。

浸漬薬

- Chloramine-T (Halamid® Aqua) : 淡水サケ科魚類、スケトウダラ、ヒレのある魚類の細菌性鰓病のコントロール
- Formalin (Formalin-F™, Formacide-B, Parasite-S) : ヒレのある魚類及びエビの寄生虫駆除剤及び全てのヒレのある魚類の卵の抗真菌剤
- Hydrogen Peroxide (35% Perox Aid®) : ヒレのある魚類の抗細菌剤
- Oxytetracycline Hydrochloride (OXY Marine™, Tetroxy® 343, Pennox 343®, Terramycin 343®, TETROXY® Aquatic) : ヒレのある魚類の稚魚、幼魚へのマーケティング
- Tricaine Methanesulfonate (SYNCAINE Tricaine-S) : 魚類、両生類、その他の水生動物などの一時的運動抑制

注射剤

- Chorionic Gonadotropin (Chorulon®) : 雌雄のヒレのある魚類の産卵補助

薬用品/飼料

- Florfenicol (Aquaflor®) : ナマズのエドワジエラ・イクタルリ感染症、サケ科魚類のフラボバクテリウム・サイクロフィラム関連疾患、サケ科魚類のエロモナス・サルモニシダ関連疾患等のコントロール
- Oxytetracycline dihydrate

(Terramycin® 100 for Fish, Terramycin® 200 for Fish) : サケ科魚類のヘモフィルス・ピスシウムによる潰瘍性疾患、エロモナス・サルモニシダによる癰腫、エロモナス・リクエファシエンス及びシュードモナスによる細菌性出血性敗血症、ナマズのエロモナス・リクエファシエンス及びシュードモナスによる細菌性出血性敗血症、アエロコッカス・ビリダンスによるガフカ血症、サケ類魚類のフラボバクテリウム・サイクロフィラムによる冷水病、ニジマスのフラボバクテリウム・カラムナレによるカラムナリス病のコントロール、及び、パシフィックサーモン及び 55 g までのサケ類へのマーケティング

- Sulfadimethoxine / Ormetoprim (Romet® -30 & Romet® TC) : サケ科魚類のエロモナス・サルモニシダによる癰腫、ナマズのエドワジエラ・イクタルリ感染症のコントロール
- Sulfamerazine (Sulfamerazine fish grade) : 合成抗菌剤

また、2018 年 4 月に Center for Veterinary Medicine (CVM)から Guidance for Industry (GFI) #210: The Index of Legally Marketed Unapproved New Animal Drugs for Minor Species が公表されている。この「マイナー種のための合法的販売される未承認新規動物用医薬品」
<https://www.fda.gov/animal-veterinary/minor-useminor-species/index-legally-marketed-unapproved-new-animal-drugs-minor-species>

には 16 種類 (2024 年 3 月時点、2021 年度は 14 種類) 挙げられており、その中で水産動物を対象としている動物用医薬品は、以下の 3 種類であるが、いずれも鑑賞目的の飼育を意図しており、変動はない。

- sGnRHa+domperidone (Ovaprim): 産卵補助剤
- Metomidate hydrochloride (Aquacalm): 鎮静・麻酔剤
- Alfaxalone (Alfaxan multidose idx): 鎮静・麻酔剤

また、CVM から、1999 年 4 月の公表後 2008 年 5 月の改定を経て 2020 年に改訂案が公開されていた GFI #61: Special Considerations, Incentives, and Programs to Support the Approval of New Animal Drugs for Minor Uses and for Minor Species 「マイナー用途およびマイナー種に対する新しい動物用医薬品の承認を支援するための特別な考慮点、インセンティブ、およびプログラム」が 2023 年 12 月に確定版として公表された。

<https://www.fda.gov/media/70157/download>

その中では、水産動物についても Aquaculture Species Groups / Aquatic Species として対象となっている。

一方、2022 年に、2022 年から 2026 年までの水産養殖に関する戦略計画が発出されており

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/aquaculture/center-veterinary-medicine-aquaculture-strategic-plan-fiscal-years-2022-2026>

水産動物用医薬品の取扱いについても、新たな動きがみられると考えられる。今後、

日本での使用実績のある水産用医薬品については、対象動物の分類、ばく露基準及び残留基準に関する国際整合性の構築に努める必要があると考えられる。さらに、水産防疫においては、あわびやかきなどの貝類及びエビなどの甲殻類の医薬品も留意が必要と考えられる。2024年3月時点では、新たな更新は見られなかった。

さらに、FDAの水産食品リストは2024年1月にも更新されている。

https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=SeafoodList&sort=ID_SciName&order=ASC&showAll=true&type=basic&search=

これは、米国内で販売されるシーフードの許容市場名に関するデータベースであり、一般名、学名と共に、学名毎の追加情報として、ハザード情報、DNA配列情報等も利用可能なものは、リンクされている。2024年4月現在、学名としては約2095種 (2023年4月は2050種) 掲載されており、リソースが許す限り、6か月毎に更新されるとされている。

4) FSANZの動向

・ARfD について

FSANZ では、食事からの暴露評価及び MRL が、食品基準通知として定期的に更新されており、2023 年 12 月には提案 M1021 が公表された。

<https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/2023-12/M1021%20Approval%20report.pdf>

この中で、動物用医薬品の ARfD は、オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (Australian Pesticides and Veterinary

Medicines Authority: APVMA) によって決められているとされている。

APVMA からは、農薬及び動物用医薬品の ARfD の 2024 年 3 月 31 日版の情報が公開されている。

<https://apvma.gov.au/node/26591>

[https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/2024-](https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/2024-03/Acute%20reference%20doses%20for%20agricultural%20and%20veterinary%20chemicals%20-%20Edition%201%2C%20March%202024.pdf)

[03/Acute%20reference%20doses%20for%20agricultural%20and%20veterinary%20chemicals%20-%20Edition%201%2C%20March%202024.pdf](https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/2024-03/Acute%20reference%20doses%20for%20agricultural%20and%20veterinary%20chemicals%20-%20Edition%201%2C%20March%202024.pdf)

検討された 274 品目中 (農薬を含む)、123 品目について ARfD が付与されている。いくつかの化合物については、急性毒性試験ではなく、長期投与試験の初回投与後に観察された毒性影響に基づいて選択されたとされている。また、ARfD の設定が不要な場合も示されている。JECFA または食品安全委員会において動物用医薬品として ARfD が付与されている化合物の内、Abamectin, Ivermectin 及び Zilpaterol については、ARfD が付与されていた。Lufenuron、Nicarbazin については、JECFA とほぼ同時期(1 年以内)の評価において、ARfD は不要と結論されている。

・水産動物用医薬品の規制について

水産動物用医薬品の使用に関する FSANZ の対応は、限られており、残留については 2005 年 11 月の「国内及び輸入養殖魚における化学物質残留に関する報告」

<https://www.foodstandards.gov.au/sites/default/files/publications/Documents/Chemical%20Residues%20in%20Fish%20Survey.pdf>

において、nitrofurans, chloramphenicol, sulfonamides, tetracyclines, malachite green, penicillins, macrolides, trimethoprim, quinolones and PCBs 等について検討されている。

オーストラリアの農林水産部

(Department of Agriculture, Fisheries and Forestry) においても、畜産物に加えて 2012 年から継続して養殖及び捕獲したアワビ、カキ、エビ、タラ、サケ、マス、マグロなどに含まれる駆虫剤、抗生物質、各種不純物、色素、抗真菌剤、金属等の測定結果が公表されている。

<https://www.agriculture.gov.au/agriculture-land/farm-food-drought/food/nrs/nrs-results-publications>

オーストラリアにおける魚類の名称に関しては、Fisheries Research and Development Corporation (FRDC) から提案されている。

https://www.frdc.com.au/sites/default/files/2023-02/as_5300-2019-final_approved_pdf_download_version.pdf

5) ノルウェーの動向

・ARfD について

特段の情報はえられなかった。

・水産動物用医薬品の規制について

水産動物用医薬品の使用に関して、ノルウェーからは、2023 年 10 月時点で 7 品目の麻酔剤、1 品目の抗真菌剤、9 品目の海シラミ駆除剤及び 19 品目のワクチンが魚用の承認薬とされている。

<https://www.dmp.no/en/veterinary-medicine/fish-medicine/approved>

medicines-for-use-in-fish#Behandling-av-lakselus-175653

また、Norwegian Veterinary Institute から Norwegian Fish Health Report 2022 として、サケ類養殖に関するレポートが出されており、薬剤の使用にも触れている。

<https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2023/norwegian-fish-health-report-2022>

いずれも、残留基準に関する記載は含まれない。

6) カナダの動向

・ ARfD について

動物用医薬品の MRLs のリストはみられるが、

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/maximum-residue-limits-mrls/list-maximum-residue-limits-mrls-veterinary-drugs-foods.html>

ARfD に関する情報は得られなかった。

・ 水産動物用医薬品の規制について

上記 MRL リストの中で、salmon を対象としているものは、Emamectin, Florfenicol, Ormetoprim, Oxytetracycline, Sulfadiazine, Sulfadimethoxine, Teflubenzuron, Tricaine methanesulfonate, Trimethoprim の 9 剤であった。

Lobster を対象としているものは、Oxytetracycline のみであった。

D. 考察

JECFAでは、2024年2月の会合において

も2成分についてARfDが設定され、2015年以降2024年までに議論された18成分のうち11成分にARfDが付与された。ヒトの腸内細菌への影響を考慮した微生物学的指標など、暴露シナリオに加えて薬理作用を考慮した検討がなされていると考えられる。また、CODEXでは、サケやマスを対象にした動物用医薬品にMRLが設定される品目が9件と限定的ながら、2015年以降増加していると考えられた。

FDAでは、動物用医薬品へのARfD付与はほとんどなかった。一方、水産動物を対象とする動物用医薬品に関しては、申請にかかわるガイダンスのGFI #61: Special Considerations, Incentives, and Programs to Support the Approval of New Animal Drugs for Minor Uses and for Minor Species「マイナー用途およびマイナー種に対する新しい動物用医薬品の承認を支援するための特別な考慮点、インセンティブ、およびプログラム」が2023年12月に確定版として公表された。また、2022年に、2022年から2026年までの水産養殖に関する戦略計画が発出されており、今後、養殖の振興とともに、水産動物を対象とした医薬品の増加も考えられる。

豪州、ノルウェー及びカナダにおいて、動物用医薬品のARfDに関する情報は乏しいが、水産動物を対象とする動物用医薬品に関しては、オーストラリアでは多様な対象に対する医薬品や化学物質の残留が調査されており、ノルウェーでは主にサケ類を対象に医薬品やワクチンが承認されているが残留基準の記載は不明であった。カナダでは、サケ9剤とロブスター1剤についてMRLが設定されていた。

日本の食品安全委員会においては、動

物用医薬品にはARfDを求めていることから、付与されている品目は、農薬としても使用される9つの薬剤に限定されている。動物用医薬品としてだけでなく、農薬としても用いられる品目については、MRLの設定においても、議論が残るところと考えられる。また、日本では、水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関して、種の分類も詳細であり、サケ類以外にも多様な水産動物に対する医薬品の使用が規定されている。今後、国際的な整合性にも配慮する必要があると考えられた。

さらに、米国よりも、豪州、ノルウェー及びカナダにおいて、水産動物の養殖に関連する動物用医薬品の使用が注目・増加している可能性が示唆されたが、対象生物には各地域差があると考えられた。

E. 結論

日本においては、動物用医薬品へのARfDの付与は求められていないため、ARfDが設定されている動物用医薬品は、農薬としての使用も認可されている9品目に限られている。そのうちの1品目は農薬として2003年にJMPRで評価されARfDが付与されている。他の8品目は、JECFAでは動物用医薬品としては評価されていない。一方、JECFA及びFDAにおいてARfDが設定されている動物用医薬品は、それぞれ11成分及び1品目であった。

また、水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関しては、日本では食品安全委員会において約30品目について評価しており、対象もサケなどのニシン目に加えて、スズキ目のブリ、マダイ及びヒラメ、

フグなど多岐にわたっている。一方、JECFAの議論を経てCODEXにおいてMRLが設定されている水産動物を対象とした動物用医薬品は9品目であり、対象もほとんどがsalmon及びtroutと限定的である。

これらの畜水産物の動物用医薬品等の安全性評価の相違については、豪州、北欧、カナダなどの情報収集も継続し、わが国との整合性を確認していく必要があると考えられた。

水産動物を対象とした動物用医薬品の使用に関しては、安全性及び有効性の評価方法についても議論の途上であり、情報収集の継続と共に、必要に応じて日本から発信していくことも国際協力に繋がると考えられた。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

小川久美子、食品中残留動物用医薬品の急性参照用量と水産動物用医薬品の規制の現状, 食品衛生研究. 73(2):7-25, 2023.

F.2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

2. 食品の一日最大摂取量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化

研究分担者 中村公亮

(国立医薬品食品衛生研究所食品部)

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究
令和 3-5 年度 総合分担研究報告書

食品の一日最大摂取量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化
研究分担者 中村公亮 国立医薬品食品衛生研究所 食品部第五室長

研究要旨

毎日の食事から残留農薬、動物用医薬品、飼料添加物（以下、農薬等と略す。）などの化学物質をどれだけ摂取するかを精緻に把握することは、食の安全を確保する上で重要である。本分担研究では、国際機関及び諸外国における動物用医薬品等の短期暴露推計に関わる手法及び評価実績に関する最新情報を収集し、国際整合性、時代に即した急性参照用量（Acute Reference Dose; ARfD）の算出方法等を検討することを目的とした。令和 3 年度は、海外機関における短期暴露評価情報の収集及び解析、畜産物の種カテゴリー分類案を作成した。令和 4 年度は、水産物の種カテゴリー分類案の作成、ならびに、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）が提唱した動物用医薬品等の短期暴露量の推計モデル（Global Estimate of Acute Dietary Exposure [GEADE]）に必要な畜水産物の一日消費量 97.5 パーセントイルの情報を取り纏め、推計される動物用医薬品等の短期暴露量への影響を解析した。令和 5 年度は、全国食事調査に基づいた食品の消費量データ、加工食品を原材料に分解する逆算係数（Reverse-yield factor; RF）、ならびに加工過程での残留物濃度変化を表す加工係数（Processing factor; PF）を組み合わせて、加工食品を含む食品全体からの残留農薬等の経口暴露量を推計するツールを開発し、厚生労働省が公開している食品中の残留農薬等調査結果より報告された「養殖大西洋サケ」の動物用医薬品の残留濃度データをもとに短期暴露量を推計した。その結果、ARfD に対する推計量の割合は 1 割未満であり、サケに検出された動物用医薬品の短期暴露量による健康リスクは許容範囲内であることが示唆された。

研究協力者：

廣野育生（東京海洋大学）

千葉慎司（国立医薬品食品衛生研究所）

木内隆（国立医薬品食品衛生研究所）

A. 研究目的

食品中の残留農薬、飼料添加物、および動物用医薬品（以下「残留農薬等」と略す。）は、科学的根拠と国際整合を踏まえたリスク分析が行われ、規制されている。日常の食事から摂取される残留農薬等の量を精緻に推計し、リスク分析に活用することは、健康を護るため、安全な食品を確保する上で、重要である。食事の習慣等は時代とともに変化するため、国内の実態に合わせて最新の情報や手法を取り入れ、残留農薬等の経口暴露量を推計する必要がある。

近年、国連の食糧農業機関（FAO）/世界保健機関（WHO）合同食品添加物専門家会議（JECFA）では、Global Estimate of Acute Dietary Exposure (GEADE) モデルに基づいた、動物用医薬品の短期暴露量の推計が行われている。食品中の動物用医薬品の国際規格基準を設定する際には、その推計値が参照されている。分担者は、国内外の食品の消費量の実態と、加工食品の原材料比率を示す逆算係数 (Reverse-yield factor; RF) に関する情報を活用し、加工における残留農薬等の増減率を示す加工係数 (Processing factor; PF) を組み入れた、経口暴露量の推計ツールを開発した。そこで本研究では、開発したツールを活用し、全国食事調査データから算出された「養殖大西洋サケ」の消費者の 97.5 パーセントイルと、サケ目魚類から検出され報告された動物用医薬品の濃度から、推計される短期暴露量の影響について考察することを目的とした。

B. 研究方法

1 年目:

