

令和2年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 食品の安全確保推進研究事業
食品に残留する農薬管理における方法論の国際統合に関する研究
研究分担報告書

農薬残留基準値設定の国際標準に整合した設定方法の国内導入に関する研究

研究代表/分担者 山田友紀子

国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

研究要旨

2021年度開始の再評価に備えるため、厚生労働省におけるMRL設定のためのガイドラインの案を作成した。国際的に整合するように、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議の方法論を主な参考にし、それをわが国の制度に整合するように調整するとともに、OECDにおけるデータ要求の文書の関連する内容や、過去の研究における提案、厚労省の担当部局からのリモートの相談に答えることより判明した評価における問題点に関する説明を加えた。

A. 研究目的

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

国際的な原則に整合するMRLを設定するためには、(1)OECDの技術ガイドライン(TG)やガイダンス文書(GD)に則って作成された科学データ、及び(2)FAO Plant protection paper 225 “Submission and evaluation of pesticide

residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed”(FAO Manual)に基づく評価の両方が必須であるが、わが国の実態も科学的なレベルを損なわない程度に反映する必要がある。評価の方法論について、厚労省の担当部門に一つの文書として示すことが必要である。

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

さらに、厚労省によるMRL設定に関する個別の質問に対応した。

B. 研究方法

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

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

- ① 評価に必要なすべての事項を含む目次を作成
- ② FAO Manualは、複数の国で登録されている農薬に関して、原則8例以上の作物残留試験に基づいてMRLを設定するが、わが国では状況が異なるので、FAO Manualの記述を改変
 - (ア) FAO Manualでは既に登録されている農薬しか扱わないのに対して、わが国ではMRL設定が新規剤の登録の要件である
 - (イ) FAO Manualでは原則8例以上の作物残留試験を必要としているが、わが国における作物残留試験の必要数は少ない
 - (ウ) 分析結果の報告要件が、わが国はFAO Manualの記述や、他の先進国におけるものと大きく異なり、海外では誤解されていること

- ③ 厚労省の相談にのる過程で、わが国の評価における「常識」が、先進国における「常識」とは大きく異なることがあること
- ④ OECDにおける残留物の定義に関するDrafting Meetingにおいて、現在暴露評価のための残留物の定義についての議論が進行中であるが、これまでの食品安全委員会の考え方や、それを受けた厚労省の考え方とは必ずしも整合していないこと
- ⑤ その結果、ガイドラインの本文を評価のための具体的な内容も含めたものとし、別添資料にデータの要件や追加情報を含めることとした。
- ⑥ 追加した情報について、例を以下に示す
 - (ア) 食品安全委員会への代謝物に関する諮問
 - (イ) 分析結果の取り扱い（わが国は、他先進国とは異なるため）
 - (ウ) 残留物の濃度が定量下限値の場合の検討方法 等

C.D. 結果及び考察

ガイドライン案の本文を添付する。
厚労省及び農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課と協議して、飼料安全法に従って飼料中の農薬残留基準値を設定するとともに、家畜・家禽への飼料給

与量の情報を持っている農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課が畜産物のMRL案を策定し、厚生労働省がそれを残留基準値とすることとした。

先進国では、経口暴露評価の重要性が増加してきており、過小評価をしないことが重要になっている。そのため、過去のように、食品安全委員会が毒性の観点だけで、植物代謝試験や家畜代謝試験を評価し、代謝物のうち、実験動物で検出されたものは暴露評価の対象としない、という世界非標準の考え方から離れることとした。すなわち、厚労省が代謝試験を、食品安全委員会より先に残留の観点から評価し、代謝物を暴露評価のための残留物の定義に含めるべきかどうかを判断するために、毒性情報を必要とする代謝物のリストを作成し、食品安全委員会に諮問することとする。

これらの変更については、厚労省担当室との協議を経ている。

別添資料については、植物代謝に関するOECD TGの翻訳以外はほぼ終了しているが、大部になるためこの報告書には添付しない。

今後、厚労省が添付資料を参考にして、法令文に変更し、活用してくれることを期待するとともに、それを参考に厚労省における残留農薬の評価の方法の国際標準化と評価者の能力向上が起きることを期待する。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

食品中の農薬の残留基準値設定に関するガイドライン(案)

はじめに

本文書は、食品に残留する農薬の最大基準値(以下「残留基準値」という)、およびわが国に食品を輸出する国の申請によるインポートトレランス値(以下 IT 値)を、新たに設定または改正する際の評価手順について、「食品中の農薬の残留基準値設定の基本原則について」(令和元年 7 月 30 日薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会)を元にとりまとめたものである。

世界貿易機関の「衛生植物検疫措置の適用に関する協定」(Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures, SPS 協定)は、食品安全措置の国際規格・基準等の勧告を作成する機関としてコーデックス委員会(Codex Alimentarius Commission、以下 Codex という)を明示している。Codex は、農薬の残留基準値を勧告するだけでなく、残留基準値の規制のための試料採取と分析、基準値設定のための食品・飼料分類などについても勧告している。Codex の残留基準値については、Codex から独立した組織である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues、以下 JMPR という)が、残留農薬に関して毒性評価とともに、残留データを科学的に評価し、Codex に残留基準値を勧告する。

本文書においては、JMPR の方法論を、わが国の実態に合わせて、可能な限り活用する。もし JMPR や Codex の勧告では不十分であったり、Codex に勧告がなかったりする場合には、経済協力開発機構(Organisation for Economic Co-operation and Development、以下 OECD という)の農薬に関する技術ガイドライン(Technical Guidelines, TG)やガイダンス文書(Guidance Documents, GD)を踏まえる。なお、残留基準値設定に係るデータの要件については、可能な限り OECD TG によるが、国内の実態に即して必要であれば、今後 OECD TG からの変更点を示すこととする。データの要件については別添資料に示す。

Codex や OECD の勧告が改訂された場合や、世界的に新たな科学的・技術的な進展があった場合には、本文書を見直す。

1 残留基準値の設定の基本的な考え方

農薬は、食用作物の栽培において、病虫害や雑草の防除、作物の成長調整等のために必要とされる。国内では、農薬取締法に則って登録されている農薬だけを、登録されている作物だけに、使用基準に従って使用できる。また輸入食品においても、生産国で、その国で登録されている農薬だけを決まった作物だけに使用することが認められてい

る。使用基準または農薬使用に関する適正農業規範（GAP）には、農薬の使用目的を達成するために必要かつ適正な使用方法の規定が含まれており、それは農薬のラベルに記載されている。

Codex や OECD によれば、残留基準値は、農薬が使用基準に従って使用されていれば超えることのない食品や飼料中の濃度として設定される。同時に、農薬を使用して生産された食品が公衆衛生上の問題とならないことも保証しなければならない。残留基準値は通常食品の単位重量あたりの量（すなわち濃度）として設定される。

設定された残留基準値は、食品の流通段階における検査の指標として使用されている¹。検査では残留基準値を指標とし、適合が判定される。その目的は、対象とする食用作物が使用基準に従って生産されていることおよび農産食品や畜産食品が公衆衛生上の問題とならないことを同時に確認することである。

