

I. 総括研究報告

研究代表者 梶山浩
(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

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ている。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、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 及び米国食品医薬品局 (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昨年度からの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。さらに、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の動向についても情報収集を行った。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、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最大残留基準 (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付与はほとんどないが、水産動物用医薬品も対象となる「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」の承認申請に関するガイダンスの改定が終了し、2023年12月に公表された。豪州、ノルウェー及びカナダにおいては、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。一方、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。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。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した。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。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の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目的とし、本年度はヒ素、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

廣野育生（東京海洋大学）

鈴木良成、高橋未来、千葉慎司（国立医薬品食品衛生研究所）

伊藤里恵、岩崎雄介（星薬科大学）

A. 研究目的

食品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(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。また、動物用医薬品のみならず、以前に使われていた農薬で、現在では使用が禁止されている農薬や、日本に規格基準がない汚染物質の規格基準設定にあたっては、コーデックス基準や海外の規格基準の設定手法との整合が求められている。

本研究では、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を実施してARfDの算出方法等を提案するとともに、日本の畜水産物の食品摂取量を調査し、国際整合性のとれたリスク評価・暴露評価に資する評価手法の提案を目指すことを目的とする。また日本の規格基準が決まっていない汚染物について海外情報を収集する。

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

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昨年度からの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

B-2-1. 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。

B-2-2. 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。

B-2-2-1. 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。

B-2-2-2. 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。

B-2-2-3. 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。

B-2-2-4. 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」「97.5th パーセンタイル」「99th 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」「97.5th パーセンタイル」「99th 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。

B-2-2-5. 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 97.5th パーセンタイル実測値を横軸、ベイズ推測から得られた 97.5th 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 97.5th パーセンタイル実測値と、ベイズ推測から得られた 97.5th 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。B2-2-6. 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) =

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

... 式 1. GEADE モデルに基づいた短期暴露量の推計

CP, 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 (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 97.5th パーセンタイルを推奨)

BW, 食事調査対象者の体重 (kg)

B-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

食品中のヒ素、カドミウム、水銀、鉛の基準値に係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収集した

C. 研究結果

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年にオキシロニ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評価されていない。

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) かれい目（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。

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, Monepantel, Diflubenzuron, Nicarbazin, 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

2019年までにJECFAで評価され、その後CODEXにおいて最大残留基準（Maximum Residue Limits :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%252FML2e.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

経食事暴露量（GECDE; global estimate of chronic dietary exposure）及び推定急性経食事暴露量（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。

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。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。

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

2024 年 3 月時点においても、FDA で認可されている水産動物を対象とした動物用医薬品は、10 種類であり、2021 年から変動していない。

<https://www.fda.gov/animal-veterinary/aquaculture/approved-aquaculture-drugs>

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) 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

一方、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。

水産食品リスト

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

は 2024 年 1 月にも更新されており、学名としては約 2095 種掲載されている。

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

[12/M1021%20Approval%20report.pdf](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。

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>

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

C-2-1. 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 年度厚生労働省委託事業 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(図1)。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³⁾。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(表1)。表1は、計305種類を「サケ目」、「ウナギ目」、「スズキ目」、「その他の魚類」に分類した食品番号の一覧を示す。「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(図2)。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(図3)。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(図4)。年齢区分別の食品の消費量データは、表2に取り纏めた。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97.5th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)、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。

C-2-2. 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^{1,2)}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。

C-2-3. 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（図 6,7）。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（表 3）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、表 4 に示した 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ン、ヒドロコルチゾン）の検出濃度情報（図 8）のうち、最高濃度を用いた。

図 9 は、年齢区分別の短期暴露量の推計結果を示す。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 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

ヒ素、カドミウム、水銀、鉛についての基準値が設定されている食品項目数を国/機関別に比較した結果をまとめた。参考として、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)] とも比較した。

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。希少価値の高いヴァンテージワインの流通を考えると、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。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。

D. 考察

D-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

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付与はほとんどないが、水産動物用医薬品も対象となる「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」の承認申請に関するガイダンスの改定が終了し、2023年12月に公表された。

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はなく、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。

D-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

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くずれていた。「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。図 4 に示すように、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、食事記録数が多いほど、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⁴⁾。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³⁾。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^{5,6)}。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。

D-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 $\mu\text{g/person/day}$) は、日本における鉛ばく露量 (5.85 $\mu\text{g/person/day}$) 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。

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

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

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. 研究発表

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., 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、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.

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願

なし