1. データ解析の環境

1.1. データ解析の環境

データ解析には、サーバーコンピューター (CPU: Intel Xeon CPU E5-2620 v3 @ 2.40GHz [6 コア 12 スレッド キャッシュサイズ 15MB]、メインメモリ 96 GB、グラフィックアクセラレータ :NVIDIA Corporation GM107GL [Quadro K620]、ストレージ SSD 2,000 GB、OS Ubuntu 20.04.1 LTS [Focal Fossa]) を計算用として用いた。食品の摂取量のデータベースのデータ解析には、ローカルコンピューター (CPU Intel Core i5-6200U @ 2.30GHz [2 コア 4 スレッド キャッシュサイズ 3MB]、メインメモリ 16.0 GB、OS Windows 10 Pro、Microsoft Office Access 2019 を用いた。プログラミング言語には高速且つ柔軟な計算処理能力に加えて扱いやすさを考慮して数学・統計解析向けプログラミング言語 R (バージョン 4.1.2) を採用した。環境は Ubuntu 上に Web アプリケーション式 R 向け統合開発環境 RStudio Server (バージョン 1.3.1093) を構築した。プログラムは、ローカルコンピューターの Web ブラウザから RStudio Server へ HTTP 接続し、R Notebook 形式の Web アプリケーションとして解析処理を実行した。R 統計解析用パッケージには、データフレーム整形パッケージ tidyr (バージョン 1.1.2)、データフレーム集計・解析パッケージ dplyr (バージョン 1.0.2)、反復処理パッケージ purrr 0.3.4、文字列操作パッケージ stringr 1.4.0、グラフ

描画パッケージ `ggplot2` (バージョン 2.3.3.2) を導入した。

2. 食品の摂取量データ

2.1. データの取得

日本の食品の摂取量データは、「平成 17~19 年度 厚生労働省委託事業 摂取量調査」の結果を供した。データを含む Access データベースファイルから「Microsoft Office Access 2019」の「データのエクспорт」機能を使用して、カンマでデータを区切った Comma Separated Values (CSV) 形式のテキストファイルとして抽出した。

「日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂)」の Excel ファイルは、以下の文部科学省のホームページより取得した。日本食品標準成分表 2020 年版(八訂) https://www.mext.go.jp/a_menu/syokuhin/seibun/mext_01110.html (2022 年 1 月 25 日参照)

2.2. データの解析

国内外の食品の摂取量の調査データの比較には、日本食品標準成分表八訂の食品番号との対応表を作成した。摂取量の調査データおよび日本食品標準成分表の食品番号を解析し、部位や加工ごとに個別に記載されていた食品名の分類の精査を行った。データ取得によって抽出した CSV テキストファイルからデータ構造および調査参加者の属性を解析した。全体集計から年齢層と男女の割合と年齢層ごとの 1 人 1 日あたりの平均摂取量の割合を解析・可視化を行った。食事データ

に割り当てられた食品番号から、日本食品標準成分表八訂における食品番号ごとの 1 人 1 日あたり平均摂取量平均・標準偏差・パーセンタイル等の統計量を算出し、ヒストグラムおよび確率密度曲線を作成することで可視化した。

データ取得および前処理によって抽出した CSV 形式のデータファイルを「`readr::read_csv`」関数によって読み込んだ後、「`base::subset`」関数によって必要項目を選択した。「`dplyr::group_by`」関数によって参加者の属性をグループ化し、「`dplyr::summarise`」関数によって参加者の属性の集計を行った。

「`dplyr::mutate`」関数および「`dplyr::case_when`」関数によって年齢ごとの年齢層項目を追加し、年齢層と男女の属性の割合と年齢層ごとの 1 人 1 日あたりの平均摂取量の割合を算出した。「`dplyr::summarise`」関数によって食品番号ごとの摂取量合計・摂取量平均・摂取量標準偏差・摂取者内食品登場回数・摂取者内摂取量平均・摂取者内摂取量標準偏差・摂取者内摂取量各パーセンタイル・摂取者内平均体重を算出した。「`dplyr::summarise`」関数に「`dplyr::filter`」関数を使用した年齢項目から条件による抽出を組み合わせることで、9 歳以下と 10 歳以上の摂取者に分けて、食品番号ごとの摂取量合計・摂取量平均・摂取量標準偏差・摂取者内食品登場回数・摂取者内摂取量平均・摂取者内摂取量標準偏差・摂取者内摂取量各パーセンタイル・摂取者内平均体重を算出した。以上の一連の

流れは「base::function」関数によって関数化することで、食品分類と摂取者の属性ごとの解析結果を一括処理して算出した。「dplyr::case_when」関数によって参加者の年齢から年代を算出し、「ggplot2::geom_bar」関数によって、参加者の属性の分布をピラミッドとして可視化した。「ggplot2::geom_bar」関数によって、参加者の属性の割合を帯グラフとして作成することで可視化した。「ggplot2::geom_histogram」関数によって日本食品標準成分表の食品分類ごとのヒストグラムを作成することで可視化した。「ggplot2::geom_density」関数によって日本食品標準成分表の食品分類ごとの確率密度曲線を作成することで可視化した。

3. 食品分類と摂取量データの解析

JECFA GEADE による食品分類に対して、アルファベット (A~Y) に割り振った。各食品分類に該当する日本食品標準成分表の食品番号は以下の通り割り振った。各分類の食品の摂取量を集計し、日本と JECFA GEADE で用いられる食品の摂取量の比較グラフを作成した。

All mammalian muscle, アルファベット分類名 A:

11001, 11002, 11003, 11004, 11005,
11006, 11008, 11009, 11010, 11011,
11012, 11013, 11015, 11016, 11017,
11018, 11019, 11020, 11021, 11023,
11024, 11025, 11026, 11027, 11028,

11029, 11030, 11031, 11032, 11034,
11035, 11036, 11037, 11038, 11039,
11040, 11041, 11043, 11044, 11045,
11046, 11047, 11048, 11049, 11050,
11051, 11053, 11054, 11055, 11056,
11057, 11058, 11059, 11060, 11061,
11062, 11064, 11065, 11066, 11067,
11068, 11069, 11071, 11072, 11073,
11074, 11075, 11076, 11077, 11079,
11080, 11081, 11082, 11083, 11084,
11085, 11086, 11087, 11088, 11089,
11104, 11105, 11106, 11107, 11109, 11114,
11115, 11116, 11117, 11119, 11120, 11121,
11123, 11124, 11125, 11126, 11127, 11129,
11130, 11131, 11132, 11133, 11134, 11136,
11137, 11138, 11140, 11141, 11142, 11143,
11145, 11146, 11147, 11149, 11150, 11151,
11153, 11154, 11155, 11156, 11158, 11159,
11160, 11162, 11163, 11174, 11175, 11176,
11177, 11178, 11179, 11180, 11181, 11182,
11183, 11184, 11185, 11186, 11187, 11188,
11189, 11190, 11191, 11192, 11193, 11194,
11195, 11199, 11200, 11201, 11202,
11203, 11204, 11248, 11249, 11250,
11251, 11252, 11253, 11254, 11255,
11256, 11257, 11258, 11260, 11261,
11262, 11263, 11264, 11265, 11267,
11268, 11269, 11270, 11271, 11272,
11275, 11276, 11277, 11278, 11279,
11280, 11281, 11282, 11283

Beef and other bovinines, アルファベット分類名 B:

11004, 11005, 11006, 11008, 11009,
11010, 11011, 11012, 11013, 11015,
11016, 11017, 11018, 11019, 11020,

11021, 11023, 11024, 11025, 11026,	11203, 11281, 11282, 11283
11027, 11028, 11029, 11030, 11031,	
11032, 11034, 11035, 11036, 11037,	Goat and other capines, アルファベット
11038, 11039, 11040, 11041, 11043,	分類名 E:
11044, 11045, 11046, 11047, 11048,	11204
11049, 11050, 11051, 11053, 11054,	
11055, 11056, 11057, 11058, 11059,	House and other equines, アルファベット
11060, 11061, 11062, 11064, 11065,	ト分類名 F:
11066, 11067, 11068, 11069, 11071,	11109
11072, 11073, 11074, 11075, 11076,	
11077, 11079, 11080, 11081, 11082,	Rabbit, アルファベット分類名 G:
11083, 11084, 11085, 11086, 11087,	11003
11088, 11089, 11104, 11105, 11106, 11107,	
11248, 11249, 11250, 11251, 11252,	Mammalian trimmed fat, アルファベット
11253, 11254, 11255, 11256, 11257,	ト分類名 H:
11258, 11260, 11261, 11262, 11263,	11007, 11014, 11022, 11033, 11042,
11264, 11265, 11267, 11268, 11269,	11052, 11063, 11070, 11078, 11118,
11270, 11271, 11272	11122, 11128, 11135, 11139, 11144, 11148,
	11152, 11157, 11161, 11259, 11266,
Pork and other porcines, アルファベット	14015, 14016
ト分類名 C:	
11115, 11116, 11117, 11119, 11120, 11121,	All mammalian offal, アルファベット
11123, 11124, 11125, 11126, 11127, 11129,	分類名 I:
11130, 11131, 11132, 11133, 11134, 11136,	11090, 11091, 11092, 11093, 11094,
11137, 11138, 11140, 11141, 11142, 11143,	11095, 11096, 11097, 11098, 11099,
11145, 11146, 11147, 11149, 11150, 11151,	11100, 11101, 11102, 11103, 11108, 11164,
11153, 11154, 11155, 11156, 11158, 11159,	11165, 11166, 11167, 11168, 11169, 11170,
11160, 11162, 11163, 11174, 11175, 11176,	11171, 11172, 11173, 11196, 11197, 11198,
11177, 11178, 11180, 11181, 11182, 11183,	11273, 11274
11184, 11185, 11186, 11187, 11188, 11189,	
11190, 11191, 11192, 11193, 11194, 11195,	Mammalian liver, アルファベット分類
11276, 11277, 11278, 11279, 11280	名 J:
	11092, 11166, 11196, 11197
Sheep and other ovines, アルファベット	
ト分類名 D:	Mammalian kidney, アルファベット分
11179, 11199, 11200, 11201, 11202,	類名 K:

該当する日本食品標準成分表の食品 番号なし	10131, 10132, 10133, 10134, 10135, 10136, 10137, 10138, 10139, 10140, 10141, 10142, 10143, 10144, 10145,
Mammalian lung, アルファベット分類 名 L: 該当する日本食品標準成分表の食品 番号なし	10146, 10147, 10148, 10149, 10150, 10151, 10152, 10153, 10154, 10155, 10156, 10157, 10158, 10159, 10160, 10161, 10162, 10163, 10164, 10165, 10166, 10167, 10168, 10169, 10170,
All fish and seafood, アルファベット分 類名 M:	10171, 10172, 10173, 10174, 10175, 10176, 10177, 10178, 10179, 10180,
10001, 10002, 10003, 10004, 10005, 10006, 10007, 10008, 10009, 10010, 10011, 10012, 10013, 10014, 10015, 10016, 10017, 10018, 10019, 10020, 10021, 10022, 10023, 10024, 10025, 10026, 10027, 10028, 10029, 10030, 10031, 10032, 10033, 10034, 10035, 10036, 10037, 10038, 10039, 10040, 10041, 10042, 10043, 10044, 10045, 10046, 10047, 10048, 10049, 10050, 10051, 10052, 10053, 10054, 10055, 10056, 10057, 10058, 10059, 10060, 10061, 10062, 10063, 10064, 10065, 10066, 10067, 10068, 10069, 10070, 10071, 10072, 10073, 10074, 10075, 10076, 10077, 10078, 10079, 10080, 10081, 10082, 10083, 10084, 10085, 10086, 10087, 10088, 10089, 10090, 10091, 10092, 10093, 10094, 10095, 10096, 10097, 10098, 10099, 10100, 10101, 10102, 10103, 10104, 10105, 10106, 10107, 10108, 10109, 10110, 10111, 10112, 10113, 10114, 10115, 10116, 10117, 10118, 10119, 10120, 10121, 10122, 10123, 10124, 10125, 10126, 10127, 10128, 10129, 10130,	10181, 10182, 10183, 10184, 10185, 10186, 10187, 10188, 10189, 10190, 10191, 10192, 10193, 10194, 10195, 10196, 10197, 10198, 10199, 10200, 10201, 10202, 10203, 10204, 10205, 10206, 10207, 10208, 10209, 10210, 10211, 10212, 10213, 10214, 10215, 10216, 10217, 10218, 10219, 10220, 10221, 10222, 10223, 10224, 10225, 10226, 10227, 10228, 10229, 10230, 10231, 10232, 10233, 10234, 10235, 10236, 10237, 10238, 10239, 10240, 10241, 10242, 10243, 10244, 10245, 10246, 10247, 10248, 10249, 10250, 10251, 10252, 10253, 10254, 10255, 10256, 10257, 10258, 10259, 10260, 10261, 10262, 10263, 10264, 10265, 10266, 10267, 10268, 10269, 10270, 10271, 10272, 10273, 10274, 10275, 10276, 10277, 10278, 10279, 10280, 10281, 10282, 10283, 10284, 10285, 10286, 10287, 10288, 10289, 10290, 10291, 10292, 10293, 10294, 10295, 10296, 10297, 10298, 10299, 10300, 10301, 10303, 10304, 10305, 10306, 10307, 10308, 10309, 10310, 10311,

10312,	10313,	10314,	10315,	10316,	10046,	10047,	10048,	10049,	10050,	
10317,	10318,	10319,	10320,	10321,	10051,	10052,	10053,	10054,	10055,	
10322,	10323,	10324,	10325,	10326,	10056,	10057,	10058,	10059,	10060,	
10327,	10328,	10329,	10330,	10331,	10061,	10062,	10063,	10064,	10065,	
10332,	10333,	10334,	10335,	10336,	10066,	10067,	10068,	10069,	10070,	
10337,	10338,	10339,	10340,	10341,	10071,	10072,	10073,	10074,	10075,	
10342,	10343,	10344,	10345,	10346,	10076,	10077,	10078,	10079,	10080,	
10347,	10348,	10349,	10350,	10351,	10081,	10082,	10083,	10084,	10085,	
10352,	10353,	10354,	10355,	10356,	10086,	10087,	10088,	10089,	10090,	
10357,	10358,	10359,	10360,	10361,	10091,	10092,	10093,	10094,	10095,	
10362,	10363,	10364,	10365,	10366,	10096,	10097,	10098,	10099,	10100,	
10367,	10368,	10369,	10370,	10371,	10101,	10102,	10103,	10104,	10105,	
10372,	10373,	10374,	10375,	10376,	10106,	10107,	10108,	10109,	10110,	
10377,	10378,	10379,	10380,	10381,	10111,	10112,	10113,	10114,	10115,	
10382,	10383,	10384,	10385,	10386,	10116,	10117,	10118,	10119,	10120,	
10387,	10388,	10389,	10390,	10391,	10121,	10122,	10123,	10124,	10125,	
10392,	10393,	10394,	10395,	10396,	10126,	10127,	10128,	10129,	10130,	
10397,	10398,	10399,	10400,	10401,	10131,	10132,	10133,	10134,	10135,	
10402,	10403,	10404,	10405,	10406,	10136,	10137,	10138,	10139,	10140,	
10407,	10408,	10409,	10410,	10411,	10141,	10142,	10143,	10144,	10145,	
10412,	10413,	10414,	10415,	10416,	10146,	10147,	10148,	10149,	10150,	
10417,	10418,	10419,	10420,	10421,	10151,	10152,	10153,	10154,	10155,	
10422,	10423,	11110,	11111,	11112,	11113,	10156,	10157,	10158,	10159,	10160,
18008,	18009,	18010,	18019,	18020,		10161,	10162,	10163,	10164,	10165,
18021						10166,	10167,	10168,	10169,	10170,
						10171,	10172,	10173,	10174,	10175,
Fish, アルファベット分類名 N:						10176,	10177,	10178,	10179,	10180,
10001,	10002,	10003,	10004,	10005,		10181,	10182,	10183,	10184,	10185,
10006,	10007,	10008,	10009,	10010,		10186,	10187,	10188,	10189,	10190,
10011,	10012,	10013,	10014,	10015,		10191,	10192,	10193,	10194,	10195,
10016,	10017,	10018,	10019,	10020,		10196,	10197,	10198,	10199,	10200,
10021,	10022,	10023,	10024,	10025,		10201,	10202,	10203,	10204,	10205,
10026,	10027,	10028,	10029,	10030,		10206,	10207,	10208,	10209,	10210,
10031,	10032,	10033,	10034,	10035,		10211,	10212,	10213,	10214,	10215,
10036,	10037,	10038,	10039,	10040,		10216,	10217,	10218,	10219,	10220,
10041,	10042,	10043,	10044,	10045,		10221,	10222,	10223,	10224,	10225,