農産食品の残留基準値は、流通している未加工の状態に設定されるものであり、必ずしも消費者の口に入る状態に設定されるものではない。通常、食品として流通される形態（例えばみかん果実）を検査する方が、可食部（例えば皮を剥いたみかん）のみを検査する場合より、分析値が高くなり、残留基準値への適合・不適合の判定および GAP に従って農薬が使用されたかどうかの判定が、より容易であるからである。また、複数の部位が食品となる作物の場合には、食品となるそれぞれの部位に残留基準値を設定する。例えば、葉と根が別々の食品となるが、それらにおける残留農薬濃度が大きく異なることが予想されるだいこんやかぶのような作物であれば、葉と根のそれぞれに残留基準値を設定する。一方、国内で原料作物の生産量はわずかであるが、輸入量が多く、国民による経口摂取量がある程度以上の場合には（例えばグレープフルーツ）、輸入される形態の食品に残留基準値を設定し、その食品を検査する場合もある。

食品への残留基準値の設定手順の概要は、以下のとおりである。

- ① 植物代謝試験、家畜代謝試験の成績を評価し、代謝物や分解物（以下、まとめて代謝物と略）の濃度や、総残留物濃度への寄与の程度、毒性や分析法の有無の情報などとともに、JMPR 等の決定を参考にしつつ、残留基準値設定と経口暴露評価のための「残留物の定義」（**Definition of residue** または **Residue definition**）²を決定する。農薬有効成分（親化合物）以外にどのような代謝物が残留物の定義に含まれるかによって、残留基準値の数値や

¹ 現行の残留基準値のリストは、検査を実施すべき農薬と食品の組み合わせを示すものであり、使用してもよい農薬を示すものではない。例えば、使用が許可されていないが、食品の輸出国で登録されている農薬や Codex 委員会で基準値のある農薬、さらには農薬としての登録は日本を含む世界各国で抹消されたにもかかわらず、その難分解性のため食品中から検出される物質、なども含む。[ただし、リストにない農薬・食品の組み合わせについては、当該残留農薬は一律基準を超えて検出されてはならない。]

² 基準値設定用と暴露評価用が同じ場合もありうる。さらに代謝が異なれば、農産食品と畜産食品で残留物の定義が異なることもある。さらには、作物によって代謝が定性的に異なると判定される場合には、農産食品で複数の残留物の定義が決定される場合もありうる。

暴露評価の結果が異なるので、基準値設定と暴露評価において残留物の定義は最も重要な要因の一つである。

- ② 国内に登録のある農薬やインポートトレランス申請のある農薬については提出された作物残留試験成績³と上記で決定した残留物の定義に基づき、国内に登録のない農薬については Codex 残留基準値等に基づき、基準値案を作成する。その際、
- ③ 当該基準値案を施行した場合に予想される長期および短期の経口暴露量を試算し、食品安全委員会が設定した一日摂取許容量（Acceptable Daily Intake、ADI）⁴および急性参照用量（Acute Reference Dose、ARfD）⁵を超えないことを確認して、残留基準値を決定する。

上記の②で残留基準値案を作成する際、国内に登録されている場合は作物残留試験成績を評価して残留基準値案を推定し、その際に Codex 残留基準値を参考にすることを基本とする。しかし、輸出国において Codex 基準より高い残留基準値が設定されており、その基準値や根拠となる作物残留試験成績が提出された場合には、それらの作物残留試験成績等を踏まえて残留基準値（インポートトレランス）案を作成する。

経口暴露評価は、農薬を使用して生産した食品が安全かどうかを判断するために必須の要素であるが、残留基準値は、ADI や ARfD のような「健康影響に基づく指標値」（Health-based Guidance Values, HBGV）から算出されるのではない。

農薬の GAP（使用方法や休薬期間等、農薬ラベルに記載の事項）は食品中の残留物濃度の決定要因のうち最重要である。さらに、栽培条件（施設/露地、袋掛け/無袋、棚仕立て/垣根仕立て等）や生育速度・期間、その他の要因（後述）が残留物濃度に影響を与えることも考慮する。作物残留試験は実際の気候や栽培条件の下で実施することから、試料中の残留物濃度がばらつくのは当然である。極端な例として、わが国でも収穫を容易にするために成熟だいの収穫前に除草剤の使用が認められているが、完熟していて莢が割れている場合には種子が農薬に暴露するが、莢が割れていない場合には種子は暴露しないため、試料中の残留物濃度の分布は幅広いものになる。

畜産食品への残留基準値の設定にあたっては、畜産食品の残留物の定義を決定の上、代謝試験や飼養試験の成績等を活用して残留基準値を作成する。その際、飼料安全法に基づく飼料の基準値の設定の基礎となる作物残留試験成績およびわが国における飼料

³ 作物残留試験成績について、国内で使用される農薬は、農薬取締法に基づく農薬登録の申請に際し、「農薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成 31 年 3 月 29 日 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）に従って、生産量が特に多い農作物については 6 例以上の試験成績を提出しなければならない。また、外国で使用される農薬についても、当該国等で実施された作物残留試験成績につき同通知を基本とした資料を提出しなければならない。上記農林水産省「提出すべき資料について」は OECD ガイドラインを参照することとしている。

⁴ 健康影響評価に基づき設定される、毎日一生摂取しても健康への悪影響が生じない体重 1 キロあたりの摂取量。

⁵ 健康影響評価に基づき設定される、一日摂取しても健康への悪影響が生じない体重 1 キロあたりの摂取量。

の給与量割合（OECD の飼料給与表にも掲載）から計算される家畜負荷量と家畜飼養試験成績とを考慮して、農林水産省が推定する畜産食品の残留基準値案を参考にする。

魚介類への残留基準値の設定については、国際的に確立された方法はない⁶が、水田などの水系に直接使用する、またはその近傍で使用され、魚介類への残留が見込まれる農薬については、残留試験データ、残留農薬等検査データ、水域環境中予測濃度、生物濃縮係数等の結果を基に、基準値案を作成する（別添12）。

過去に農薬として登録されていたが、現在は農薬として登録されていないにもかかわらず、その難分解性のために環境中に残存し、食品から汚染物質として検出される化学物質については、残留農薬等検査データ等モニタリングデータを用いて残留基準値を設定する（別添13）。

残留性が極めて低い農薬の残留基準値として、原則的に一律基準と同じ規制値（0.01 mg/kg）を設定することとする（別添14）。

2 残留基準値の設定において検討する情報や試験データ

残留基準値の設定には、作物残留試験に加えて、多種多様な科学的データが必要である。それらのデータは以下の通り。それらのデータがそろっているかどうかを確認する。また、なければ、不要であることの科学的根拠を確認する。もし不要ではないと判断すれば、データを要求する。また、インターネットなどで公表されているデータも適切であれば活用する。これらおよび以降の記述は、データ作成に関する申請前のコンサルテーションにおいても活用できる。

- ISO 名、IUPAC 名、Chemical Abstract 名と番号、構造式、分子式、分子量等（ISO 名や Chemical Abstract 名は分離された異性体とラセミ体では異なることがあり、新たな情報によって変更になることもあるので、定期的に情報を得ておく必要がある）
- あれば、厚生労働省名や農林水産省名
- 物理的・化学的性質（特に農薬の安定性や残留物濃度に影響するもの）
- 植物（作物）代謝試験（農薬の使用対象作物に関連する植物について）
- 必要に応じて、後作作物についての試験
- 家畜代謝試験（収穫後、食品としてだけでなく家畜飼料としても使用される作物に登録がある場合は、畜産食品に残留する可能性がある。その場合は、畜産食品における残留物の定義の設定のため、家畜代謝試験成績とその評価が必要）（家畜飼料としてのみ使用される作物の場合は、農林水産省消費・安全局畜産安全管理課も飼料安全法の枠組みで評価する。）