10226, 10227, 10228, 10229, 10230,	10343, 10344, 10345, 10346, 10347,
10231, 10232, 10233, 10234, 10235,	10348, 10349, 10350, 10351, 10352,
10236, 10237, 10238, 10239, 10240,	10353, 10354, 10355, 10356, 10357,
10241, 10242, 10243, 10244, 10245,	10358, 10359, 10360, 10361, 10362,
10246, 10247, 10248, 10249, 10250,	10413, 10414, 10417, 10418, 10419,
10251, 10252, 10253, 10254, 10255,	10420, 18008, 18019
10256, 10257, 10258, 10259, 10260,	
10261, 10262, 10263, 10264, 10265,	Aquatic mammal, アルファベット分類
10266, 10267, 10268, 10269, 10270,	名 Q:
10271, 10272, 10273, 10274, 10275,	11110, 11111, 11112, 11113
10276, 10277, 10278, 10389, 10390,	
10391, 10392, 10393, 10394, 10395,	Poultry muscle, アルファベット分類名
10396, 10397, 10398, 10399, 10400,	R:
10401, 10402, 10403, 10404, 10405,	11205, 11206, 11207, 11208, 11209,
10406, 10407, 10408, 10409, 10410,	11210, 11211, 11212, 11213, 11214,
10411, 10412, 10421, 10422, 18010,	11215, 11216, 11217, 11218, 11219,
18021	11220, 11221, 11222, 11223, 11224,
	11225, 11226, 11227, 11228, 11229,
Crustaceans, アルファベット分類名 O:	11230, 11237, 11238, 11240, 11247,
10319, 10320, 10321, 10322, 10323,	11285, 11286, 11287, 11288, 11289,
10324, 10325, 10326, 10327, 10328,	11290, 11291, 11292, 11293, 19532
10329, 10330, 10331, 10332, 10333,	
10334, 10335, 10336, 10337, 10338,	Poultry fat and skin, アルファベット分
10339, 10340, 10341, 10363, 10364,	類名 S:
10368, 10369, 10371, 10415, 10416,	11234, 11235, 11284
18009, 18020	
	Poultry offal, アルファベット分類名 T:
Molluscs, アルファベット分類名 P:	11231, 11232, 11233, 11236, 11239
10279, 10280, 10281, 10282, 10283,	
10284, 10285, 10286, 10287, 10288,	Liver, アルファベット分類名 U:
10289, 10290, 10291, 10292, 10293,	11232, 11239
10294, 10295, 10296, 10297, 10298,	
10299, 10300, 10301, 10303, 10304,	Kidney, アルファベット分類名 V:
10305, 10306, 10307, 10308, 10309,	該当する日本食品標準成分表の食品
10310, 10311, 10312, 10313, 10314,	番号なし
10315, 10316, 10317, 10318, 10342,	

Eggs, アルファベット分類名 W:

12001, 12002, 12003, 12004, 12005,
12006, 12007, 12008, 12009, 12010,
12011, 12012, 12013, 12014, 12015,
12016, 12017, 12018, 12019, 12020

Milk, アルファベット分類名 X:

13001, 13002, 13003, 13004, 13005,
13006, 13007, 13008, 13009, 13010,
13011, 13012, 13013, 13014, 13015,
13016, 13017, 13018, 13019, 13020,
13021, 13022, 13023, 13024, 13025,
13026, 13027, 13028, 13029, 13030,
13031, 13032, 13033, 13034, 13035,
13036, 13037, 13038, 13039, 13040,
13041, 13042, 13043, 13044, 13045,
13046, 13047, 13048, 13049, 13050,
13051, 13052, 13053, 13054, 13055,
13056, 13057, 13058, 14017, 14018,
14019

Honey, アルファベット分類名 Y:

3022

上記のように、GEADE 食品分類に対応して日本の食品番号を割り振り、「`dplyr::filter`」関数を使用してフィルタリングして食品分類ごとに集計を実施した。集計結果は、「`ggplot2::geom_bar`」関数を用いて、比較グラフを作成し考察を行った。一連の解析の流れは、「`base::function`」関数によって関数化することで、食品分類と摂取者の属性ごとの解析結果を一括処理して算出した。

2年目:

供試データ

日本の食品の摂取量データには、厚生労働省から提供された「2005年～2007年度 厚労省委託事業 摂取量調査」(以下、2000年代データと略す。)および「2016年～2019年度 厚労省委託事業食品摂取頻度・摂取量調査」(以下、2010年代データと略す。)の結果を用いた。2000年代データは、提供された Access データベースファイルから「Microsoft Office Access 2019」の「データのエクスポート」機能を使用して、カンマでデータを区切った Comma Separated Values (CSV) 形式のテキストファイルとして抽出した。2010年代データは、提供された Excel ファイルから CSV 形式のテキストファイルとして抽出した。各食品の食品番号は、以下の文部科学省のホームページより取得した「日本食品標準成分表 2020年版 (八訂)」を参照した。

データ解析

国内外の食品の摂取量の調査データは、日本食品標準成分表八訂の食品番号との対応表を作成して比較した。摂取量の調査データおよび日本食品標準成分表の食品番号を解析し、部位や加工ごとに個別に記載されていた食品名の分類の精査を行った。データ取得によって抽出した CSV テキストファイルからデータ構造および調査参加者の属性を解析した。全体集計から年齢層と男女の割合と年齢層ごとの1人1日あたりの平均摂食量の割合

を解析・可視化を行った。食事データに割り当てられた食品番号から、日本食品標準成分表八訂における食品番号ごとの1人1日あたり平均摂食量平均・標準偏差・パーセンタイル等の統計量を算出し、ヒストグラムおよび確率密度曲線を作成することで可視化した。

データ取得および前処理によって抽出した CSV 形式のデータファイルを「`readr::read_csv`」関数によって読み込んだ後、「`base::subset`」関数によって必要項目を選択した。「`dplyr::group_by`」関数によって参加者の属性をグループ化し、「`dplyr::summarise`」関数によって参加者の属性の集計を行った。

「`dplyr::mutate`」関数および「`dplyr::case_when`」関数によって年齢ごとの年齢層項目を追加し、年齢層と男女の属性の割合と年齢層ごとの1人1日あたりの平均摂食量の割合を算出した。「`dplyr::summarise`」関数によって食品番号ごとの摂取量合計・摂取量平均・摂取量標準偏差・摂取者内食品登場回数・摂取者内摂取量平均・摂取者内摂取量標準偏差・摂取者内平均体重を算出した。「`dplyr::summarise`」関数に「`dplyr::filter`」関数を使用した年齢項目から条件による抽出を組み合わせることで、9歳以下と10歳以上の摂取者に分けて、食品番号ごとの摂取量合計・摂取量平均・摂取量標準偏差・摂取者内食品登場回数・摂取者内摂取量平均・摂取者内摂取量標準偏差・摂取者内摂取量各パーセンタイル・摂取者

内平均体重を算出した。以上の一連の流れは「`base::function`」関数によって関数化することで、食品分類と摂取者の属性ごとの解析結果を一括処理して算出した。「`dplyr::case_when`」関数によって参加者の年齢から年代を算出し、「`ggplot2::geom_bar`」関数によって、参加者の属性の分布をピラミッドとして可視化した。「`ggplot2::geom_bar`」関数によって、参加者の属性の割合を帯グラフとして作成することで可視化した。「`ggplot2::geom_histogram`」関数によって日本食品標準成分表の食品分類ごとのヒストグラムを作成することで可視化した。「`ggplot2::geom_density`」関数によって日本食品標準成分表の食品分類ごとの確率密度曲線を作成することで可視化した。

食品分類

JECFA の GEADE で用いられた食品分類 A~Y に対して、各分類に該当する日本食品標準成分表 2020 年版（八訂）の食品番号を下記のように振り分けた。

All mammalian muscle, 食品分類 A:

11001, 11002, 11003, 11004, 11005,
11006, 11008, 11009, 11010, 11011,
11012, 11013, 11015, 11016, 11017,
11018, 11019, 11020, 11021, 11023,
11024, 11025, 11026, 11027, 11028,
11029, 11030, 11031, 11032, 11034,
11035, 11036, 11037, 11038, 11039,
11040, 11041, 11043, 11044, 11045,

11046, 11047, 11048, 11049, 11050,
11051, 11053, 11054, 11055, 11056,
11057, 11058, 11059, 11060, 11061,
11062, 11064, 11065, 11066, 11067,
11068, 11069, 11071, 11072, 11073,
11074, 11075, 11076, 11077, 11079,
11080, 11081, 11082, 11083, 11084,
11085, 11086, 11087, 11088, 11089,
11104, 11105, 11106, 11107, 11109, 11114,
11115, 11116, 11117, 11119, 11120, 11121,
11123, 11124, 11125, 11126, 11127, 11129,
11130, 11131, 11132, 11133, 11134, 11136,
11137, 11138, 11140, 11141, 11142, 11143,
11145, 11146, 11147, 11149, 11150, 11151,
11153, 11154, 11155, 11156, 11158, 11159,
11160, 11162, 11163, 11174, 11175, 11176,
11177, 11178, 11179, 11180, 11181, 11182,
11183, 11184, 11185, 11186, 11187, 11188,
11189, 11190, 11191, 11192, 11193, 11194,
11195, 11199, 11200, 11201, 11202,
11203, 11204, 11248, 11249, 11250,
11251, 11252, 11253, 11254, 11255,
11256, 11257, 11258, 11260, 11261,
11262, 11263, 11264, 11265, 11267,
11268, 11269, 11270, 11271, 11272,
11275, 11276, 11277, 11278, 11279,
11280, 11281, 11282, 11283

Beef and other bovines, 食品分類 B:

11004, 11005, 11006, 11008, 11009,
11010, 11011, 11012, 11013, 11015,
11016, 11017, 11018, 11019, 11020,
11021, 11023, 11024, 11025, 11026,
11027, 11028, 11029, 11030, 11031,
11032, 11034, 11035, 11036, 11037,
11038, 11039, 11040, 11041, 11043,

11044, 11045, 11046, 11047, 11048,
11049, 11050, 11051, 11053, 11054,
11055, 11056, 11057, 11058, 11059,
11060, 11061, 11062, 11064, 11065,
11066, 11067, 11068, 11069, 11071,
11072, 11073, 11074, 11075, 11076,
11077, 11079, 11080, 11081, 11082,
11083, 11084, 11085, 11086, 11087,
11088, 11089, 11104, 11105, 11106, 11107,
11248, 11249, 11250, 11251, 11252,
11253, 11254, 11255, 11256, 11257,
11258, 11260, 11261, 11262, 11263,
11264, 11265, 11267, 11268, 11269,
11270, 11271, 11272

Pork and other porcines, 食品分類 C:

11115, 11116, 11117, 11119, 11120, 11121,
11123, 11124, 11125, 11126, 11127, 11129,
11130, 11131, 11132, 11133, 11134, 11136,
11137, 11138, 11140, 11141, 11142, 11143,
11145, 11146, 11147, 11149, 11150, 11151,
11153, 11154, 11155, 11156, 11158, 11159,
11160, 11162, 11163, 11174, 11175, 11176,
11177, 11178, 11180, 11181, 11182, 11183,
11184, 11185, 11186, 11187, 11188, 11189,
11190, 11191, 11192, 11193, 11194, 11195,
11276, 11277, 11278, 11279, 11280

Sheep and other ovines, 食品分類 D:

11179, 11199, 11200, 11201, 11202,
11203, 11281, 11282, 11283

Goat and other caprines, 食品分類 E:

11204

House and other equines, 食品分類 F:

11109	10021, 10022, 10023, 10024, 10025, 10026, 10027, 10028, 10029, 10030,
Rabbit, 食品分類 G:	10031, 10032, 10033, 10034, 10035,
11003	10036, 10037, 10038, 10039, 10040, 10041, 10042, 10043, 10044, 10045,
Mammalian trimmed fat, 食品分類 H:	10046, 10047, 10048, 10049, 10050,
11007, 11014, 11022, 11033, 11042,	10051, 10052, 10053, 10054, 10055,
11052, 11063, 11070, 11078, 11118,	10056, 10057, 10058, 10059, 10060,
11122, 11128, 11135, 11139, 11144, 11148,	10061, 10062, 10063, 10064, 10065,
11152, 11157, 11161, 11259, 11266,	10066, 10067, 10068, 10069, 10070,
14015, 14016	10071, 10072, 10073, 10074, 10075, 10076, 10077, 10078, 10079, 10080,
All mammalian offal, 食品分類 I:	10081, 10082, 10083, 10084, 10085,
11090, 11091, 11092, 11093, 11094,	10086, 10087, 10088, 10089, 10090,
11095, 11096, 11097, 11098, 11099,	10091, 10092, 10093, 10094, 10095,
11100, 11101, 11102, 11103, 11108, 11164,	10096, 10097, 10098, 10099, 10100,
11165, 11166, 11167, 11168, 11169, 11170,	10101, 10102, 10103, 10104, 10105,
11171, 11172, 11173, 11196, 11197, 11198,	10106, 10107, 10108, 10109, 10110,
11273, 11274	10111, 10112, 10113, 10114, 10115, 10116, 10117, 10118, 10119, 10120,
Mammalian liver, 食品分類 J:	10121, 10122, 10123, 10124, 10125,
11092, 11166, 11196, 11197	10126, 10127, 10128, 10129, 10130, 10131, 10132, 10133, 10134, 10135,
Mammalian kidney, 食品分類 K:	10136, 10137, 10138, 10139, 10140,
該当する日本食品標準成分表の食品 番号なし	10141, 10142, 10143, 10144, 10145, 10146, 10147, 10148, 10149, 10150, 10151, 10152, 10153, 10154, 10155,
Mammalian lung, 食品分類 L:	10156, 10157, 10158, 10159, 10160,
該当する日本食品標準成分表の食品 番号なし	10161, 10162, 10163, 10164, 10165, 10166, 10167, 10168, 10169, 10170, 10171, 10172, 10173, 10174, 10175,
All fish and seafood, 食品分類 M:	10176, 10177, 10178, 10179, 10180,
10001, 10002, 10003, 10004, 10005,	10181, 10182, 10183, 10184, 10185,
10006, 10007, 10008, 10009, 10010,	10186, 10187, 10188, 10189, 10190,
10011, 10012, 10013, 10014, 10015,	10191, 10192, 10193, 10194, 10195,
10016, 10017, 10018, 10019, 10020,	10196, 10197, 10198, 10199, 10200,

10201, 10202, 10203, 10204, 10205, 10382, 10383, 10384, 10385, 10386,
 10206, 10207, 10208, 10209, 10210, 10387, 10388, 10389, 10390, 10391,
 10211, 10212, 10213, 10214, 10215, 10392, 10393, 10394, 10395, 10396,
 10216, 10217, 10218, 10219, 10220, 10397, 10398, 10399, 10400, 10401,
 10221, 10222, 10223, 10224, 10225, 10402, 10403, 10404, 10405, 10406,
 10226, 10227, 10228, 10229, 10230, 10407, 10408, 10409, 10410, 10411,
 10231, 10232, 10233, 10234, 10235, 10412, 10413, 10414, 10415, 10416,
 10236, 10237, 10238, 10239, 10240, 10417, 10418, 10419, 10420, 10421,
 10241, 10242, 10243, 10244, 10245, 10422, 10423, 18008, 18009, 18010,
 10246, 10247, 10248, 10249, 10250, 18019, 18020, 18021, 11110, 11111, 11112,
 10251, 10252, 10253, 10254, 10255, 11113, 10424
 10256, 10257, 10258, 10259, 10260,
 10261, 10262, 10263, 10264, 10265, Fish, 食品分類 N:
 10266, 10267, 10268, 10269, 10270, 10001, 10002, 10003, 10004, 10005,
 10271, 10272, 10273, 10274, 10275, 10006, 10007, 10008, 10009, 10010,
 10276, 10277, 10278, 10279, 10280, 10011, 10012, 10013, 10014, 10015,
 10281, 10282, 10283, 10284, 10285, 10016, 10017, 10018, 10019, 10020,
 10286, 10287, 10288, 10289, 10290, 10021, 10022, 10023, 10024, 10025,
 10291, 10292, 10293, 10294, 10295, 10026, 10027, 10028, 10029, 10030,
 10296, 10297, 10298, 10299, 10300, 10031, 10032, 10033, 10034, 10035,
 10301, 10303, 10304, 10305, 10306, 10036, 10037, 10038, 10039, 10040,
 10307, 10308, 10309, 10310, 10311, 10041, 10042, 10043, 10044, 10045,
 10312, 10313, 10314, 10315, 10316, 10046, 10047, 10048, 10049, 10050,
 10317, 10318, 10319, 10320, 10321, 10051, 10052, 10053, 10054, 10055,
 10322, 10323, 10324, 10325, 10326, 10056, 10057, 10058, 10059, 10060,
 10327, 10328, 10329, 10330, 10331, 10061, 10062, 10063, 10064, 10065,
 10332, 10333, 10334, 10335, 10336, 10066, 10067, 10068, 10069, 10070,
 10337, 10338, 10339, 10340, 10341, 10071, 10072, 10073, 10074, 10075,
 10342, 10343, 10344, 10345, 10346, 10076, 10077, 10078, 10079, 10080,
 10347, 10348, 10349, 10350, 10351, 10081, 10082, 10083, 10084, 10085,
 10352, 10353, 10354, 10355, 10356, 10086, 10087, 10088, 10089, 10090,
 10357, 10358, 10359, 10360, 10361, 10091, 10092, 10093, 10094, 10095,
 10362, 10363, 10364, 10365, 10366, 10096, 10097, 10098, 10099, 10100,
 10367, 10368, 10369, 10370, 10371, 10101, 10102, 10103, 10104, 10105,
 10372, 10373, 10374, 10375, 10376, 10106, 10107, 10108, 10109, 10110,
 10377, 10378, 10379, 10380, 10381, 10111, 10112, 10113, 10114, 10115,