⁶ OECD Working Group on Pesticides の枠組みで検討を開始。

- 分析法（原理、抽出法、クリーンアップ法、あれば誘導体化方法、分離法、検出定量法、添加回収試験、抽出効率試験等）（あれば、規制に使える多成分分析法の適用可能性についての情報も）
- 冷凍保存安定性
- 登録情報と使用基準（ラベルとその記載内容）
- [諸外国における残留物の定義の情報]
- 作物残留試験（試験の実施の詳細および分析結果に加え、試料の採取方法、試料の保存期間、分析法の回収率等も情報も必要）
- 加工試験（茶の浸出、玄米の精白）

上記の試験が適正試験所規範（Good Laboratory Practice、以下 GLP という）に従って、または同等の水準で実施されていることを確認する。

また、植物や家畜では生成しない化合物が、土壌中で分解物として生成する場合には、それらの化合物に関する情報の提供を農林水産省に依頼するとともに、後作作物中の放射性同位物質による残留試験（Confined rotational crop study）の成績も評価する。

3 残留物の定義

3.1 一般原則

農薬の残留基準値を設定したり、残留農薬を含む食品の安全性を確認したりするために、「残留物の定義」の設定は必須であり、最重要な要因の一つである。どのような化合物を含めるかによって残留基準値の数値の大小や、暴露評価に基づく安全性の判断が異なる可能性がある。たとえ、Codex や他国における残留基準値を、わが国における残留基準値設定の参考にする場合でも、それらがどのような残留物の定義に基づいているかを同時に検討することは不可欠である。

食品中に存在する農薬の残留物には、農薬の有効成分（この場合親化合物ともいう）およびその代謝物、分解物、不純物等が含まれる。しかし、残留物の定義に、これらのすべてを含むことは、非実用的である。全部を含めたとしても、それを分析するのは不可能であるだけでなく、それによって安全性が高まるとは限らないからである。

残留物の定義として、残留基準値の設定とそれへの適合判定のため、および経口暴露量の評価のために、それぞれ「規制のための残留物の定義」と「暴露評価のための残留物の定義」を設定する。これら2つの定義は同一である場合もある。

まず、植物代謝試験、家畜代謝試験の成績等を評価し、食品に残留する可能性のある物質を特定する。植物と動物における代謝の違いに応じて、農産食品と畜産食品に対して、それぞれ異なる残留物の定義を設定する場合もある。さらに、「暴露評価のための

残留物の定義」の決定には、代謝物のうち、ある程度以上の濃度で検出されるものについて、毒性学的な情報も不可欠である。

3.2 「規制のための残留物の定義」

「規制のための残留物の定義」の基本的要件は以下のとおりである。

- ・ 容易・迅速かつ妥当なコストで、多数の試料について基準値への適合を判定できるように、可能であれば単一の化合物とする。多くの食品試料の検査を可能にするためである。
- ・ GAP の遵守を確認する目的に最も適している化合物とする。
- ・ 可能であれば、すべての食品に対し同一の定義とする。
- ・ 複数の農薬に由来する共通の代謝物や天然に普遍的に存在する化合物(例えばビタミン類や有機酸など)を対象とすることは可能な限り避ける。当該農薬を適正に使用していても、他の起源からの発生や混入により、基準値を超える事案が発生する可能性を否定できないからである。

「規制のための残留物の定義」の決定にあたっては、植物（作物）代謝、動物（家畜）代謝、環境動態、作物残留試験成績や作物残留試験で用いられた分析法等の情報、規制のための分析法の有無等の諸データを用いて、以下を検討する。

- ・ 植物（作物）代謝試験および動物（家畜）代謝試験における残留物の組成と濃度。濃度を、作物残留試験における濃度と比較したり、その他の用途に使ったりする場合には、GAP のうち最大の残留物濃度をもたらし条件(例えば、最短の休薬期間や最大の使用濃度・量等)（Critical GAP、以下 cGAP という）における濃度に換算する必要がある
- ・ 作物残留試験において分析された化学物質
- ・ 規制の目的のために使用される分析法の有無と実施可能性
- ・ 他の農薬と共通する代謝物または分析対象物質の生成の可能性（共通の場合には規制のための残留物の定義に含めない）
- ・ その農薬の代謝物が別の農薬として登録されているか否か（農薬として登録されている場合には残留物の定義に含めない）
- ・ その農薬の代謝物が天然に存在する化合物であるか、またはそれらと結合しているか否か（天然の化合物やそれに結合している場合には残留物の定義に含めない）
- ・ JMPR や海外諸国政府によって既に確立されている残留物の定義、または長い間受け入れられてきた定義
- ・ 畜産食品中における残留物となる可能性のある化合物について、既に動物用医薬品や薬理作用のある飼料添加物として JECFA(FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)

で評価され、残留指標物（marker residue と呼ばれる）が決定済みか否か

決定した残留物の定義について、その科学的根拠を評価書に説明する。

「規制のための残留物の定義」は健康リスクとは直接に関連しない。しかし、「規制のための残留物の定義」が変更になり、含む化合物が増えたり減ったりすると、GAP が変更されなくても、残留基準値の数値を変更する必要があることに留意する。

3.3 「暴露評価のための残留物の定義」

農薬を使用して生産した食品の安全性を確認するためには、経口暴露評価の実施が不可欠である。その際、人に対して有意な毒性を持ち、消費者による経口暴露に有意に寄与する代謝物を含める必要がある。従って、「暴露評価のための残留物の定義」の設定には毒性学的な評価の結果が必須であり、「規制のための残留物の定義」と同数またはより多くの化合物を含めるのが通常である。

暴露評価のための残留物の定義は、通常親化合物を含み、さらに暴露評価の対象とすべき代謝物を含む。規制分析で使われる分析法では検出できない化合物を含むこともありえる。その場合は、作物残留試験成績や代謝試験成績も活用する。定義に含まれる化合物について、実際のデータがない場合には、リスクを見逃さないように、保守的なアプローチをとることになる。

代謝物が、他の農薬の代謝物と共通であったり、天然物と同じ構造を持っていたりする場合には、起源が判定できないことが多いため「規制のための残留物の定義」には含めないが、それらに毒性的懸念がある場合には「暴露評価のための残留物の定義」には、状況によって含める場合もある⁷。代謝物が親化合物と類似の毒性を示すが、より毒性が強い場合(例えば、アセフェートとメタミドホス)には、それぞれの ADI や ARfD が設定されるが、暴露評価においては、毒性の強度に応じて濃度を換算し、一緒に暴露評価を実施する。また、親化合物とは異なる毒性を示す代謝物がある程度以上生成する場合にも、異なる HBGV が設定されることがあり、親化合物とは別の方法で暴露評価すべき化合物を含む定義を別に決定することもあり得る。

厚生労働省は、植物（作物）代謝、動物（家畜）代謝、環境動態、作物残留試験成績を食品安全委員会より先に評価し、ある一定以上検出された代謝物を特定し、食品安全委員会にそれらの毒性学的重要性について諮問する。以下の情報を検討し、毒性学的评价や経口暴露への寄与に応じて、暴露評価のための残留物を定義する。その決定について、その科学的根拠を説明する。

- ・ 植物（作物）代謝試験および動物（家畜）代謝試験における残留物の組成と濃度(最

⁷ 親化合物と同じ性質の毒性を示す場合であって、親化合物と同等かそれ以下の毒性の強さの場合など。

終使用時から試料採取までの日数が cGAP に整合していること。濃度については cGAP の条件における濃度に換算)

- ・ 作物残留試験において分析された化合物
- ・ 親化合物や特定された代謝物の毒性評価の結果（暴露評価のための残留物の定義に特有）
- ・ JMPR や海外諸国政府によって既に確立されている残留物の定義、または長い歴史があり慣習上受け入れられてきた定義（海外諸国において、暴露評価のみを対象として残留物の定義を決定した歴史は短い。わが国は早期に導入したほうである）

「暴露評価のための残留物の定義」が代謝物をどの程度含むかによって、推定経口摂取量の HBGV に対する比率は変化する。

4 残留基準値の設定における食品群および代表作物の範囲

残留基準値設定の対象となる食品群は、Codex 委員会における改訂食品分類を基本としつつ、わが国におけるこれまでの取扱いや実用（国内における消費量や野菜・果実類の大きさ等）に整合させるように決定したものである。また、国際的に実施されている食品群を対象とする残留基準値（群内の食品に関連する作物について GAP が共通している場合に設定できる。以下、グループ残留基準値という）の設定の考え方を参考として、わが国においても同一の残留基準値が設定可能な食品群や残留基準値設定に必要な作物残留試験を実施する代表作物を明確化し、グループ残留基準値の設定について国際整合を図る。

食品群の設定では、植物学的分類だけでなく、植物の部位や形態による農薬への暴露や農薬の残留物濃度を考慮する。また、いわゆるマイナー作物は、生産量が少なく、作物残留試験の対象とされがたいこと、また摂取量も少なく、健康リスクへの寄与率が低いことから、可能な限り、メジャーまたは準メジャー作物が含まれる群に含める（別添 1）。

また、グループ残留基準値の設定における代表作物の選定については、Codex 委員会のガイドライン⁸を参考に、各食品群（大分類、中分類を含む）において作物残留試験を実施する代表作物を設定する。なお、国内における農薬取締法に基づく農薬登録にも対応できるよう、代表作物の選定には国内における生産量についても考慮する。マイナー作物を含む「作物群」に使用基準があり、対応する「食品群」の代表作物について残留試験が実施・提出されている場合には、「食品群」について基準値を設定する。その場

⁸ “Principles and Guidelines on the Selection of Representative Commodities for the Extrapolation of Maximum Residue Limits for Pesticide to Commodity Group”

合、当該のマイナー作物について残留試験を要求する必要はない。

残留基準値を設定できる食品群の大分類および中分類を以下に示す。さらに各食品群中に小分類群を設け、使用基準の対象や作物残留試験成績などを検討して、残留基準値の設定対象を検討する。

- ・ かんきつ類：大型かんきつ類、中型かんきつ類、小型かんきつ類
- ・ 仁果類：バラ科仁果類（かきを含む）
- ・ 核果類：おうとう（さくらんぼ）類、すもも類、もも類
- ・ ベリー・小果実類：バラ科の木本のベリー類（ばらの実を除く）、つつじ科およびすぐり科のベリー類（低木）及びばらの実、その他のベリー類、ぶどう類、いちご
- ・ 熱帯果実（果皮が食べられるもの）
- ・ 熱帯果実（果皮が食べられないもの）
- ・ ねぎ属野菜：たまねぎ類（鱗茎作物、ゆり根を含む）、ねぎ類
- ・ あぶらな科野菜（葉菜を除く）：花蕾類、茎野菜
- ・ うちり科果菜類：未成熟うちり科野菜（未成熟で収穫するもの）、成熟うちり科野菜（成熟してから収穫するもの）
- ・ うちり科以外の果菜類：トマト類、ピーマン・とうがらし類（オクラを含む）、なす類
- ・ 葉菜類（あぶらな科の葉菜を含む）：あぶらな科の葉菜、きく科の葉菜、ひゆ科の葉菜、せり科の葉菜、その他の葉菜、スプラウト類
- ・ 未成熟豆類：未成熟豆類（莢と種子を食べるもの）、未成熟豆類（種子を食べるもの）
- ・ 完熟豆類：いんげん属・ささげ属、大豆、えんどう、らっかせい、その他の豆類
- ・ 根菜類：いも類、その他の根菜類（水性植物を除く）、水性植物の根・塊茎等
- ・ 茎野菜類：茎および葉柄野菜類、茎および新芽野菜類、その他の茎野菜類
- ・ きのこと類（栽培されているもの）：きのこと類
- ・ 穀類（擬似穀類も含む）：小麦、小麦類似穀類および擬似穀類のうち殻のないもの、大麦、大麦類似穀類および擬似穀類のうち殻があるもの、米類、もろこし・きび類、とうもろこし類
- ・ 砂糖・シロップ製造用のイネ科作物
- ・ ナッツ類（らっかせいを除く）
- ・ 油糧種子
- ・ 飲料製造用の種子
- ・ 茶
- ・ ホップ
- ・ ハーブ
- ・ スパイス

- ・ エディブルフラワー
- ・ 食肉類
- ・ 獣脂類
- ・ 哺乳類可食内蔵
- ・ 乳
- ・ 家禽肉類
- ・ 家禽脂肪類
- ・ 家禽類可食内蔵
- ・ 卵

5 基準値案の推定—必要なデータの評価

以下、全ての必要なデータの評価においては、まず、どのようなデータがあるか、および、決定とその理由を明確に記載する。

5.1 農薬に関する一般的情報

当該農薬に関する一般的情報を把握する。以下に示す事項以外にも基準値設定に必要な情報を把握する。

- 有効成分の名称
 - MHLW 名(ある場合)
 - MAFF 名(ある場合)
 - ISO 名
 - IUPAC 名
 - Chemical Abstract 名と番号
 - あれば CIPAC 番号
 - 構造式
 - 分子式
 - 分子量
- 使用目的と作用機序
- 使用方法の概略(葉面散布、土壌処理、種子処理等)(詳細や量の情報はここでは不要)
- 浸透移行性の有無 (残留に影響するため)

5.2 物理的・化学的性質の評価

物理的・化学的性質の評価については以下の通り。

- 新規農薬有効成分および再評価される農薬有効成分について、残留試験成績の評価に資する物理的・化学的性質にかかる試験成績を検討
 - 異なる pH における加水分解、水溶液中の光分解、蒸気圧など、食品中の残留物濃度に影響する要因を特定
 - *In vitro* の試験成績は、農薬が、異なる pH で加水分解されやすいか、酸化還元されやすいか、光分解されやすいか、蒸散しやすいか、加工において変化するか等についての有効な情報をもたらす
- 試験に供した有効成分（純品、技術グレード）の濃度を明記する
- これまでと同様の情報を要求（別添2）
- 市販する剤型と有効成分の濃度の情報