10116, 10117, 10118, 10119, 10120, 10393, 10394, 10395, 10396, 10397,
 10121, 10122, 10123, 10124, 10125, 10398, 10399, 10400, 10401, 10402,
 10126, 10127, 10128, 10129, 10130, 10403, 10404, 10405, 10406, 10407,
 10131, 10132, 10133, 10134, 10135, 10408, 10409, 10410, 10411, 10412,
 10136, 10137, 10138, 10139, 10140, 10421, 10422, 10423, 18010, 18021,
 10141, 10142, 10143, 10144, 10145, 10424
 10146, 10147, 10148, 10149, 10150,
 10151, 10152, 10153, 10154, 10155, Crustaceans, 食品分類 O:
 10156, 10157, 10158, 10159, 10160, 10319, 10320, 10321, 10322, 10323,
 10161, 10162, 10163, 10164, 10165, 10324, 10325, 10326, 10327, 10328,
 10166, 10167, 10168, 10169, 10170, 10329, 10330, 10331, 10332, 10333,
 10171, 10172, 10173, 10174, 10175, 10334, 10335, 10336, 10337, 10338,
 10176, 10177, 10178, 10179, 10180, 10339, 10340, 10341, 10363, 10364,
 10181, 10182, 10183, 10184, 10185, 10368, 10369, 10371, 10415, 10416,
 10186, 10187, 10188, 10189, 10190, 18009, 18020
 10191, 10192, 10193, 10194, 10195,
 10196, 10197, 10198, 10199, 10200, Molluscs, 食品分類 P:
 10201, 10202, 10203, 10204, 10205, 10279, 10280, 10281, 10282, 10283,
 10206, 10207, 10208, 10209, 10210, 10284, 10285, 10286, 10287, 10288,
 10211, 10212, 10213, 10214, 10215, 10289, 10290, 10291, 10292, 10293,
 10216, 10217, 10218, 10219, 10220, 10294, 10295, 10296, 10297, 10298,
 10221, 10222, 10223, 10224, 10225, 10299, 10300, 10301, 10303, 10304,
 10226, 10227, 10228, 10229, 10230, 10305, 10306, 10307, 10308, 10309,
 10231, 10232, 10233, 10234, 10235, 10310, 10311, 10312, 10313, 10314,
 10236, 10237, 10238, 10239, 10240, 10315, 10316, 10317, 10318, 10342,
 10241, 10242, 10243, 10244, 10245, 10343, 10344, 10345, 10346, 10347,
 10246, 10247, 10248, 10249, 10250, 10348, 10349, 10350, 10351, 10352,
 10251, 10252, 10253, 10254, 10255, 10353, 10354, 10355, 10356, 10357,
 10256, 10257, 10258, 10259, 10260, 10358, 10359, 10360, 10361, 10362,
 10261, 10262, 10263, 10264, 10265, 10372, 10373, 10413, 10414, 10417,
 10266, 10267, 10268, 10269, 10270, 10418, 10419, 10420, 18008, 18019
 10271, 10272, 10273, 10274, 10275,
 10276, 10277, 10278, 10376, 10377, Aquatic mammal, 食品分類 Q:
 10378, 10379, 10380, 10381, 10382, 11110, 11111, 11112, 11113
 10383, 10384, 10385, 10386, 10387,
 10388, 10389, 10390, 10391, 10392, Poultry muscle, 食品分類 R:

11205, 11206, 11207, 11208, 11209, 13036, 13037, 13038, 13039, 13040,
11210, 11211, 11212, 11213, 11214, 13041, 13042, 13043, 13044, 13045,
11215, 11216, 11217, 11218, 11219, 13046, 13047, 13048, 13049, 13050,
11220, 11221, 11222, 11223, 11224, 13051, 13052, 13053, 13054, 13055,
11225, 11226, 11227, 11228, 11229, 13056, 13057, 13058, 14017, 14018,
11230, 11237, 11238, 11240, 11247, 14019
11285, 11286, 11287, 11288, 11289,
11290, 11291, 11292, 11293, 19532

Poultry fat and skin, 食品分類 S:

11234, 11235, 11284

Poultry offal, 食品分類 T:

11231, 11232, 11233, 11236, 11239

Liver, 食品分類 U:

11232, 11239

Kidney, 食品分類 V:

該当する日本食品標準成分表の食品
番号なし

Eggs, 食品分類 W:

12001, 12002, 12003, 12004, 12005,
12006, 12007, 12008, 12009, 12010,
12011, 12012, 12013, 12014, 12015,
12016, 12017, 12018, 12019, 12020

Milk, 食品分類 X:

13001, 13002, 13003, 13004, 13005,
13006, 13007, 13008, 13009, 13010,
13011, 13012, 13013, 13014, 13015,
13016, 13017, 13018, 13019, 13020,
13021, 13022, 13023, 13024, 13025,
13026, 13027, 13028, 13029, 13030,
13031, 13032, 13033, 13034, 13035,

Honey, 食品分類 Y:

3022

水産物の分類

養殖の実績のある魚類ならびに甲
殻類の水産物は、水産用医薬品の使用
基準が設定されているすずき目、にし
ん目、こい目、うなぎ目、かれい目、
ふぐ目、甲殻類（出典：「水産用医薬品
について第 33 報」、農林水産省 消費・
安全局 畜水産安全管理課、2020 年 1
月 31 日）を参照し、それぞれに食品
番号を下記の通り割り振った。

すずき目魚類:

10003, 10004, 10005, 10006, 10007,
10037, 10108, 10154, 10155, 10156,
10157, 10185, 10188, 10190, 10191,
10192, 10193, 10194, 10195, 10212,
10233, 10241, 10242, 10243, 10253,
10254, 10270, 10389, 10390, 10391,
10392, 10403, 10404, 10405, 10406,
10408, 10411, 10424, 10450, 10451,
10452, 10453, 10454, 10455, 10456

にしん目魚類:

10017, 10021, 10022, 10023, 10024,
10025, 10026, 10027, 10028, 10029,
10065, 10130, 10131, 10132, 10133,

10146, 10147, 10148, 10275, 10402

こい目魚類:

10119, 10120, 10121, 10213, 10214,
10216, 10238, 10239, 10240, 10251,
10449

うなぎ目魚類:

10067, 10068, 10069, 10070

かれい目魚類:

10103, 10234, 10235, 10399, 10410

ふぐ目魚類:

10071, 10072, 10107, 10236

甲殻類:

10321, 10322, 10323

各食品の摂取量集計とばく露量推計

上記のように分類した食品番号は、食品番号をキーとして、食事調査データの摂取量データに紐付けることで、1才以上6才以下男女、7才以上64才以下男女、65才以上男女、14才以上50才以下女性の4つの世代ごとに各分類の食品の摂取量と四分位数および97.5%tile値を集計し、摂取量の比較グラフを作成した。すなわち、「`dplyr::filter`」関数を使用してフィルタリングして食品分類ごとに食品の摂取量を集計した。集計した結果は、「`ggplot2::geom_bar`」関数を用いて、比較グラフを作成し考察を行った。一連の解析の流れは、「`base::function`」関数によって関数化することで、食品分類

と摂取者の属性ごとの解析結果を一括処理して算出した。

3年目:

1. データ解析の環境設定

データ解析には、Ubuntu OS 上に Web アプリケーション式 R 言語向け統合開発環境「RStudio Server (Version 1.3.1093)」を構築した PC を用いた。解析プログラムには、R (Version 4.1.2)、データフレーム整形パッケージ「`tidyr_1.3.0`」、データフレーム集計・解析パッケージ「`dplyr_1.0.2`」、並列ループ処理パッケージ「`foreach_1.5.2`」、文字列操作パッケージ「`stringr_1.4.0`」、可視化パッケージ「`ggplot2_2.3.3.2`」、日付・時刻処理パッケージ「`lubridate_1.9.2`」、開発向けパッケージ群「`devtools_2.4.5`」を用いた。ベイズモデリングには、Stan を用いた。Stan 向け R 言語パッケージには、Stan インターフェースパッケージ「`rstan_2.21.3`」、ベイズモデル可視化パッケージ「`bayesplot_1.10.0`」、ならびに、ベイズモデル検証パッケージ「`loo_2.6.0`」を用いた。

2. 食品の消費量データの解析

解析には、H17~19年度厚労省委託事業 摂取量調査と日本食品標準成分表(八訂)の情報を供した。食品の消費量データは、日本食品標準成分表の食品番号ごとに食品の種類や調理・加工方法に分けて集計を行い、その集計結果を元に、年齢区分ごとの1人1日あたりの平均消費量の割合を解析した。食品番号ごとの調査対象者数、1人1日あたり平均摂食量平均値、標準偏差、パーセンタイル等の統計量を算出し、ヒストグラムおよび確率密度曲線

を作成することで可視化した。

2. 1. データ解析結果の可視化

データ取得および前処理によって抽出した CSV 形式のデータファイルは、「readr」パッケージから read_csv 関数を用いて読み込んだ後、「base」パッケージの subset 関数によって必要項目を選択した。「dplyr」パッケージから group_by 関数を使用して、摂取量調査対象者の属性をグループ化し、「dplyr」パッケージの summarise 関数によって調査対象者の属性の集計を行った。

「dplyr」パッケージの mutate 関数および「dplyr」パッケージの case_when 関数を使用して、年齢区分項目を追加し、年齢区分ごとの 1 人 1 日あたりの平均消費量の割合を算出した。食品番号ごとの消費量は、「dplyr」パッケージの summarise 関数を用いて算出した。

「dplyr」パッケージの summarise 関数と「dplyr」パッケージの filter 関数を組み合わせて年齢項目から条件による抽出を行い、2~9 歳と 10 歳以上の調査対象者に分けて、食品番号ごとの消費量を集計した。以上の解析の流れは、「base」パッケージの function 関数によって関数化することで、食品分類と調査対象者の属性ごとの解析結果を一括処理して算出した。日本食品標準成分表（八訂）の食品分類ごとのヒストグラムの作成には、「ggplot2」パッケージから geom_histogram 関数を用いた。日本食品標準成分表の食品分類ごとの確率密度曲線は、「ggplot2」パッケージから geom_density 関数を用いて作成した。

2. 2. 加工食品の原材料的食品への分解

RF 値には、既報の RF データベース

^{1,2)}を用いた。加工食品の消費量データは、消費量に RF 値を掛け合わせ、原材料的食品の消費量に換算した。複数の加工プロセスを経た加工食品については、各加工プロセスにおける RF 値を掛け合わせて算出した。

2. 3. 魚類分類

日本食品標準成分表に記載された魚類は、「広島大学 デジタル自然史博物館 魚類図鑑/分類」、「市場魚介類図鑑 ぼうずコンニャク」、「魚の一覧-Wikipedia」を参照し、魚目と想定する魚種の「魚類分類一覧」を作成した。食品番号、食品名、魚種の情報を取り纏め、「食品成分表魚種リスト」を作成した。「食品成分表魚種リスト」に「魚類分類一覧」をマッチングさせ、魚類は魚目別に分類した。

2. 4. ベイズ推測

各食品番号に基づく消費量データは、JECFA 採用の食品分類に対応したかたちで割り振った食品分類から、「dplyr」パッケージの filter 関数を使用してフィルタリングし、食品分類ごとに集計した。集計の結果は、「ggplot2」パッケージの geom_bar 関数を使用して比較グラフを作成した。一連の計算の流れは、「base」パッケージの function 関数によって関数化することで、食品分類と摂取者の属性ごとの解析結果を一括処理した。食品の消費量データから JECFA 採用の食品分類のうち、「食品分類 R（家禽類の筋肉）」と「食品分類 S（家禽類の脂肪・皮）」については、「2~9 才」「10 才以上」の世代ごとに「平均値」「中央値」「最大値」「最小値」「97.5 パーセンタイル」「99 パーセンタイル」の各代表値のベイズ推測を行った。「ウナギ目」「サケ目」「スズ

キ目」「その他の魚目」の4種別については、「1~6才」「7~64才」「65才以上」「14~50才女性」の世代ごとに「平均値」「中央値」「最大値」「最小値」「97.5パーセンタイル」「99パーセンタイル」の各代表値のベイズ推測を行った。同様に JECFA のデータに合わせた「10才以上」「2~9才」の世代ごとにベイズ推測を行った。ベイズ推測は、消費量データの実測値を元に事前に仮定した確率分布を用いて、Markov Chain Monte Carlo method (MCMC 法) により生成したシミュレーションモデルから行った。MCMC 法は、確率統計的プログラミング言語「Stan」および R 言語向け Stan インターフェースパッケージ「RStan」を使用して実装した。Stan プログラムは、入力値に確率分布を掛け合わせたモデルの定義に加えて予測値の計算式を組み込み、モデリングの結果から RStan パッケージの `extract` 関数によって各代表値の事後予測値を抽出した。消費量データは、最小値が 0 であるため、0 以上無限遠点まで正の連続値を入力値および出力値として対数化や除算が発生しない確率分布を想定した。また、特定の世代における特定の食品の調査対象者の人数が極少数の場合にも計算可能な確率モデルを事前分布として指数分布、ガンベル分布、ガンマ分布の3種類を検証した。

指数分布は、平均生起回数 β のパラメータを使用して $Exponential(y|\beta) = \beta e^{-\beta x}$ ($0 \leq y < \infty$) の計算式で表される連続型確率分布である。ガンベル分布は、位置パラメータ μ と尺度パラメータ β を使用して $Gumbel(y|\mu, \beta) = \frac{1}{\beta} e^{-\frac{y-\mu}{\beta}} e^{-e^{-\frac{y-\mu}{\beta}}}$ ($-\infty < y < \infty$) の計算式で表される連続型確率分布である。ガンマ分布は、形状パラメータ α と尺度パラメータ β

を使用して $Gamma(y|\alpha, \beta) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} y^{\alpha-1} e^{-\beta y}$ ($0 \leq x < \infty$) の計算式で表される連続型確率分布である。Stan による MCMC モデリングは、「Stan Functions Reference Version 2.32」を参考に、チェーン数 16、イテレーション回数 4000、ウォームアップ期間を 2000、間引き数 2、乱数シード 1 にそれぞれ設定して実行した。構築したモデルは、rstan パッケージの `traceplot` 関数によるトレースプロットと、bayesplot パッケージの `rhat` 関数によって得られた各種パラメータの `rhat` 値が 1.1 未満に収まっていることから、各モデルが収束したことを確認した。bayesplot パッケージの `ppc_dens_overlay` 関数によって得られたモデルの確率密度曲線から事後分布の確認を行った。

2. 5. ベイズモデルの評価

MCMC によって得られた各ベイズモデルは、loo パッケージから Widely Applicable Information Criterion (WAIC) 関数を使用して算出された WAIC を基に、評価した。食事調査によって得られた消費量データの 97.5 パーセンタイル実測値を横軸、ベイズ推測から得られた 97.5 パーセンタイル推測値を縦軸にした散布図を作成し、推測のずれを確認した。食事調査の消費量データのサンプルサイズを横軸、食事調査によって得られた消費量データの 97.5 パーセンタイル実測値と、ベイズ推測から得られた 97.5 パーセンタイル推測値の比率を縦軸にした散布図を作成し、サンプルサイズと推測精度の関係を確認した。

2. 6. 短期暴露量の算出

短期暴露量の推計には、GEADE の

考え方に基づいて、方程式（式1）を用いた。動物用医薬品の検出濃度（CP）には、より安全側で推計することとし、厚労省が公表している動物用医薬品の検出データの中から報告のあった最高値を用いた。推計された短期暴露量は、FAO/WHO から報告された急性参照用量（ARfD）と比較して考察した。

短期暴露量（mg/kg b.w./day）＝

$$CP_{95/95UTL} \times 0.001 \times \max_{Foods} \left\{ PF_{Food} \times \prod_{nth\ breakdown} RF_{nth\ breakdown}^{Food} \times (FC \div BW)_{97.5\%tile}^{Food} \right\}$$

式1. GEADE モデルに基づいた短期暴露量の推計

CP, 休薬期間中の残留試験結果の残留濃度 95 パーセンタイルに対する片側 95%信頼区間の上限値（95/95 UTL）但し、本研究では、CP には、検出された動物用医薬品の最高濃度を用いた。PF, 加工食品における調理・加工時の動物用医薬品の濃度変化率

但し、本研究では、変化なし[=1]と仮定した。

RF, 加工食品から原材料的食品に換算する逆算係数

FC, 一日一人当たりの食品の消費量（g/day/person, 120 人以上からの消費量 97.5 パーセンタイルを推奨）

BW, 食事調査対象者の体重（kg）

C. 研究結果

1 年目：

短期ばく露量の推定は、GEADE で評価されている。すなわち、食事調査等から得られた食品の摂取量 97.5% タイル値と、食品中の動物用医薬品等の残留量 95% タイル値を乗じて算出さ