5.3 代謝試験成績の評価

農薬を作物に使用したり、農薬やその残留物を含む飼料を家畜に給与したりした場合、食品にどのような化合物がどのような濃度で残留するかの主要な決定要因は、作物や家畜における代謝である。代謝の経路や速度は、生物種とその成長、農薬の化学的性質、温度、湿度、光量、農薬に暴露する作物の表面積等に影響される。

近年、経口暴露評価による残留農薬のリスク評価の重要性が増加しており、暴露評価のための残留物の定義に毒性的に懸念のある代謝物・分解物をより多く含めるようになってきている。2019年度の秋からわが国においても、世界標準に基づく暴露評価のための残留物の定義を厚生労働省が決定するようになった。代謝試験は、暴露評価のための残留物の定義の決定にとって最も重要な情報を提供するため、代謝試験成績の残留の観点からの評価が不可欠である。

代謝試験（植物代謝や動物代謝、必要に応じて後作作物中の動態や土壌中の動態も含む）は、農薬の動態、すなわち、代謝物（残留物）の定性的または半定量的な組成、残留物の挙動、植物の部位や家畜の組織等における残留物の分布等に関する有用な情報を提供する。代謝試験成績は、農薬の毒性評価および残留評価の双方において有用である。残留評価においては、農薬の使用対象となる作物や農薬を給与された家畜における代謝試験を評価し、ラットやマウスなどの実験動物における代謝と比較する。すなわち、経口暴露評価に加える必要のある農産食品および畜産食品中の残留物を知るために不可欠である。ADIやARfDは、通常、実験動物に親化合物を給与した毒性試験の成績を評価して設定されるが、それらが推定経口暴露量との比較において有効であるためには、食品中の代謝物が実験動物の代謝物と定性的または半定量的に類似している必要がある。

る。作物や家畜中の代謝において、実験動物で同定されていない代謝物が生成していれば、実験動物から決定されている毒性指標をそれらの代謝物に適用できない可能性がある。従って、それらの代謝物がある程度以上食品中に生成するなら、それらの毒性を評価するために、それらの代謝物について別の毒性試験を実施したり、文献や *in silico* の情報などを活用したりすることが必要となる。

代謝試験から得られた食品中の残留物の組成（原則 cGAP 条件における）や濃度（cGAP の条件に換算）の情報は、作物残留試験における残留物の分析法の妥当性を評価したり、残留物の定義を決定したりするために使用される。これらの代謝試験は、総残留物量、同定された代謝物、残留物の分布や移動経路（土壌からの吸収、植物体内における移動や表面での残留、動物における排泄等）に関する情報だけでなく、残留物の成分の抽出効率に関する情報も提供する。

代謝試験評価における重要な原則を以下に示す。

- 代謝試験の目的は、有効成分の代謝における定性的動態と代謝経路を知ること
- 農薬の多くは、植物に使用されたり、飼料を通じて家畜に給与されたりすると、それらの体内で変化
- 分析法を開発し残留物を定量する前に、食品中の残留物の組成を知る必要
- 総放射性残留物（total radioactive residue、以下 TRR と略）、抽出可能放射性残留物と抽出できない放射性残留物を高感度で定量できるようにするため、および分解経路が可能な限り追跡できるようにするため、放射性物質で標識された親化合物が必要（標識については別添 3 参照）
- 通常、代謝試験には GAP に則った使用量（1 X）を使用するが、1 X の使用量では代謝経路を解明するには残留物濃度が低すぎる場合（閾値 0.01 mg/kg 未満）、過剰使用（例えば 5X）を勧奨。ただし、その場合、1 X の場合における代謝物の残留物濃度を算出する必要がある。
- 代謝試験の望ましいゴールは、農薬を使用した作物の全ての部位（葉、果実、種子など。未加工のもの）と、飼料を通じて農薬を摂取した家畜の可食組織、乳、卵における TRR の少なくとも 90%以上が同定(identification)⁹されるかある程度の構造や化学的性質の解明 (characterization¹⁰、以下「特性解明」と記述)がされること
- 多くの場合、特に以下の場合には、TRR のある程度以上の割合について同定することは不可能。
 - 低い TRR

⁹ 同定とは、化合物の構造式を完全に知ること。

¹⁰ 特性解明とは、化合物の一部の特性を知ること。例えば、極性、溶解性（水または有機溶媒への溶解度）。代謝物によっては複合体 (conjugate) という特性を示す。

- 生体に存在する物質への取り込み
- 有効成分が、迅速に代謝され、数多くの低濃度の成分が生成
 - ◇ この場合、それらの成分の存在と濃度を明確に示し、それらについてある程度の特性説明を試みる必要がある

溶媒によって抽出された放射性残留物成分について、同定または特性説明の必要性の判断規準を表 1 にまとめる。

表 1. 代謝試験において抽出された残留物について同定するか特性説明するかの判断規準

TRR に対する割合 (%)	濃度 (mg/kg)	同定または特性説明のいずれを実施するかの判断
<10	<0.01	毒性的な懸念がなければ、同定も特性説明も不要
<10	0.01 – 0.05	特性説明する 同定が簡単である場合 (参照化合物が入手可能、過去の試験成績から構造が既知等) のみ、同定を試みる
<10	>0.05	特性説明または同定する どの程度すでに同定されているかを考慮のうえ、判断する
>10	<0.01	特性説明する 同定が簡単である場合 (参照化合物が入手可能、過去の試験成績から構造が既知等) のみ、同定する
>10	0.01 – 0.05	特に、代謝経路を確立するために必要な場合には、同定を試みる。それが無理な場合には特性説明でよい
>10	>0.05	全ての可能な手段を活用して同定を図る
>10	>0.05 抽出されない 放射性物質	表の脚注を参照のこと

注：抽出残差についても分析する。放射性物質が抽出残渣に、0.05 mg/kg または 10% TRR のどちらか高い方以上に存在する場合には、放射性物質の遊離と、遊離した化合物の同定を試みる。放射性物質の遊離は、一連の方法または並行した方法で実施する。方法には、低濃度の酸または塩基溶液中で 37°C での反応、表面活性剤や酵素の使用、6 mol/L の酸または 10 mol/L の塩基中での還流、などがある。緩やかな条件を使うと、遊離された代謝物について、より正確に構造決定ができる。激しい徹底的な抽出方法 (例えば、高濃度の酸または塩基中における還流) では、おそらく加水分解物として分子の一部を遊離する可能性があり、それらと、抽出残渣に本来存在する化合物とは構造的に関係がなくなるかもしれない。

代謝試験実施の詳細は、OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test No. 501: Metabolism in Crops (以下、OECD TG 501 と略) および Test No. 503: Metabolism in Livestock (以下、OECD TG 503 と略) を参照のこと。

評価のためには以下の情報が必要である。

- 代謝試験において検出される代謝物の構造式と IUPAC 名(必要に応じて、成績書で使われているコード名)
- 植物の部位(表面、葉、茎、可食根部)や家畜組織(筋肉、脂肪、腎臓、肝臓、乳、卵)における濃度
- 申請者による代謝経路の提案
 予測される中間体・代謝物についても代謝経路に含めるが、検出されていない場合にはそれを明確に示す。もし、代謝物や変化した化合物の構造が、登録されている他の農薬の構造と同一であって、その情報が公開されている場合は、その事実を記載する。評価して妥当である場合には、評価書に代謝経路として示す。妥当でない場合には、それを科学的に妥当な経路に改定する。
- 残留物の成分（遊離型、結合型、抽出されない残留物）の定量に使用した分析法

代謝試験の過程において、標識された残留物が安定であることが、安定性試験によって証明されている必要がある。もし、他の情報において、有効成分が安定でないことが想定されたり、観察されたりした場合には、試験の有効性を保つための手段をとる。代謝試験が試料採取から 6 か月以内に終了できない等の場合には、試料採取から最終分析の間に、残留物に変化しないことの証拠の提出を要求する。これは、試験における代表的な形態（例えば、試験期間を通して試料の抽出液を使用しており、それ以降にはさらに抽出したりしない場合は、抽出液について）を試験期間中の早い時期と最後に分析することによって達成できる。もし、変化（例、HPLC における特定のピークの消失）が観察されたら、試料採取から分析までの期間を短くした新たな代謝試験が必要である（5.4 冷凍保存安定性の評価を参照）。

5.3.1 植物（作物）代謝試験

植物（作物）代謝試験は、OECD TG 501 の要件に則って実施しているかを確認する（別添 4）。

植物代謝試験は、農薬が cGAP に従って使用された際の残留物の組成を観察できるように計画されていなければならない。植物のどの部位にどのような濃度の残留物が存在するのかわ、農薬が作物の葉や根から吸収されるかどうか、作物体内で移動するかどうかなどにも影響される。使用基準で規定された最大の使用量や濃度で使用した場合でも、作物中の残留が低くなる場合が予測される場合には、代謝物を同定するために、過剰な使用量・濃度で試験することが必要な場合もある。代謝物を、暴露評価対象の候補や、毒性学的な判断(実際のデータや関連物質のデータまたは *in silico* の情報等に基づく)を求める候補とするかどうかを判断するために、過剰な使用量・濃度で試験を実施した場合、

代謝物の残留物濃度を、cGAP 条件における濃度に換算する必要がある。また、親化合物は、使用后減少する傾向を示すのに対し、代謝物は日数とともに増減を示すので、GAP に含める予定のまたは含まれている休薬期間をカバーするように試料を採取する。さらに、農林水産省による飼料中の残留農薬基準値に資するため、食用にならずとも、飼料として利用される部位の資料も採取し分析していることを確認する。

代謝試験は、放射性物質で標識された有効成分を、実際に販売され圃場で使用される典型的な剤型とし、農薬の使用が提案されている作物が含まれる作物群について実施する。植物代謝試験の枠組みでは、作物は以下の 5 つの群のいずれかに含まれていることとする。

- 根菜類（根菜類とねぎ属野菜）
- 葉菜（あぶらな科野菜、葉菜、茎野菜、ホップ）
- 果実類（かんきつ類、仁果類、核果類、小果実類・ベリー類・ブドウ類、バナナ、落花生以外のナッツ類、果菜類）
- 豆類および油糧種子（未成熟および成熟豆類、油糧種子、落花生、カカオ豆、コーヒー豆）
- 穀類

1 つの作物群に属する 1 つの作物について代謝試験を実施した場合は、同様の使用方法である限りは、その結果をその作物群全体に適用できる。5 つの作物群すべてについて、登録を申請している（残留基準値を策定すべき）場合、最低限 3 つの作物群の代表作物（1 つの作物群から 1 作物ずつ）について代謝試験を実施する。もし、それらの代謝試験成績が類似した代謝経路を示している場合、残りの 2 つ（ $5-3=2$ ）の作物群について追加の代謝試験を実施する必要はない。もし、代謝経路が同じであるなら、代謝経路に含まれている代謝物について定量的な差異（濃度や TRR への寄与の数値的な差異）があっても、追加の代謝試験は必要ではない。

一方、登録を申請している作物群のうち、同様の使用方法（例えば、同様の休薬期間や使用時の生育段階）で実施した代表作物の代謝試験（2 つ以上）において、異なる代謝経路が観察された場合、他の作物群についても代謝試験を実施する必要がある。

代謝試験は、有効成分の予定されている使用方法（葉面散布、土壌・種子処理等）を反映するように実施しなければならない。もし、例えば、すでに 3 つの作物群について葉面散布による代謝試験を実施していたとしても、その後、土壌処理を使用基準に加える場合には、土壌処理を反映する代謝試験を新たに実施しなければならない。たとえ、すでに 3 つの代表作物についての代謝試験があったとしても、使用基準が、特異な作物や栽培条件について決められている場合（例えば水稻）には、その使用に関わる代謝試験を実施する必要がある。

遺伝子組換え作物における農薬の代謝は、非遺伝子組換え作物による代謝とは異なる場合がある。非遺伝子組み換え作物とは異なる代謝を発現している遺伝子組換え作物に

については、遺伝子組換えや挿入遺伝子に関する詳細な情報を提出させ、それを検討・評価する。

代謝を変更することによって有効成分への耐性を付与する遺伝子が挿入されている場合には、その遺伝子組換え作物が属する作物群ごとに新たな代謝試験が必要である。そのうちの1つの試験により、遺伝子組換え作物の代謝と非遺伝子組換え作物の代謝が類似していることが判明した場合には、その他の試験は不要である。しかし、差異があることが判明した場合には、追加試験が必要である。

代謝を改変することによって耐性をもたらす遺伝子を挿入しているのではない遺伝子組換え作物の場合は、新たな代謝試験は不要である。ただし、その遺伝子が代謝を変更するのではないと結論するための理論的根拠が必要である。

作物代謝試験では、残留物の同定・特性解明のために、作物の試料を採取する。非可食の果皮を持つ農産食品（例えば、みかん、メロン、バナナなど）においては、果皮と果肉における残留物の分布を分析する。未成熟段階で摂食する作物（例えば、さやえんどう、ベビーリーフ）については、それらの段階の試料を採取する。成熟作物における非可食部位（例えば、りんごの葉、ばれいしょの葉）の試料は残留物の同定に有用であり、可食部と非可食部の両方を採取し分析することにより、両方における代謝プロファイルの類似性を検討することができる。もし、複数の休薬期間がある場合、それぞれに対応する試料を採取しなければならない。さらに、可食部ではない部位の情報も、他のカテゴリーの作物の代謝を知るために有用である。例えば、茶の代謝試験はあまり見られないが、果樹等の葉部のデータから外挿することが可能なこともある。

残留物の定義の決定には植物代謝試験成績は極めて重要である。試験における農薬使用の条件とともに、同定されたり、特性解明されたりした代謝物について、濃度と TRR への寄与率を表にし、食品安全委員会に毒性情報の提供を依頼する。また、代謝物の同定のために cGAP より使用量・使用濃度など残留物濃度が高くなる条件で試験をしている場合もあるので、cGAP 条件における濃度に換算した数値も記入する。最終使用時から試料採取までの日数は PHI と等しいか類似であることを確認する。その理由は、時間がたつほど親化合物濃度は低くなり、代謝物濃度が高くなることが多いからである。さらに時間がたつと、代謝物の濃度も低くなる場合もある。何度も使用できる農薬の場合、最終使用時に、代謝物が有意な濃度で存在する場合もあり得る。必要に応じて、PHI に相当する時点での親化合物と代謝物の比(代謝物の親化合物換算濃度を親化合物の濃度で除したもの)を算出する。またこの比は、可能であれば、作物残留試験の結果も活用して算出する。複数の比が算出された場合にどの数値を使うかは、OECD の残留物の定義に関する GD の改訂を待つ。また、代謝試験は通常全てのカテゴリーの作物に対して実施するわけではないので、同じカテゴリーに含まれる他の作物に、上記で計算した比を外挿できる。しかし、他のカテゴリーに外挿することはしない。