れる平均体重あたりの数値から評価されている。本分担研究では、先ず、国内外の食事調査データの GEADE への影響を評価するため、国内外の食事調査で収集された食品の摂取量 97.5% タイル値の情報に基づいて解析した。FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）で用いられている食品ならびに動物用飼料のコーデックス分類（2021 年時点）によると、畜水産物は、5 つのクラスに分類されており、その内、動物由来の食品はクラス B（食品、動物由来）とクラス E（加工食品、動物由来）にあたる。両クラスに収載されている食品の種類と数を集計した結果、畜水産物の食品は、コーデックス分類には合計 459 種類、日本食品標準成分表 2020 年版には 851 種類含まれていた。コーデックス分類クラス B の 9 番のトカゲやヘビを含む爬虫類と一部の両生類以外のすべての食品タイプ（クラス B の 6～10 番、クラス E の 16～19 番）に該当する日本食品標準成分表の食品が存在した。日本食品標準成分表の食品分類の数は、コーデックス分類と比較して約 1.9 倍であった。水産物については、コーデックス分類（クラス B の 8～10 番）と日本食品標準成分表の食品分類 10 番が該当した。コーデックス分類に含まれる水産物の種類は、甲殻類、魚類やクジラ等の海産哺乳動物を含むクラス B8 番 251 種類、両生類等を含むクラス B9 番 16 種類、軟体動物を含むクラス B10 番 41 種類であった。日本食品標準成分表に含まれる水産物の種類は、魚類 131

種類、貝類 23 種類、えび・かに類 12 種類、いか・たこ類 9 種類、ほや・うに・くらげ等を含むその他 7 種類であった。その内、動物用医薬品等の残留が最も懸念される養殖される水産物は 24 種類、海外で養殖される水産物は 8 種類であると推察された。コーデックス分類の中で、平均的な日本人において食経験がないもしくは少ない水産物は、クラス B の 8 番で 29%、9 番で 87%、10 番で 12%であった。

2016 年に JECFA にて動物性医薬品等の短期ならびに長期ばく露量の推計に用いられた食品の摂取量データを、各食品分類に合わせて、2005～2007 年に行われた日本の全国摂取量調査のデータを集計した。JECFA で用いられた食品の摂取量データは、FAO/WHO が世界中の国や地域から報告される 2～9 歳の小児と 9 歳以上の一般人の食品摂取量の調査データから統計解析して得られた 97.5%タイル値である。国内の全国食事調査と比較した結果、日本人を対象にして得られた全国食事調査データにはデータ量の少ない食品（食品分類 D,E,F,G,H,K,L,S,V,Y, n<4）が含まれていた。日本の食品の摂取量データはなく JECFA の食品の摂取量データにはある食品は、食品分類 E,G,K,L であった。逆に、JECFA の食品の摂取量データはなく日本の食品の摂取量データにはある食品は、食品分類 Q,U であった。食事調査データの中に十分なデータが存在した場合、多くの食品の摂取量分布は、対数正規分布になることが

示唆された。小児においては、多くの食品分類において十分な調査データが存在しないため、各パーセンタイル値（50%tile, 95%tile, 97.5%tile, 99%tile）を算出することができなかった。

国内外のばく露量評価において用いられる摂取量データを比較するため、JECFA の食品の摂取量データと全国食事調査データを集計して得られた食品の摂取量データの比較を行った。日本人の摂取量については、多くの食品分類において、加工食品を含む場合の方が、加工食品を含まない場合よりも多かった。日本の 97.5%tile 摂取量が JECFA の 97.5%tile 摂取量を超えるのは、食品分類 S (Poultry fat and skin) のみであった。その他の食品分類は、JECFA の 97.5%tile 摂取量が日本の 97.5%tile 摂取量を上回った。この傾向は、2～9 歳の小児と 9 歳以上の一般人で同様であった。JECFA の 97.5%tile 摂取量は、食品分類 S 以外で、1.5～19.8 倍（9 歳以上）、1.9～10.5 倍（2～9 歳）であった。食品分類 S については、日本の 97.5%tile 摂取量は 9 歳以上のデータで 2.5 倍（日本 125 g/person per day、JECFA 50 g/person per day）、2～9 歳のデータで 1.4 倍（日本 28 g/person per day、JECFA 20 g/person per day）であった。

2 年目：

1. 畜水産物の食品分類と摂取量の比較

GEADE は、2015 年に開催された JECFA 第 81 回会議で、実際に短期ばく

露量の推計に用いられた。その際、推計に必要となる食品の摂取量データは、JECFA が分類した 25 種類(A~Y グループ)に分類され提示された。そこで、厚労省より提供を受けた食事調査データから、食品分類毎に加工食品を含む/含まないものをそれぞれ合算して、食品の摂取量 97.5%tile 値を求めた。JECFA と日本のデータから、グループ別に分類した食品の摂取量 97.5%tile 値を比較した結果、JECFA の 97.5%tile 値を超える日本の 97.5%tile 値は、食品分類 S (家禽類の脂肪・皮)のみであった。その他の食品分類は、JECFA の 97.5%tile 値は、日本の 97.5%tile 値を上回った。この傾向は、2000 年代データと 2010 年代データで同様の傾向を示した。家禽類全体においては、JECFA では、97.5%tile 値は、筋肉(食品分類 R)、脂肪・皮(食品分類 S)、内臓(食品分類 T)に示されているが、肝臓(食品分類 U)と腎臓(食品分類 V)には示されていなかった。一方、日本の場合は、腎臓(食品分類 V)のみ食品の摂取量データは報告されていなかった。家禽類については、加工食品を含む場合において食品分類 R, S, T の JECFA の 97.5%tile 値は、日本の 97.5%tile 値と比較して、一般はそれぞれ 4.39~6.22 倍、0.33~0.40 倍、1.91~2.60 倍、小児はそれぞれ 3.16~3.62 倍、0.26~0.70 倍、1.27~2.10 倍であった。各国や地域で行われる食事調査方法は異なっており、単純比較はできないが、以上の結果は、日本の食品分類 S の摂取量は、諸外国に比べ高い傾

向にある可能性が示唆された。

2. 水産物の摂取量について

全国食事調査のデータを参照し、水産用医薬品の使用基準が設定されている対象魚種(すずき目、にしん目、こい目、うなぎ目、かれい目、ふぐ目、甲殻類)の摂取量を解析した。水産用医薬品の使用が承認されている魚種別に、日本食品標準成分表の食品番号を割り当てた。その結果、各魚種に該当する食品番号は、調理方法別に登録してあるものを含め、最大 9 種類の食品が該当した。また、使用基準が定められている魚種のうち、該当する食品番号が存在しないものは、例えば、すずき目魚類に該当する「ぶりひら」、「ひらあじ」、「へだい」、「いしがきだい」、「ふえふきだい」、「こしょうだい」、「にぎだい」、「すぎ」、「おおにべ」、「にべ」、「きじはたくえ」、「あら」、にしん目魚類(注:製造販売の承認における分類(平成 3 年設定)であるため、現行の分類学上の「目」と異なる。出典:「水産用医薬品について第 33 報」、農林水産省 消費・安全局 畜水産安全管理課、2020 年 1 月 31 日)に該当する「さつきます」、かれい目魚類に該当する「ほしがれい」、「まつかわ」であった。

各目魚類(食品分類 N)並びに甲殻類(食品分類 O)の食事調査データから、1 日の平均、最大、97.5%タイル値摂取量(g/day)を計算した。各目魚類の摂取量は、調査した各年齢層別で異なっており、1~6 歳までの小児で最も

少なく 41.5~103.8 g/day (2000 年代データ)、66.5~109.6 g/day (2010 年代データ) であった。最大の摂取量は、両年代データ共通で、65 歳以上 (149.0~346.6 g/day (2000 年代データ)、141.0~255.0 g/day (2010 年代データ)) であった。甲殻類についても、1~6 歳までの小児で最も少なく 69.8 g/day (2000 年代データ)、50.2 g/day (2010 年代データ) であった。最大の摂取量は、7~64 歳の 90.0 g/day (2000 年代データ)、65 歳以上の 89.3 g/day (2010 年代データ) であった。

3 年目 :

97.5 パーセンタイルの推測

食事調査の中で得られたデータの少ない食品の消費量分布については、H17~H19 年度厚労省委託事業 摂取量調査からデータの多い食品 (「食品分類 R (家禽類の筋肉)」) を参考にベイズ推測を行った。7~64 才の 10,352 人から報告された鶏肉のデータを用いて、ガンマ分布、ガンベル分布、指数分布を事前分布として MCMC を用い、ベイズ推測し、「97.5 パーセンタイル」を求めた。MCMC モデリング (chain=4, iter=1000 又 chain=16, iter=4000) の結果、実データから求めた 97.5 パーセンタイル (182 g/day) と最も近い値は、ガンマ分布を当てはめたものから推測した値 (181 g/day) であった。FAO/WHO は、97.5 パーセンタイルは食品を消費した記録のある者の人数 120 人以上の記録から算出することを推奨している。食事調査の中で得られた魚類に関するデータについては、120 人以下からの消費記録が多い。そこで、上述したガンマ分布を

事前分布とした MCMC モデリングを用いて、魚類に関するデータから各々の統計値をベイズ推測した。

まず、食事調査の対象となっている魚類を「ウナギ目」「サケ目」「スズキ目」「その他の魚目」の 4 種別の目別の魚類に分類した。「スズキ目」は計 141 種類 (全体の 46.2%)、「その他の魚類」は計 113 種類 (全体の 37.0%)、「サケ目」は計 43 種類 (全体の 14.1%)、「ウナギ目」は計 7 種類 (全体の 2.3%) に分類された。最も消費量の多いものは、「スズキ目」に属する「まるあじ」を焼いた「まるあじ・焼き」(食品番号 10394) で、一人 1 回あたりの消費量は 200 g であった。最も消費量の少ない食品は、「その他の魚類」に属する「とびうお 焼き干し」(食品番号 10422) で、一人 1 回あたりの消費量は 0.7 g であった。

次に、「1~6 才」「7~64 才」「65 才以上」「14~50 才女性」の年齢区分ごとに MCMC モデリングを行い、97.5 パーセンタイルをベイズ推測した (以下、推測値と略す。)、食事調査で報告されたデータより求められた 97.5 パーセンタイル (以下、実測値と略す。) と比較した。その結果、「ガンマ分布」と仮定した場合、推測値は、年齢区分に関係なく、最も実測値に近い値が推測された。また、調査データ数が多いほど、推測値は実測値に近くなる傾向が示唆された。実測値を縦軸に、推測値を横軸に作成した散布図から、両値を比較した結果、サンプルサイズが大きいほど両値の差が縮小した。サンプルサイズを横軸に、実測値と推測値の比を縦軸に作成した散布図を作成した結果、サンプルサイズが 200 程度を超えると両値の比が 1 に収束する傾向にあることが示唆された。ガンマ分布

を事前分布として、MCMC モデリング (chain=16, iter=4,000) で 97.5 パーセントアイルを推測した。その結果、2~9 歳でウナギ目 (実測値 140.3 g/day、推測値 129.0 g/day)、サケ目 (実測値 171.5 g/day、推測値 168.2 g/day)、スズキ目 (実測値 115.1 g/day、推測値 118.3 g/day)、その他の魚類 (実測値 105.6 g/day、推測値 100.8 g/day)、10 歳以上でウナギ目 (実測値 226.0 g/day、推測値 208.4 g/day)、サケ目 (実測値 289.7 g/day、推測値 263.6 g/day)、スズキ目 (実測値 208.6 g/day、推測値 200.7 g/day)、その他の魚類 (実測値 204.4 g/day、推測値 199.7 g/day) であった。実測値と推測値の比は、0.97~1.10 であった。

逆算係数 RF データベースの構築

全国食事調査で得られた食品の消費量データを元に、全ての食品からの経口暴露を想定し推計するためには、食品中の残留農薬等検査で検査対象となっている生鮮食品以外に、加工食品からの影響も考慮する必要がある。加工食品については、調理加工前の代表的な原材料食品の種類と量を推計するため、RF を設定する必要がある。本研究では、日本食品標準成分表 2020 年版 (八訂) の栄養成分値ならびに原材料に関する情報を用いて算出された既報の RF を用いた。魚を原材料に加工される、例えば、だて巻き、魚肉ハム、黒はんぺん、魚肉ソーセージ、さつま揚げ、焼き竹輪等の加工食品については、可能な限り、原料となる魚を特定し、全国食事調査の調査対象となっている食品全体からの魚の消費量を推計した。

動物用医薬品の短期暴露量と推計値

の考察

食品消費量データ、RF、残留農薬等の増減率を示す加工係数 PF の情報を活用し、厚生労働省が公表した、サケ目魚類から検出された動物用医薬品の短期暴露量の推計を試みた。短期暴露量の推計には、GEADE の考え方に基づいて、方程式 (式 1) を組み入れて Microsoft Excel のマクロを活用して開発した自動計算ツールを用いた。まず、全国食事調査データから、養殖大西洋サケ (皮つき生 [食品番号 10144]、皮なし生 [食品番号 10438]) とその加工食品 (水煮 [食品番号 10433,10439]、蒸し [食品番号 10434,10440]、電子レンジ調理 [食品番号 10435,10441]、焼き [食品番号 10145,10442]、ソテー [食品番号 10436,10443]、天ぷら [食品番号 10437,10444]) にそれぞれ振られた食品番号をもとに、全国食事調査データから該当する食品の消費量データを集計した。加工食品については、RF を用いて、原材料となると推測される一次生鮮食品の皮なし生 [食品番号 10438] の養殖大西洋サケに換算して集計した。短期間 (通常 24 時間) に経口摂取しても、FAO/WHO が公表した健康への悪影響が生じないと推定される体重 1 kg あたりの一日消費量と定義される急性参照用量 (Acute Reference Dose; ARfD) と比較するための短期暴露量を推計した。本研究では、動物用医薬品の検出濃度として、より安全側で短期暴露量を推計するため、2017~2018 年度の動物用医薬品等のモニタリングから、厚労省が報告した 4 種類の品目 (エマメクチン安息香酸塩、オキシテトラサイクリン、スルファモノメトキシシ、ヒドロコルチゾン) の検出濃度情報のうち、最高濃度を用いた。

推計された暴露量と ARfD との比（対 ARfD 比）を算出したところ、輸入品で検出された殺菌剤オキシテトラサイクリンにおける 7.3%（1～6 歳の年齢区分の場合）が最高値であった。国産品の場合、対 ARfD 比の最高値は、エマメクチン安息香酸塩の 0.9%（同じく、1～6 歳の年齢区分の場合）であった。

D. 考察

本研究では、GEADE に基づく動物性医薬品等の短期ばく露量の推定に必要な食品の分類ならびに各分類における摂取量を調査した。2016 年に JECFA にて動物性医薬品等の短期ならびに長期ばく露量の推計に用いられた食品の摂取量データは、食品の摂取量傾向は時代によって変化することから、概ね 5～10 年を目途に各国から報告されている食事調査の結果を基に集計されたものが用いられている。各国の食文化の違いを反映していることから、食事調査対象の食品の種類や摂取量は異なっており、国際機関では日本で食されない食品も多く調査対象とされていることが示唆された。2016 年に JECFA で短期ばく露量の推定に用いられた食品の摂取量と日本の食品の摂取量（2005～2007 年の全国摂取量調査のデータ）を比較した結果、食品分類 S（家禽類の脂肪と皮）以外は、GEADE に基づく短期ばく露量の推定に用いられる食品の摂取量は JECFA では日本に比べ 1.5～19.8 倍（9 歳以上）、1.9～10.5 倍（2～9 歳）高くなる傾向にあることが分かった。

食品分類 S（家禽類の脂肪と皮）の食品の摂取量データは、9 歳以上のデータで 2.5 倍（日本 125 g/person per day、JECFA 50 g/person per day）、2～9 歳のデータで 1.4 倍（日本 28 g/person per day、JECFA 20 g/person per day）であった。

JECFA で採用されている食品の摂取量調査対象の食品は、日本の食事調査とは異なる食品のデータを集計したものであった。日本では食されない水産物（class B, type 8）、両生類（class B, type 9）、無脊椎動物（class B, type 10）が調査対象として集計されていることが分かった。

水産物からの動物性医薬品等の影響は、特に養殖における使用が懸念される。日本の食事調査対象の食品は、文部科学省から公表されている日本食品標準成分表に基づいて調査されている。調査対象の水産物には、国内で養殖されている、もしくは養殖の経験のある水産物は 24 種類、海外で養殖されている可能性のある水産物は 8 種類存在していた。水産物に関しては、このような食品について動物性医薬品等のばく露量の影響を詳細に調査する必要があると考えられた。

鶏のむねの皮以外の畜産物の 97.5% タイル値は、JECFA で用いられる値と比較して日本の全国食事調査データは、2～9 歳で 1.84～10.50 倍、10 歳以上で 1.50～19.25 倍高かった。鶏皮/皮下脂肪の 97.5% タイル値は、JECFA では EFSA と比較して大人で 0.14 倍、日本と比較して 2～9 歳で 0.71 倍、10 歳