後作物試験

もし、農薬を使用して栽培した作物を収穫した後（または、収穫できない状態になって廃棄された後）に、食用作物を栽培すると想定される場合には、その食用作物に農薬の使用が登録されていなくても、土壌中から植物体への当該農薬またはその代謝物の吸収があり得るため、後作物（転作物）についての試験が必要になることが多い。試験は以下の目的のために実施される。

- 多種の作物における、土壌からの吸収に起因する TRR の推定
- それらの作物の収穫時における残留物のうちの主要な成分の同定。これにより、作物残留試験で分析すべき成分、すなわち暴露評価と規制のための残留物の定義、の決定に寄与
- 後作物または転作物における有効成分の分解経路の解明
- 後作物（転作物）の圃場における試験の実施が必要であるかどうかの決定
- 残留物の吸収の程度に基づいて、農薬を使用して栽培した農作物の収穫後、後作物の栽培開始までの期間を必要に応じて決定し、ラベルに記載（いくつかの国で実施）

後作物の試験においては、日本の典型的な土壌を滅菌せずに使用する。作物を栽培していない状態の土壌を、一年間（または一作物年）における最大総使用量に相当する量の放射性物質で標識された有効成分で処理する。剤型は実際に圃場で使用されるものとする。

後作物として、以下の作物群を代表するものを選択する。

- 根菜類（例：ラディッシュ、にんじん）
- 小粒穀類（例、小麦、大麦）
- 葉菜類（例、ほうれんそう、レタス）

作物代謝においては生成しない化合物が、土壌中で有効成分からある程度以上の濃度で生成する場合にも、それが食用作物に吸収されるかどうかを確かめるために後作物代謝試験が必要である。

後作物の試験の詳細については、OECD Guidance for the Testing of Chemicals No. 502 Metabolism in Rotational Crops, No. 504 Residues in Rotational Crops (Limited Field Studies) および OECD Guidance Document on Residues in Rotational Crops (Series on Pesticides No. 97)を参照のこと。一部は別添5を参照のこと。

5.3.2 家畜代謝試験の評価

飼料として家畜に給与される作物またはその一部や副産物中に農薬が残留する場合には、家畜代謝試験は必須である。家畜の各組織や乳・卵における残留物の組成や濃度は、動物種や給与濃度・量によって影響される。この場合の家畜代謝試験は、毒性評価の対象とすべき畜産食品中の代謝物の特定に重要ではあるものの、実験動物における代謝試験のように毒性試験の一部として実施されるのではない。人が摂食する組織(筋肉、肝臓等)や、乳・卵中における代謝物の濃度や情報の方が、血液や排泄物中の代謝物の濃度や情報より重要である。

動物代謝試験で有意な残留が認められる場合であって、飼料として使用される作物またはその部分や副産物の残留物濃度から算出した家畜負荷量(飼料乾燥重量あたりの濃度)が、代謝試験で用いた投与量(飼料総乾燥重量あたりの濃度に換算した場合)と同レベルまたはそれより高い場合には、家畜飼養試験が必要である。家畜(通常、反芻動物である泌乳ヤギ。必要に応じて乳牛)と家禽(通常、産卵鶏)はそれぞれ別々に検討する必要がある。単胃動物であるブタにおける代謝試験は、同じ単胃動物であるラットまたはマウスの代謝試験があるため、通常は不要である。ただし、ラットにおける代謝が、ウシ、ヤギ、ニワトリにおける代謝とは有意に異なる場合(代謝の程度の差異、異なる残留物の検出、毒性的に異なると考えられる構造を持つ代謝物の検出等)には、ブタにおける代謝試験成績が必要かどうかを検討する。

反芻家畜の試験においては、通常試験頭数は1頭でよい。家禽においては、投与量あたり10羽のニワトリの使用が推奨されている。科学的な必要性があればより多い頭数・羽数で試験をする。代謝試験においてはコントロール家畜・家禽は不要である。

農薬を使用して生産された作物およびその一部や副産物などが飼料として給与される場合に予測される最大負荷量またはそれ以上のレベルを経口投与量として設定するが、飼料乾燥重量中の濃度を10 mg/kg以上にすることがある。代謝物の同定や特性解明のために、より高い投与量を使う必要がある場合が多い。家畜(反芻家畜、必要に応じてブタ)に対しては一日一回5日以上投与し、家禽に対しては7日以上投与する。

もし、放射性物質で標識しない化合物を使用する動物飼養試験の代替とすることを目的として代謝試験を実施する場合には、家畜の場合には2頭目、家禽の場合には2つ目の群についても現実に起き得る投与量で試験を実施する。乳や卵で残留物濃度の平衡(プラトー)に到達しないと考えられる場合には、適切な残留基準値を設定できるよう、プラトーに達するまで投与期間を長くする必要がある。

動物代謝試験における投与量の推定は、飼料の乾燥重量中の有効成分または試験対象とする代謝物の濃度に基づいて行う。飼料作物における農薬使用割合の情報や残留の中央値を、代謝試験における投与量の推定に使用するのは不適切である。ただし、成績書に、体重1キロあたりの有効成分または試験対象とする代謝物の投与量も記載してある

と、実験動物における代謝試験との比較に有用である。これは、対象動物の体重、飼料摂取量、飼料中の濃度から算出が可能である。

動物代謝試験においては、可能な限り、排泄物および乳、卵を一日2回採取する。と殺後、組織として、最低限、筋肉（反芻動物においては腰部の筋肉およびばら肉部分、家禽においてはもも肉と胸肉）、肝臓（ヤギと家禽においては肝臓全体、ウシやブタを使う場合には異なる肝葉から代表的部分）、腎臓（反芻動物のみ）、脂肪（腎脂肪、大網脂肪、皮下脂肪）を採取する。最終投与からと殺までの時間は、実際の飼育におけると殺までの時間を反映するようにする。血液中の残留物の情報は、毒性的な観点から重要であるが、食品中の残留物の観点からは、重要ではない。最終投与からと殺までの時間が短すぎると、親化合物が十分代謝されないし、長すぎても代謝されすぎる可能性があり、畜産物の残留物の状況を反映する結果が得られない可能性が高い。採取したすべての組織、乳、卵、排泄物について TRR を測定する。乳については、有効成分または関連代謝物の脂溶性が高い可能性がある場合、物理的な手段（例えば遠心分離）により乳脂肪を分離し、乳脂肪と脱脂乳の TRR を測定する。

試験の実施については、OECD Guidance for the Testing of Chemicals No. 503 Metabolism in Livestock (2007)を参照のこと。その一部については別添6を参照のこと。