以上で 0.41 倍であった。すなわち、海外では、鶏皮/皮下脂肪は過大な 97.5% タイル値が用いられ、短期摂取量が推計されると考えられた。ただし、本研究で用いた摂取量 97.5% タイル値の調査対象者の数、調査の手法や時期、食習慣（各食品の摂取量）の違いが各国で異なるため注意が必要であった。本研究の結果から、国際整合性を踏まえれば、鶏皮/皮下脂肪以外は JECFA の 97.5% タイル値を用いた短期摂取量の推計は、より安全側にたつたリスク評価であると考えられた。

GEADE に用いられた JECFA の食品の摂取量と日本の全国食事調査データを比較した結果、食品分類 S の JECFA の 97.5%tile 値は、日本の 97.5%tile 値の 0.33~0.40 倍（一般）、0.26~0.70 倍（小児）であり、その他の畜水産物の摂取量データについては、JECFA の食品の摂取量が上回った。すなわち、JECFA では鶏皮/皮下脂肪以外は過大な 97.5 パーセンタイル値が用いられ短期ばく露量が推計される傾向にあることを示唆した。ただし、FAO/WHO は、97.5 パーセンタイル値は摂取の記録のある者の人数 120 人以上の記録から算出することを推奨している。日本人の食品の摂取頻度が低い（調査対象者のうち、実際に摂取した記録のある人数 = 120 人未満）食品分類は、10 歳以上で羊肉類、ヤギ肉類、馬肉類、ウサギ肉、哺乳類の肝臓・肺、家禽類の脂肪・皮・腎臓（食品分類 D,E,F,G,K,L,S,V）、2~9 歳で羊肉類、ヤギ肉類、馬肉類、ウサギ肉、哺乳類

の脂肪・内臓（肝臓・腎臓・肺）、家禽類の皮・脂肪・内臓（肝臓・腎臓）（食品分類 D,E,F,G,H,I,J,K,L,S,T,U,V）であった。そのうち、比較的摂取者が多かった鶏皮/皮下脂肪についても、10 歳以上で 42 人、2~9 歳で 4 人からのデータであることから、短期ばく露量を算出するのに十分とはいえない。なお、実際には、鶏肉（筋肉）とともに調理・喫食された皮/皮下脂肪について、通常の食事調査で、区別されて重量を含めて記録がなされていないケースも多いと推察される。そのことから、今後は短期ばく露量推計に必要な情報を、食事調査から確実に把握できるような、さらなる検討が必要と考えられる。

畜産物に対する動物用医薬品等の短期ばく露量は、畜産物の個々の臓器別に推計する。すなわち、まず、各臓器における動物用医薬品等の残留濃度（95/95 UTL = 休薬期間中の残留試験結果の残留濃度 95 パーセンタイルに対する片側 95%信頼区間の上限値 [Upper Tolerance Limit of one-sided 95% confidence over the 95th percentile residue concentration] から求められる数値）と、一人当たり一日の食品の摂取量 97.5 パーセンタイル値 (g/person/day) の積を算出する。さらに年齢区分毎の体重 (body weight; b.w., 各国におけるデータがない場合はデフォルト平均体重として一般 60 kg、0~6 歳の子供 15 kg を用いる) [2] で割った値を求める。短期ばく露量は、そうして各臓器別に求められた最大値から推計する。計算に

用いる食品のばく露量は、各国で食事調査し FAO/WHO に提供されたデータ（食事調査データ）が用いられる。食事調査データからは、食品の最大ばく露量ではなく、ある一日に当該食品を摂取した記録のある者における摂取量データの分布から統計的に頑健であるとされる 97.5%tile 値が参照される。しかしながら、畜水産物においては、食事調査から得られるデータが少ないものが多い。したがって、食事調査データからのこのような食品の摂取量に関する考察については慎重に行う必要がある。ばく露頻度の低い食品の場合、JECFA では例えば幼小児における「哺乳類の腎臓 (Mammalian kidney、食品記号 K)」は、代替として「哺乳類の内臓 All mammalian offal、食品記号 I」のばく露量データが用いられることが報告されている。また、人が摂取する食品の種類や量は、消費者の嗜好、食習慣、さらには農畜産物の生産・製造方法・流通・品種改良等の変化などに伴って、時代とともに変化するため、継続的な食事調査は必要であろう。

水産用医薬品の使用基準が設定されている対象魚種が各目別に分かれていることから、全国食事調査データから各目別に該当する食品番号を整理し、各目別の摂取量を算出した。その結果、最大の食品分類 N の摂取量は、両年代データ共通で、65 歳以上（目別で 149.0~346.6 g/day [2000 年代データ]、141.0~255.0 g/day [2010 年代データ]、魚類 N を合算して 135.0 g/day [2000 年代データ]、150.0 g/day [2010 年

代データ]）であった。甲殻類（食品分類 O）については、最大の摂取量は、7~64 歳の男女または 14~50 歳女性の 90.0 g/day (2000 年代データ)、65 歳以上男女の 89.3 g/day (2010 年代データ) であった。魚種別に使用できる医薬品の投与方法、投与期間が分かれているため、本研究では各目分類別に集計したが、これらの最大値は、JECFA で GEADE の計算に用いられた値 N グループ（一般 2,000 g/day、小児 345 g/day）と O グループ（一般 500 g/day、小児 248 g/day）に比べて低く、畜産物と同様に JECFA では水産物を対象に短期ばく露量を推計する場合、過大な 97.5 パーセンタイル値が用いられる傾向にあることが示唆された。

FAO/WHO は、食品消費量 97.5 パーセンタイルは、食事記録のある者の人数 120 人以上から算出することを推奨している。本研究で用いた食事調査データについては、特に魚類の多くは 120 人以下からの食事記録に留まっている。そこで、本研究では、食事記録数が比較的多い鶏肉の消費量の確立分布を参考に、魚類の消費量をベイズ推測した。国内外の食品の消費量の実態と、加工食品の原材料比率を示す逆算係数 (Reverse-yield factor; RF) に関する情報を活用し、加工における残留農薬等の増減率を示す加工係数 (Processing factor; PF) を組み入れた、経口暴露量の推計ツールを開発し、全国食事調査データから算出された「養殖大西洋サケ」の消費者の 97.5 パーセンタイルと、サケ目魚類から検出され報告された動物用医薬品の濃度から、同モデルを用いて推計される短期暴

露量について考察した。

鶏肉の消費量の確立分布を「ガンマ分布」であると仮定したベイズ推測は、本研究で試行した他の分布（ガンベル分布、指数分布）よりも、食事記録から求められた実測値に、より近い推測値が得られた。ベイズモデルの当てはまりのよさは、**Widely Applicable Information Criterion (WAIC)** を算出して確認した。WAIC は一般にサンプルサイズに比例して WAIC の計算値も大きくなり、WAIC の計算値が小さいほど相対的に予測分布の当てはまりがよい。「指数分布」は、他の確率分布と比較して WAIC の計算値が大きく、実測データに対して推測値が大きすぎていた。「ガンベル分布」は、他の確率分布と比較して WAIC の計算値は小さいが、確率変数 Y が ($-\infty < y < \infty$) の範囲であるため、確率密度曲線ならびに推測値は負の範囲まで分布した。一方で、「ガンマ分布」は、他の確率分布と比較して WAIC の計算値は小さく、実測値に近い推測値を得られることがわかった。

MCMC 法は、収束するまで十分なイテレーション数を必要とする。一般に Stan による MCMC 法では、定常分布への収束判定の指標の一つとして Rhat 値を用いることができる。今回得られたモデルでは、どのパラメータも Rhat 値が 1.1 未満であり、Rhat 値の計算値からは収束したことの目安を得ることができた。しかしながら、少ないサンプル数のモデルでは、推測値は大きくばらついた。イテレーション数によるモデルの検証のために、イテレーション数を 1000 に設定した場合の WAIC と、イテレーション数を 4000 に設定した場合の WAIC との比を算出し、サンプルサイズとの関係を検証した。

その結果、各モデルともサンプルサイズが 10 付近までは WAIC の比がばらつき、安定せず、オーバーフィッティングが生じた可能性から、適切なイテレーション数を特定するに至らなかった（データ示さず）。サンプルサイズが 50 以上では WAIC の比が安定していたことから、サンプルサイズが 50 以上の場合のイテレーション数 4000 は、十分な回数であると考えられた。

本研究結果から、ウナギ目、サケ目、スズキ目、その他の魚類の 4 種類の全国食事調査データの消費量集計結果から求められた 97.5 パーセントイル（実測値）と、「ガンマ分布」を事前分布とした場合のベイズ推測値（推測値）の比は、0.97~1.10 であった。食品調査報告数は、年齢区分に関わらず、「スズキ目」が最も多く、次いで、「その他の魚類」、「サケ目」、「ウナギ目」の順であった。報告数の最も多い、10 歳以上のスズキ目は 26664 報告あり、実データとベイズ推測値の比率は 1.04 であった。報告数の最も少ない、2~9 歳以上のウナギ目は 66 報告で報告数はその半分の 120 人以下であったが、実データとベイズ推測値の比率は 1.09 であったことから、このような報告数の少ないデータにおいて、ガンマ分布にあてはめ、統計的な推測は可能ではないかと考えられた。食品消費量 97.5 パーセントイルのベイズ推測には、実測値と推測値とのばらつきの関係性から十分なサンプル数が必要といえる。当然ながら、食事記録数が大きいほど、ベイズ推測から求められた 97.5 パーセントイルは、実データより求めた 97.5 パーセントイルに近くなる。但し、ガンマ分布が水産物の消費量に適しているかは不明であり、さらなる調査は必要である。食事からの食品消費

量 97.5 パーセントの算出には、特に 120 人以下からの少ないデータについては、様々な因子が絡み合った非常に複雑な確率分布モデルが必要になる可能性も否定できない。機械学習等の複合的なモデルを取り入れて、さらに検討する余地が残されている。

食品からの短期暴露量の推計には、ある一日に当該食品を摂取した記録のある者における消費量データの分布から統計的に頑健であるとされる食品消費量の 97.5 パーセントが用いられる。繰り返しとなるが、FAO/WHO は、97.5 パーセントは摂取の記録のある者の人数 120 人以上の記録から算出することを推奨している。しかしながら、本研究で用いた食事調査データの中には、特に一部の食品の種類においては、120 人以上の消費量データが不足しているケースが散見された。そのため、本研究で開発したツールでは、120 人以上からの消費量データのある食品のみを選択し、一日最高推定経口暴露量として推計するプログラムを組んだ。ただし、短期暴露量の評価においては、食事調査のさらなる精密化も重要な要素である。食事習慣は時代とともに変化しているため、国内の食品摂取の実態に合わせて最新の情報を取り入れて推計する必要がある。より多くの食品の消費量に関する情報を収集し、推計することが求められる。

残留農薬等の経口暴露量は、生鮮食品のみではなく、加工を経て生産・流通される加工食品からを含めて、推計することが求められる。全国食事調査データには、日本食品標準成分表の食品番号を対象に調査されたものが含まれており、その食品番号の中には、果物から絞り出されるジュース、乾燥

させたドライフルーツ、塩漬けされた漬物などの簡単な加工食品から、複数の原材料から複雑な調理・加工法によって作られるような加工食品が含まれる。一方で、食品中の残留農薬等検査については、主に調理加工前の生鮮作物に対して行われている。全国食事調査で得られた食品の消費量データを元に、残留農薬等の経口暴露量の評価を行うためには、加工食品を、調理加工前の代表的な原材料に分解するための RF を設定する必要がある。本研究では、栄養成分値や調理・加工方法に基づいて算出される RF を用いたが、RF は固定されるものではない。加工食品の原材料となる食品は、日本食品標準成分表に掲載されている食品を参照することになるが、加工食品に用いられる作物と栄養成分値が異なる品種である可能性は排除できない。栄養成分値をもとに算出された RF は、異なる品種で変わってくる可能性があるからである。また、日本食品標準成分表に原材料配合比が掲載されていない食品については、加工により栄養成分値が変化しないと考えられる栄養成分を用いて RF が設定されているが、用いられた栄養成分については、さらなる検討が必要になる。RF を設定できなかった加工食品は、原材料作物に合算されないため、特に消費量の高い加工食品からの残留農薬等の経口暴露量の過小評価につながる可能性が懸念される。日本食品標準成分表に原材料が記載されていない食品、原材料の食品数が多すぎる食品、加工工程が複雑な食品については RF を設定することができていない。どのように RF を決定するのか、時代背景に合わせて、どのようにアップデートさせていくかは、今後の課題として残されて

いる¹⁾。本研究で用いた全国食事調査データは、文部科学省が公表している日本食品標準成分表の食品番号を対象に調査されたものである。食品番号が付与されている加工食品については、同成分表の中に記載されている栄養成分値を参照し、RF を用いて原材料作物までを分解して食品の消費量を推計した。しかし、RF の設定に必要な情報は十分ではなく、従って、加工食品によっては原材料作物までの分解が不十分な場合もある。RF を設定できない加工食品は、食品の消費量に合算されず、特に消費量の多い加工食品からの残留農薬等の経口暴露量は過小評価される可能性に留意する必要がある。

加工食品中の残留農薬等の量は、調理・加工工程において減少または濃縮される場合があることが報告されている。生鮮食品で検出された残留農薬等が、調理・加工された後の加工食品に、どの程度残留するかを把握することは、残留農薬等の暴露量を精確に推計する上で重要である。PF は、加工食品と残留農薬等の組み合わせによって異なる値であり、作物残留試験、加工試験、分析などの複雑な試験によって求められる。従って、残留農薬等の物理化学的性質、調理・加工方法、分析方法などによっては、算出される PF の値にはブレが生じることがある。特に、複雑な調理・加工を経た加工食品の PF を精確に求めることは難しい。残留農薬等の経口暴露量をより安全側で評価するためには、PF 値 1 (調理・加工の過程で残留農薬等の量が変わらない) または PF 値 1 以上 (調理・加工の過程で残留農薬等が濃縮される) を使用して経口暴露量を過大に推計する必要がある。本研究では、PF 値

1 を用いて推計を試みたが、PF の高い残留農薬等が濃縮される加工食品からの暴露量の推計には、特に消費量の多い場合には、過小に推計される可能性がある。今後は、このような加工食品については、実験的に PF を求めるなど、総合的に考慮して判断する必要がある。

全国食事調査データから、養殖の大西洋サケを原材料にしたすべての食品の体重 1 kg あたりの一日暴露量 (mg/kg b.w./day) の 97.5 パーセントイルを年齢区別に算出し、短期暴露を推計した。その推計値と ARfD に対する割合を算出したところ、全年齢区分の中で幼児 1~6 歳で輸入サケに検出された殺菌剤オキシテトラサイクリンの 7.3% で最も高い割合であった。流通している食品については、当該動物用医薬品の検出率は低いこと、実際に食べる部位への残留量はさらに低いこと、加工による分解等も想定される。以上の結果は、養殖の大西洋サケからの動物用医薬品の経口暴露量は十分に低く、健康に及ぼすレベルにないことが示唆された。

E. 結論

JECFA で用いられる畜水産物の 97.5% タイル値は、日本の全国食事調査データと比較して 1.84~10.50 倍 (2~9 歳の小児)、1.50~19.25 倍 (10 歳以上の一般人) 高かった。鶏皮/皮下脂肪の 97.5% タイル値は、JECFA では EFSA と比較して大人で 0.14 倍、日本と比較して 2~9 歳で 0.71 倍、10 歳以上で 0.41 倍であった。すなわち、JECFA では、鶏皮/皮下脂肪以外は過大な 97.5% タイル値が用いられ、短期摂

取量が推計されると考えられた。ただし、本研究で用いた 97.5%タイル値の調査対象者の数、調査の手法や時期が各国で異なるため注意が必要であった。注射薬等の動物用医薬品等によっては、注射した部位に残留することが想定されることから、鶏皮/皮下脂肪を食する場合にも精緻化された短期ばく露評価は必要である。本研究の結果から、国際整合性を踏まえれば、鶏皮/皮下脂肪以外は JECFA の 97.5%タイル値を用いた短期摂取量の推計はより安全側にたったリスク評価であると考えられた。動物用医薬品等の使用が懸念される水産物については、今後の国際整合性の動向を踏まえた摂取量 97.5%タイル値の算出方法等のさらなる精査が必要である。

短期ばく露量の推計は、食品の摂取量データが影響する。食文化の違いを背景に、人が摂取する食品の種類や量は、各国・地域で異なる。他国と日本人の食事調査データを比較すると、日本人の鶏皮/皮下脂肪を摂取することは比較的多い可能性が示唆された。JECFA で短期ばく露量を推計する場合、鶏皮/皮下脂肪以外の畜水産物は過大な 97.5 パーセントタイル値が用いられる傾向にあった。但し、摂取する食品の嗜好性、摂取する方法、摂取する時期、地域性などは、国内においても統一性はないと考えられ、食品の摂取量分布の予想から普遍的なモデルは存在しないと考えられる。日本人の短期ばく露量を導き出すための食事調査データは十分とは言い難い。また、本研究で

は、水産用医薬品の使用基準が設定されている対象魚種が各目別に分かれていることを前提に、目別の水産物の摂取量を算出したが、GEADE に用いられる畜水産物の摂取量は過大に見積もられていることが示唆された。

人が摂取する食品の種類や量は、消費者の好み、食習慣、さらには農畜産物の生産・製造方法、流通、品種改良などの変化により、時代とともに変化する。そのため、最新の食事調査等のデータを活用することは、経口暴露量の精密な推計において重要である。本研究では、最新の全国食事調査データを用いて、養殖の「大西洋サケ」を原材料にした食品からの残留農薬等の経口暴露量を推計する方法を用いて推計した結果、国内で流通する養殖大西洋サケからの、2017年から2018年に検出された残留農薬等の経口暴露量は、人への急性影響を考慮して設定された ARfD と比較して、健康に影響を及ぼすレベルにないことが示唆された。

F. 研究発表

誌上発表

1. Koyama, T., **Nakamura, K.**, Kiuchi, T., Chiba, S., Akiyama, H., Yoshiike, N. Development of a reverse-yield factor database disaggregating Japanese composite foods into raw primary commodity ingredients based on the Standard Tables of Food Composition in Japan, *Foods*, 13, 988, 2024
2. Yamasaki, Y., **Nakamura, K.**, Kashiwabara, N., Chiba, S., Akiyama, H., Tsutumi, T. Development of

processing factor prediction model for pesticides in tomato processed foods using elastic net regularization, *Food Chemistry*, 447, 138943, 2024

3. 中村公亮、欧州食品安全機関 EFSA における残留農薬等の食事性暴露量の推計精密化に向けた取り組み：加工食品中の残留農薬等の評価のための逆算係数 RF および加工係数 PF について、*食品衛生研究*, 74, 4, 7-13, 2024
4. 中村公亮、吉池信男、穠山浩、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) が提唱した残留動物用医薬品等の Global Estimate of Acute Dietary Exposure (GEADE) について、*食品衛生研究*, 73, 2, 27-32, 2023
5. 中村公亮、食事の実態を反映させた残留農薬等の摂取量推計方法の開発、*FFI ジャーナル*, 228, 307-312, 2023
6. 中村公亮、穠山浩、食品中の残留農薬等の基準に係わる情報の包括的データベースの構築、*食品衛生研究*, 72, 1, 17-23, 2022
7. 阿波圭介、福澤学、渡邊敬浩、中村公亮、FAO/WHO 合同食品規格計画第52回残留農薬部会 (CCPR) 報告、*食品衛生研究*, 72, 3, 27-36, 2022

学会発表

1. 中村公亮、千葉慎司、木内隆、吉池信男、小川久美子、堤智昭、穠山浩：我が国における養殖の大西洋サケを対象とした、JECFA の GEADE モデルの考え方に基づく動物用医薬品の短期暴露評価の検

討、日本薬学会第 144 年会、2024 年 3 月 28 日 (木) ~ 31 日 (日)、横浜

2. Yamasaki, Y., Nakamura, K., Chiba, S., Kashiwabara, N., Akiyama, H., Tsutsumi, T. Establishing a prediction model for processing factor of pesticides based on comprehensive analysis of international organization's reports, The 2022 AOAC International Hybrid Annual Meeting & Exposition, Westin Kierland in Scottsdale, Arizona, USA (In-person and Virtual) Aug. 26 – Sep. 1, 2022
3. Nakamura, K., Kiuchi, T., Chiba, S., Yamasaki, Y., Sasaki, S., Yohiike, N., Akiyama, H., Tsutsumi, T. Development of a refined dietary exposure assessment method for pesticides using a nationwide dietary survey data, The 2022 AOAC International Hybrid Annual Meeting & Exposition, Westin Kierland in Scottsdale, Arizona, USA (In-person and Virtual) Aug. 26 – Sep. 1, 2022
4. 小山達也、中村公亮、吉池信男：日本食品標準成分表に掲載されている加工食品の原材料配合比を推測する方法の検討、日本食品衛生学会第 118 回学術講演会、2022 年 11 月 10 日 (木) ~ 11 月 11 日 (金)、長崎
5. 山崎由貴、中村公亮、柏原奈央、千葉慎司、穠山浩、堤智昭：農薬の物理化学的性質に基づく食品の加工

- 係数予測モデルの開発、日本食品衛生学会第 118 回学術講演会、2022 年 11 月 10 日(木)～ 11 月 11 日(金)、長崎
6. 中村公亮、千葉慎司、木内隆、柏原奈央、山崎由貴、佐々木敏、吉池信男、穠山浩、堤智昭:～最新の全国食品摂取量データを用いた解析～日本人の残留農薬等のばく露量推計の精密化の試み、第59回全国衛生化学技術協議会年会、2022 年 10 月 31 日(月)～11 月 1 日(火)、川崎
 7. 山崎由貴、中村公亮、千葉慎司、柏原奈央、穠山浩、堤智昭:農薬評価データの網羅的解析による食品の加工係数予測モデルの構築、第8回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム、2022 年 8 月 26 日(金)、東京
 8. 中村公亮、千葉慎司、木内隆、柏原奈央、山崎由貴、佐々木敏、吉池信男、穠山浩、堤智昭:加工食品を含む食品からの残留農薬等の摂取量を推定できる新たな手法の開発の試み、日本食品化学学会 第 28 回総会・学術大会、2022 年 5 月 19 日(木)～20 日(金)、東京
 9. 中村公亮、千葉慎司、木内隆、吉池信男、小川久美子、堤智昭、穠山浩:一日最大喫食量データを用いた動物用医薬品等の短期摂取量推計の精緻化、日本薬学会第 142 年会、2022 年 3 月 25 日(金)～28 日(月)、名古屋
 10. 山崎由貴、中村公亮、千葉慎司、柏原奈央、穠山浩、堤智昭:国際機関の公開評価データを用いた食品の加工係数の網羅的解析、日本薬学会第 142 年会、2022 年 3 月 25 日(金)～28 日(月)、名古屋
 11. 中村公亮、千葉慎司、鶴身和彦、加藤公子、堤智昭、穠山浩:日本の食品中農薬残留基準に関わる情報を統合させたデータベースのツール開発(第一報)、第 55 回全国衛生化学技術協議会年会、令和 3 年 11 月 15 日(月)～26 日(金)
 12. Nakamura, K., Chiba, S., Kashiwabara, N., Sasaki, S., Yoshiike, N., Tsutsumi, T., Akiyama, H. Estimation of a pesticide residue concentration in processed food using a processing factor, The 2021 AOAC Annual Meeting & Exposition at Boston, Massachusetts, USA (In-person and Virtual) Aug. 27-Sep. 2, 2021
 13. 中村公亮、千葉慎司、佐々木敏、吉池信男、穠山浩:国際機関の公開評価データと農薬の物性値から予測される加工食品中の残留農薬量の変化、日本食品化学学会 第 27 回 総会・学術大会、川崎市、2021 年 6 月 10 日(木)～6 月 11 日(金)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

3. 日本で規格基準が定められていない有害化学物質の
海外における規制情報

研究分担者 穂山浩
(星薬科大学薬学部)

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
食品中の動物用医薬品等の新たな評価管理手法の導入のための研究

令和3～5年度 総合分担研究報告書

日本で規格基準が定められていない有害化学物質の海外における規制情報

研究代表者 穂山 浩 星薬科大学薬学部
研究分担者 穂山 浩 星薬科大学薬学部

研究要旨

本研究では日本で食品に規格基準が定められていない有害化学物質の海外における規制情報の収集を行った。①ヒスタミンの基準値については、国際食品規格の策定などを行うCodex 委員会で魚類やその加工品を対象に基準値が定まっていた。その他、欧州(EU)、米国、カナダ、オーストラリア・ニュージーランドの各国においても魚類やその加工品に基準値が定まっていた。国や食品の種類等によってヒスタミンの基準値は異なり、50～500 mg/kgの基準値が設定されていた。各国の基準値の内、最も低い値は、米国の50 mg/kgであった。また、FAO/WHO合同専門家会議では、ヒスタミンの無毒性量と各国の魚・水産加工品の喫食量データを基にして、ヒスタミンの最大許容濃度として200 mg/kgが導出されていた。②代表的な残留性有機汚染物質であるダイオキシン類(DXNs)及びポリ塩化ビフェニル(PCBs)について、食品中の基準値に関する海外情報を収集した。海外情報として、欧州連合(EU)とアジア諸国(中国、台湾、韓国)における食品中のDXNs及びPCBsの基準値に関する情報を収集した。EUでは多くの動物性食品にDXNsと非ダイオキシン様PCBs(NDL-PCBs)の最大許容濃度が設定されていた。DXNsについては、全てのDXNs(PCDD/Fs+ダイオキシン様PCBs)に加えて、PCDD/Fsのみについても最大許容濃度を設定していた。台湾でもEUに準じたDXNsとNDL-PCBsの最大許容濃度を設定していたが、最大許容濃度が定められている食品区分はEUほど細分化されていなかった。韓国でも食肉についてDXNsの最大許容濃度が設定されており、PCBsについては魚類に最大許容濃度が定まっていた。中国では水産動物食品についてPCBsの最大許容濃度が定まっていた。③ヒ素、カドミウム、水銀、鉛の基準値に関する海外情報の収集を行った。有害元素の基準値については、国際食品規格の策定などを行うCodex委員会で元素によりその加工品を対象に基準値が定まっていた。その他、欧州(EU)、米国、カナダ、オーストラリア・ニュージーランド・中国・シンガポール等、各国においても様々な食品や加工品に基準値が定まっていた。有害元素によって、基準値が設定されている食品は異なり、ヒ素は3～38食品、カドミウムは0～66食品、水銀は1～16食品、鉛は5～78食品に基準値が設定されていた。各国の基準値の内、最も基準値が設定されている食品項目数が少なかったのは米国の9食品であり、最も多かったのは中国の156食品であった。

研究協力者

国立医薬品食品衛生研究所

堤 智昭、張 天齊、鍋師裕美、鈴木良成

A. 研究目的

本研究では日本で食品に規格基準が定められていない有害化学物質の海外における規制情報の収集を行った。

1年目はヒスタミンによる食中毒は、鮮度の低下などによりヒスタミンが多く蓄積した魚介類やそれらの加工品を喫食することにより生じる化学性食中毒である。食品中に含まれるヒスタミンは、主として鮮魚に付着したモルガン菌などの微生物が増殖する際に産生するヒスチジン脱炭酸酵素の働きにより、ヒスチジンから合成される。このため、ヒスタミン食中毒は、ヒスタミン生成の基質となる遊離ヒスチジンが多く含まれるマグロやサバなどの赤身魚、及びそれらの加工品で発生するが多い。

ヒスタミンによる食中毒の症状としては、数時間以内に発疹、顔面紅潮、頭痛、吐き気、下痢等のアレルギー様食中毒の症状を呈する。多くの場合、数時間程度で回復し、死亡例は報告されていない。ヒスタミンによる食中毒は国内で毎年発生している。厚生労働省の食中毒統計資料によると平成 20～29 年度の間で年間 7～22 件程度(患者数は 32～550 人程度)のヒスタミンによる考えられる食中毒が報告されている。ヒスタミンによる食中毒は、保育所や学校等の給食施設で発生することがあり、食中毒 1 件あたりの患者数が多く、また、年齢が低い患者の割合が高い特徴がある。

日本で食品に規格基準が定められていない有害化学物質としてヒスタミンを取り上げ、海外における規制情報を収集し整理した。

2年目にはダイオキシン類(DXNs)及びポリ塩化ビフェニル(PCBs)は、難分解性・高蓄積性であり、人や生物への毒性が強く、長距離移動性が懸念されていることから、残留性有機汚染物質(POPs:Persistent Organic Pollutants)として知ら

れている。POPs の有害な影響からヒトの健康および環境を保護することを目的に、2004 年に国際条約「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約(POPs 条約)」が発効した。DXNs 及び PCBs は POPs 条約の対象物質であり、国際的に協調してそれらの廃絶や削減などが図られている。

国内では DXNs は 1999 年に制定された DXNs 対策特別措置法により環境基準や耐容一日摂取量が定められ、国民の健康の保護が図られている。また PCBs は、「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)」に基づき、第一種特定化学物質に指定されており、1974 年からその製造・輸入・使用が原則禁止となっている。1972 年に厚生労働省(当時の厚生省)が食品中の PCBs の暫定的規制値及び暫定一日摂取許容量を通知している。

海外における食品中の DXNs 及び PCBs の基準値に関する情報を収集し整理した。

3年目には米国有害物質疾病登録局(US ATSDR)は、ヒトの健康に最も重大な潜在的脅威をもたらす化学物質リストを 2022 年に更新した。このリストは、国家優先リスト(NPL)での登場頻度、毒性、NPL に掲載された物質に対するヒトへのばく露の可能性に基づいて物質の優先順位が付けられる。このリストの第 1 位にはヒ素、第 2 位に鉛、第 3 位には水銀と有害元素が独占しているだけでなく、第 7 位にはカドミウム、17 位には六価クロムが挙げられている。

他の汚染物質と比較して、有害元素は天然に存在している点に特徴があるため、食品にも通常少なからず含有されている。くわえて、元素は化学的に分解することは無いため、化学形態が変化することによる毒性の変化は生じる可能性があるものの、時間経過に伴い含有量が減少するということはない。

我が国においては、富山県で起きた日本人の主食である米からカドミウムを長期間摂取したことで発生したイタイイタイ病や、熊本県水俣湾周辺および新潟県阿賀野川流域において、魚介類が

メチル水銀で汚染されたことに起因した水俣病及び新潟水俣病が発生した。このように、有害元素による食の汚染を原因とした悲惨な公害病が日本で発生した歴史がある。

このように、有害元素は潜在的なリスクが大きいにもかかわらず、日本における食品中有害元素の規制は遅れている。今年度は、調査対象の化学物質として有害元素類を取り上げ、海外における食品の規制情報を収集し整理した。

B. 研究方法

食品中のヒスタミン、DXNs、PCBs、ヒ素、カドミウム、水銀、鉛の基準値に係わる情報を、世界各国の食品安全担当機関やリスク評価機関等からインターネットを介して収集した。

C. 研究結果及び考察

C-1 食品中のヒスタミンの基準値に関する海外情報の収集

ヒスタミンの基準値については、Codex 委員会では魚類やその加工品を対象に国際食品規格が定まっている。また、欧州(EU)、米国、カナダ、オーストラリア・ニュージーランドの各国においても魚類やその加工品に基準値が定まっている。

Codex 委員会における魚及び魚加工品を対象にしたヒスタミンの基準値の概要を図1に示した。ヒスチジン含量が高い魚であるサバ、サンマ、ニシン、シイラ、マグロ類、カツオ、イワシ等やそれらの加工品について基準値が定められている。腐敗基準として 100 mg/kg、衛生及び取扱基準として 200 mg/kg が定められている¹⁻⁹⁾。また、魚醤については 400 mg/kg の基準値が定められている¹⁰⁾。

EU における魚及び魚加工品を対象にしたヒスタミンの基準値の概要を図 2 に示した。ヒスチジン含有量が高い魚と、それらの発酵食品について基準値が定められている^{11, 12)}。魚醤についても基準値が定められており、400 mg/kg を超えないこととされている^{11, 12)}。

米国 FDA における魚及び魚加工品を対象にし

たヒスタミンの基準値の概要を図 3 に示した。マグロ及びシイラは 50 mg/kg、それ以外の魚は 50 ~ 500 mg/kg が腐敗基準として定められている¹³⁾。各国の基準値の内、米国の 50 mg/kg は最も低い値であった。また、健康への有害影響の基準値として 500 mg/kg が定められている。なお、現在、これらの基準値の改訂案が発表されており、近い将来、基準値が引き下げられる可能性がある¹⁴⁾。

カナダ、及びオーストラリア・ニュージーランドにおける魚及び加工品を対象にしたヒスタミンの基準値の概要を図 4 に示した。カナダでは魚と魚加工品について 100 mg/kg の基準値、発酵食品については 200 mg/kg の基準値が定められている¹⁵⁾。オーストラリア・ニュージーランドでは、魚及び魚製品に 200 mg/kg の基準値が定められている¹⁶⁾。

日本では食品におけるヒスタミンの基準値は定められておらず、ヒスタミンによる食中毒発生時には、不衛生食品の販売などの禁止を定めた食品衛生法第 6 条違反となる。

FAO/WHO 合同専門家会議により検討されたヒスタミンの最大許容濃度¹⁷⁾に関する概要を示した。ヒスタミンを魚と共に人に摂取させた投与試験データの報告から、顔面の紅潮、頭痛、蕁麻疹、かゆみ等の急性毒性症状を指標とした結果、無毒性量(NOAE)として 50 mg が適切であると判断された。また、各国の魚・水産加工品の喫食量データを調査した結果、一食当たりの最大喫食量としては 250 g が適当と考えられた。そこで、NOAE である 50 mg を一食あたりの最大喫食量 250 g で除した値である 200 mg/kg をヒスタミンの最大許容濃度として導出している。

C-2 食品中の DXNs 及び PCBs の基準値に関する海外情報の収集

諸外国の情報として、欧州連合(EU)とアジア諸国(中国、台湾、韓国)における食品中のDXNs及びPCBsの基準値に関する情報を収集した。

EU では現在、種々の動物性食品について、DXNs 及び PCBs の最大許容濃度を定めている¹⁸⁾。EU における DXNs と PCBs の最大許容濃度の概要を表 1 に示した。DXNs は大きく分けると、PCDD/Fs とダイオキシン様 PCBs (DL-PCBs) の 2 つに分けることができる。EU では全てを含めた DXNs (PCDD/Fs+DL-PCBs) の最大許容濃度に加えて、PCDD/Fs のみの最大許容濃度についても設定している。一方、PCBs については、毒性学的性質から DL-PCBs と非ダイオキシン様 PCBs (NDL-PCBs) の二つに分類される。DL-PCBs については DXNs の基準値に含めているため、残りの NDL-PCBs について EU では別途、基準値を設定している。代表的な NDL-PCBs である 6 異性体 (PCB 28, 52, 101, 138, 153, 180) の合計値として最大許容濃度を設定している。

台湾でも種々の動物性食品について、DXNs 及び PCBs の最大許容濃度を定めている¹⁹⁾。台湾における DXNs と PCBs の最大許容濃度の概要を表 2 に示した。食品区分は EU ほど細分化されていないが、EU と同様に PCDD/Fs、DXNs (PCDD/Fs+DL-PCBs)、及び NDL-PCBs について最大許容濃度を設定している。NDL-PCBs については、EU と同様に、主要異性体である 6 異性体 (PCB 28, 52, 101, 138, 153, 180) の合計値として最大許容濃度を設定している。

中国では水産動物及び水産動物製品に PCBs の最大許容濃度として 0.5 mg/kg を定めている²⁰⁾。PCBs の指標異性体として用いられる 7 異性体 (PCB 28, 52, 101, 118, 138, 153, 180) の合計値として最大許容濃度を設定している。2023 年 6 月から、PCBs の最大許容値が改正される予定となっている。水産動物及び水産動物製品中の PCBs 最大許容濃度が 0.5 mg/kg から 20 µg/kg に引き下げられる。また、水産動物油脂の項目が新たに追加され、PCBs の最大許容濃度として 200 µg/kg が設定される。なお、中国では DXNs に特化した規制値は設定されていない。

韓国では食品中の DXNs (PCDD/Fs+DL-

PCBs) の最大基準値として、牛肉に 4.0 pg TEQ/g fat、豚肉に 2.0 pg TEQ/g fat、鶏肉に 3.0 pg TEQ/g fat の最大基準濃度が定まっている²¹⁾。また、PCBs については魚類に 0.3 mg/kg の最大許容濃度が定まっている²¹⁾。

C-3 食品中の重金属及び有害元素の基準値に関する海外情報の収集

日本における基準値/推奨値 [ヒ素: ミネラルウォーター類のうち殺菌又は除菌を行わないもの (0.01 mg/L), ミネラルウォーター類のうち殺菌又は除菌を行うもの (0.01 mg/L), 清涼飲料水 (不検出); カドミウム: 米 (玄米及び精米)(0.4 mg/kg); 水銀: ミネラルウォーター類 (0.0005 mg/L), 魚介類 (0.4 mg/kg, 暫定的規制値); メチル水銀: 魚介類 (0.3 mg/kg, 暫定的規制値の参考値); 鉛: ミネラルウォーター類のうち殺菌又は除菌を行わないもの (0.01 mg/L), ミネラルウォーター類のうち殺菌又は除菌を行うもの (0.01 mg/L), 清涼飲料水 (不検出)] と比較した。以降 Codex と比較して、各国/地域/機関の相違点についてまとめた。

EFSA

EFSA では基準値が設定されている食品の項目数の合計が 135 と二番目に多かった。また、EFSA では、無機ヒ素/総ヒ素の基準値設定食品の割合が、韓国に次いで二番目に高く、ライスミルクなどの非アルコールの米ベース飲料に対して、無機ヒ素の基準が定められていた。カドミウムに関しては、基準値を設けている食品が最も多かった。これは、乳幼児用ミルクやチョコレートに関して規格別に基準値を設定している点に特徴があった。水銀に関しては、メチル水銀の基準値は設定されていなかった。鉛の基準値が設定されている食品項目数は 2 番目に多かった。ワイン中の Pb の基準値は、収穫年別に規定されており、特徴的であった。例えばボルドーワイン中の総鉛濃度は、過去 50 年間で劇的に減少したことが報告されている²²⁾。希少価値の高いヴァンテージワインの流通を考えて、設定されているもの

と考えられた。

米国 FDA: 米国 FDA では、基準値が設定されている食品項目数の合計が9であり（日本と同じ設定項目数）、一番少なかった。また、設定された値のほとんどは Action level であった。Action level は、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、法的強制力のない推奨事項として見なされるものである。また、FDA のガイダンス文書は、トピックに関する現在の FDA の考え方を説明することを意図したものである。FDA の取組は、他の国/地域と比較すると消極的な印象ではあるものの、Action level が設定されている対象は、健康リスクが高いとされている（無機ヒ素濃度が高い食品や乳幼児用食品）ものを優先的に設定していた。

カナダ: カナダは、基準値が設定されている食品項目数の合計が19と、US FDA について2番目に少なかった。食用骨粉に鉛の基準値（10 mg/kg）が設けられていた点は、他と比べて特徴的な点であった。

FSANZ: オーストラリア・ニュージーランドでは、基準値が設定されている食品項目数の合計が33と、3番目に少なかった。

他と比較して特徴的であった点は、水銀の基準値が漁獲量に応じた検体数が定められており、場合によっては平均値の基準を満たすことも求められる点が特徴的であった。

中国: 中国は、基準値が設定されている食品項目数の合計が156と一番多かった。また、無機ヒ素、総水銀、メチル水銀、鉛に関して基準値が設定されている食品項目数が1番多く、総ヒ素は2番目、カドミウムは3番目に多かった。

香港: 香港は、中国に準じた設定がされていたが、基準値が設定されている食品項目数は111であり、中国よりも少なかった。中国と異なる点として、ピータン中の鉛の基準値が挙げられる。ピータンは製造過程で蛋白の凝固を促進するため「黄丹粉」と呼ばれる一酸化鉛の化合物を使用することがあった。Krinitz と Tepedino²³⁾はニュー

ヨーク港を通じて輸入される地域のピータンの大部分に高濃度の鉛が検出されることを報告した。日本においても、東京および横浜地区で購入したピータンから鉛の汚染があったことを報告している²⁴⁾。中国政府は1988年よりピータンの鉛含有量に基準値を設定したが、2022年に更新した基準値では「卵及び卵製品」として設定されている。香港では、ピータン中の鉛の基準値を特出して設定していた。

台湾: 台湾は、基準値が設定されている食品項目数の合計108と香港と似たような数であったが、カドミウムの基準値が設定されている食品項目数が2番多かった。

韓国: 韓国では、基準値が設定されている食品項目数の合計が65であり、Codex が設定している食品項目数よりも少し少なかった。一方で、ヒ素に関しては、すべて無機ヒ素として基準値が設定されていた。また、食用昆虫に対する基準値が設定されていた点は特徴的であった。

シンガポール: シンガポールは、基準値が設定されている食品項目数の合計が84であり、Codex が設定している食品項目数よりも少し多かった。総ヒ素については、基準値が設定されている食品項目数が最も多かったが、無機ヒ素の基準値設定項目は少ない傾向にあった。同様に、総水銀には基準値が設定されている食品項目があるものの、メチル水銀の基準値を設定している食品項目はなかった。化学形態別分析の労力と健康リスク評価のバランスを取った判断を取っているものと考えられた。

さらに、シンガポールの基準値は、高い傾向にあった。例えば、シンガポールにおける生鮮果実及び野菜の鉛の基準値（1 mg/kg）は、Codex の果菜類（0.05 mg/kg）、果実（0.1 mg/kg）、あぶらな科葉菜類（0.1 mg/kg）、鱗茎野菜（0.1 mg/kg）、葉物野菜（0.3 mg/kg）と比較して高い値が設定されていた。シンガポールは、食料のほとんどを輸入に頼っているため、あまり高い基準にすると供給量を賅えない可能性を踏まえて高めに設定されているものと考えられた。

諸外国の規制状況を踏まえた日本の規格基準について

日本における有害元素に係る基準値の整備状況は、各国と比較して大幅に遅れているといえた。しかしながら、多くの食品に対して基準値が設定されている規制が厳しい方が、食事からのばく露量を低く抑えているかは別の問題である。例えば、調査年や調査方法が異なる点には注意が必要ではあるが、鉛に対する設定食品項目数が最も多い中国における食事由来の鉛ばく露量(73.9 µg/person/day)²⁵⁾は、日本における鉛ばく露量(5.85 µg/person/day)²⁶⁾の10倍以上の値が報告されている。

このような結果は、我が国においては、規制を厳しくしなくてもリスクを低く保てた状況が続いてきたとも理解できる。しかしながら、輸入食品の量及び種類の増大と、輸出入における日本の競争力が相対的に弱まっている現状を考慮すると、日本型の管理がいつまで機能するかは注視する必要がある。

FDA の Action level を参考に健康リスクの懸念が高い物質を優先的に対応しつつ、粗悪な輸入食品の国内流通を抑制することを念頭に置いた規格基準の設定が必要だと考えられた。

D. 結論

日本では食品にヒスタミンの基準値が設定されていないものの、Codex 委員会、EU、米国、カナダ、オーストラリア・ニュージーランドなど多くの国において魚類やその加工品においてヒスタミンの基準値が設定されていた。また、FAO/WHO 合同専門家会議では、ヒスタミンの無毒性量と各国の魚・水産加工品の喫食量データを基にして、ヒスタミンの最大許容濃度として 200 mg/kg が算出されていた。

EU では多くの動物性食品に DNXs と NDL-PCBs の最大許容濃度が定まっていた。台湾でも EU に準じた DNXs と NDL-PCBs の最大許容濃度が定まっていたが、最大許容濃度が定められている食品区分は EU ほど細分化されていなか

った。韓国でも食肉について DNXs の最大許容濃度が設定されており、PCBs については魚類に最大許容濃度が定まっていた。中国では水産動物食品について PCBs の最大許容濃度が定まっていた。

ヒ素、カドミウム、水銀、鉛の基準値に関する海外情報の収集を行った。有害元素によって、基準値が設定されている食品は異なり、ヒ素は 3~38 食品、カドミウムは 0~66 食品、水銀は 1~16 食品、鉛は 5~78 食品に基準値が設定されていた。各国の基準値の内、最も基準値が設定されている食品項目数が少なかったのは米国の 9 食品であり、最も多かったのは中国の 156 食品であった。

E. 参考文献

- 1) CODEX STAN 36-198 Codex Standard for Quick Frozen Finfish, Uneviscerated and Eviscerated http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+36-1981/cxs_036e.pdf
- 2) CODEX STAN 70-1981 Codex Standard for Canned Tuna and Bonito http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+70-1981/cxs_070e.pdf
- 3) CODEX STAN 94-1981 Codex Standard for Canned Sardines and Sardine-Type Products http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+94-1981/cxs_094e.pdf
- 4) CODEX STAN 119-1981 Codex Standard for Canned Finfish http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+119-1981/cxs_119e.pdf

- o.org/sites/codex/standards/cxs+119-1981/cxs_119e.pdf
- 5) CODEX STAN 165-1989 Codex Standard for Quick Frozen Blocks of Fish Fillets, Minced Fish Flesh and Mixtures of Fillets and Minced Fish Flesh
http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+165-1989/cxs_165e.pdf
 - 6) CODEX STAN 166-1989 Codex Standard for Quick Frozen Fish Sticks (Fish Fingers), Fish Portions and Fish Fillets – Breaded or in Batter
http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+166-1989/cxs_166e.pdf
 - 7) CODEX STAN 190-1995 Codex Standard for Quick Frozen Fish Fillets
http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+190-1995/cxs_190e.pdf
 - 8) CODEX STAN 236-2003 Codex Standard for Boiled Dried Salted Anchovies
http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+236-2003/cxs_236e.pdf
 - 9) CODEX STAN 244-2004 Codex Standard for Salted Atlantic Herring and Salted Sprat
http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+244-2004/cxs_244e.pdf
 - 10) CODEX STAN 302-2011 Codex Standard for Fish Sauce
http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https://workspace.fao.org/sites/codex/standards/cxs+302-2011/cxs_302e.pdf
 - 11) Commission Regulation (EC) No 1441/2007 of 5 December 2007 amending Regulation (EC) No 2073/2005 on microbiological criteria for foodstuffs (OJ L322, 7.12.2007, p12)
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:322:0012:0029:EN:PDF>
 - 12) Commission Regulation (EU) No 1019/2013 of 23 October 2013 amending Annex I to Regulation (EC) No 2073/2005 as regards histamine in fishery products (OJ L282, 24.10.2013, p46)
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:282:0046:0047:EN:PDF>
 - 13) Food and Drug Administration, Decomposition and histamine in raw frozen tuna and mahi-mahi; canned tuna; and related species, Compliance Policy Guide Sec. 540.525 (2005).
 - 14) Food and Drug Administration, Scombrotoxin (Histamine)-forming Fish and Fishery Products – Decomposition and Histamine, Policy Guide Sec. 7108.24 (2021).
 - 15) カナダ保健省(Health Canada): Canadian Standards (Maximum Levels) for Various Chemical Contaminants in Foods
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/chemical-contaminants/maximum-levels-chemical-contaminants-foods.html>
 - 16) Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 19 – Maximum levels of contaminants and natural toxicants

- 18) Commission Regulation (EU) No 2022/2002 of 21 October 2022 amending Regulation(EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of dioxins and dioxin-like PCBs in certain foodstuffs (L 274/64-L274/66)
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R2002>
- 19) 食品含戴奧辛及多氯聯苯處理規範 (2020/04/15)
<https://consumer.fda.gov.tw/Law/Detail.aspx?nodeID=518&lawid=775>
- 20) 中華人民共和國國家標準 食品安全國家標準 食品中的污染物質的最大許容量 (GB 2762-2017)
https://www.maff.go.jp/j/shokusan/hq/i-4/attach/pdf/china_info_210215-18.pdf
- 21) Ministry of Food and Drug Safety, Food Code (No.2021-54, 2021.6.29.)
https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_15/view.do?seq=72437&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1
- 22) Epova EN, Bérail S, Séby F, Barre JPG, Vacchina V, et al. Potential of lead elemental and isotopic signatures for authenticity and geographical origin of Bordeaux wines. *Food Chem.* 2020;303:125277.
- 23) Krinitz B, Tepedino N. Lead in Preserved Duck Eggs: Field Screening Test and Confirmation and Quantitation by Atomic Absorption Spectrophotometry and Anodic Stripping Voltammetry. *Journal of Association of Official Analytical Chemists.* 1981;64:1014-1016.
- 24) 箕口重義, 鈴木一正, 荒木裕子, 山本直子. 輸入ピータンの鉛汚染の再調査. *日本家政学会誌.* 1987;38:1023-1025.
- 25) Jin Y, Liu P, Wu Y, Min J, Wang C, et al. A systematic review on food lead concentration and dietary lead exposure in China. *Chin. Med. J.* 2014;127:2844-2849.
- 26) 鈴木美成, 近藤 翠, 北山育子, 穉山 浩, 堤 智. 二次元モンテカルロシミュレーションを用いた食事性鉛曝露量分布の推定: トータルダイエット試料への適用の試み. *食品衛生学雑誌.* 2023;64:1-12.

F.研究業績

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

Ⅲ. 令和3～5年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	書籍タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Koyama, T., Nakamura, K., Kiuchi, T., Chiba, S., Akiyama, H., Yoshiike, N.	Development of a reverse-yield factor database disaggregating Japanese composite foods into raw primary commodity ingredients based on the Standard Tables of Food Composition in Japan	Foods	13	988	2024
Yamasaki, Y., Nakamura, K., Kashiwabara, N., Chiba, S., Akiyama, H., Tsutumi, T.	Development of processing factor prediction model for pesticides in tomato processed foods using elastic net regularization	Food Chemistry	447	138943	2024
中村公亮	欧州食品安全機関EFSAにおける残留農薬等の食事性暴露量の推計精密化に向けた取り組み：加工食品中の残留農薬等の評価のための逆算係数RFおよび加工係数PFについて	食品衛生研究	74	7-13	2024
中村公亮、吉池信男、穠山浩	FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）が提唱した残留動物用医薬品等のGlobal Estimate of Acute Dietary Exposure（GEADE）について	食品衛生研究	73	27-32	2023
中村公亮	食事の実態を反映させた残留農薬等の摂取量推計方法の開発	FFIジャーナル	228	307-312	2023
中村公亮、穠山浩	食品中の残留農薬等の基準に係わる情報の包括的データベースの構築	食品衛生研究	72	17-23	2022
阿波圭介、福澤学、渡邊敬浩、中村公亮	FAO/WHO合同食品規格計画第52回残留農薬部会（CCPR）報告	食品衛生研究	72	27-36	2022