5.4 分析法の評価

農薬の残留基準値の決定および経口暴露量の推定には、残留物の定義に含まれている化合物の濃度データが不可欠である。また、濃度データの科学的な信頼性を確保するためには、作物残留試験や飼養試験等で使用される分析法の妥当性が確認されていることが必須である。ただし、作物残留試験における濃度分析に用いる分析法については、分析対象食品が多いため、CodexにおいてもOECDにおいても、単一の分析機関においてそれらの食品について妥当性確認がされていけばよいとされており、毒性の高い汚染物質の場合のように8か所以上の分析機関による妥当性確認は不要である。ただし、規制のための分析法については、分析法の開発者以外の第3者分析機関による妥当性確認（Independent laboratory validation）が望ましい。

作物残留試験における食品中の残留農薬の分析法についての妥当性確認には、通常以下の情報が必要である。また、残留基準値の規制に活用できる分析法に関する文献情報も望ましい。

5.4.1 作物残留試験に使用する分析法の条件

- 残留物の定義（規制のためおよび暴露評価のための両方）に含まれるであろう化合物の全てを、対象食品中で分析できること。
残留物の定義に含まれる化合物のすべてを分析できる方法が望ましいが、特に、規制のための残留物の定義に含まれる化合物の全てを分析できることは残留基準値の設定には必須要件。規制のための定義と暴露評価のための定義とで含まれる化合物が異なるため、複数の分析法が必要な場合もある。
- 暴露評価に活用できるよう異性体や類縁体などを個別に分析できること。ただし、毒性に差がない場合にはその限りではない。
- 十分に選択性が高いこと。干渉物質が当該物質の定量下限の 30%を超えないようにすること。
- 受容できるレベルの回収率と併行精度を示すこと。併行精度は併行標準偏差を平均値で除して得られる併行相対標準偏差（Relative Standard Deviation, repeatability condition; RSDr）を百分率として記述。
- 残留基準値の対象となる（農薬の使用が登録されている）すべての農産食品を分析できること。
- 残留農薬を含む飼料が家畜に給与されることが見込まれる場合、残留基準値の対象となるすべての畜産食品を分析できること。
- 検出可能なレベルの残留が予測される場合、加工食品や茶浸出液等を分析できること。
- 有効成分分子または代謝物分子の共通部分を分析する方法は、一般的に勧奨できない。ただし、共通部分を含む化学物質の毒性が共通かつ重要であり、単一化合物の分析が困難であったり、単一化合物のみを含む残留物の定義を設定できなかつたりする場合は除外。
- 以下の性能を示すこと
 - カリブレーションの範囲内で高い直線性を示すこと（溶媒中かつ、または分析対象食品中）
 - 抽出物中およびカリブレーション用の標準液中の分析対象物質が、分析の過程で濃度変化しない(分解しない)こと
 - 平均回収率と併行相対標準偏差が下表の範囲内であること(ただし、一つの農薬で、残留基準値の範囲が広い場合には、平均回収率(個別の回収率ではないことに留意)が 70 – 120%、併行相対標準偏差が 20%以下を適用

表2 作物残留試験に使用した分析法の回収率と併行精度の要件

基準値のレベル	平均回収率の範囲 (%)	併行相対標準偏差の上限 (%)
≤ 0.001 mg/kg	50 – 120	35
>0.001 mg/kg かつ ≤0.01 mg/kg	60 – 120	30
>0.01 mg/kg かつ ≤0.1 mg/kg	70 – 120	20
>0.1 mg/kg かつ ≤1.0 mg/kg	70 – 110	15
>1 mg/kg	70 – 110	10

5.4.2 作物残留試験に使用した分析法の妥当性確認

残留分析における GLP に関する Codex Guidelines (CXG 40-1993)、残留農薬分析に関する OECD GD 17 (Series on Pesticides No. 39, ENV/JM/MONO(2007)17) に準じて実施した結果を評価する。

原則として、基準値を設定したり、暴露評価の対象としたりする食品の全てについて、残留物の定義に含まれる化合物を目的にかなって分析できることを証明するために妥当性を確認する必要がある。残留農薬の分析法の場合、対象食品が多くなりがちなので、妥当性確認は添加回収試験による。妥当性確認には、フルと軽減の2種類があり(表3)、既存のデータや情報がある場合にはそれも活用し、どちらの妥当性確認を実施するかを決定する。

新規分析法を開発した場合や既存の分析法を大きく変更した場合(溶媒系の変更や定量方法の変更等)にはフル妥当性確認を実施する。これまでに分析していなかった食品分類に属する食品を新たに分析する場合にはこういう変更が必要なことが多い。フル妥当性確認では、主に表4に示すグループからそれぞれ一つの代表的な食品を選定して実施する。もし、残留農薬を含む飼料が家畜・家禽に給与され、畜産食品にも残留が予想される場合には、牛の肉・脂肪・肝臓・腎臓・乳並びに家禽の肉、脂肪、肝臓・卵について、妥当性確認が必要である。牛由来の食品について得られたデータは、通常、ヤギ、ブタ、馬、羊、家禽についても適用できる。

すでにフル妥当性確認がされている分析法を、同じ分類に含まれる他の食品(表4)に使用される場合、その食品については、通常軽減妥当性確認で十分である。

表3 フルおよび軽減妥当性確認についての最低要件

事項	フル妥当性確認	軽減妥当性確認
実施の条件	新規分析法を開発した場合や既存の分析法を大きく変更した場合	すでにフル妥当性確認がされている分析法を、同じ分類に含まれる他の食品

事項	フル妥当性確認	軽減妥当性確認
		に使用する場合
対象の食品	基準値を設定する食品について、表4に記載する分類の各々から1つずつ選択	基準値を設定する食品のうち（暴露評価も考慮）、フル妥当性確認の対象としなかったもの全て
添加回収試験における添加濃度	最低2種類（提案するLOQのレベルおよびその10倍または基準値相当濃度）	
試験数	5	3
コントロール分析の数	2	2
検量線	定量可能な範囲内（通常2桁の範囲、例えば0.01–1.0 mg/kg）で、①3つ以上の濃度について2回測定するか、②5つ以上の濃度について1回測定（直線性が示されている場合は1回の測定でよい）し、回帰直線の数式と相関係数を、典型的なプロットとともに報告（もし直線回帰ではない場合は理由を報告）	

表4 残留農薬分析法の妥当性確認のための食品分類（主としてOECD GD 17より）

食品分類	食品群	代表的な食品の例
<i>植物由来食品</i>		
主たる特徴	副次的な特徴	
高水分含量	低クロロフィル含量またはクロロフィルを含まない	仁果類 核果類 ねぎ属野菜 果菜類 あぶらな科野菜類（葉菜を除く） 茎野菜類 キノコ類
高水分含量	高クロロフィル含量	ほうれんそう、レタス だいこん、かぶ えんどう、いんげんまめ（莢入り、莢なし）
高油脂含量	低水分含量	ナッツ類 くるみ、くり

食品分類		食品群	代表的な食品の例
		油糧種子 オリーブ アボカド カカオ豆 コーヒー豆	なたね、綿実、だいた
高酸含量	高水分含量	かんきつ類 ベリー・小果実類 キウイ パイナップル	みかん、オレンジ、レモン いちご、ぶどう
高でんぷん含量	低水分含量	穀類	米、小麦、完熟とうもろこし
高でんぷん含量	高水分含量	根菜類	にんじん、ばれいしょ、さつまいも
高たんぱく質含量	低水分含量	完熟豆類	いんげんまめ、ささげ、あずき
個別に試験すべき食品		新鮮茶葉・荒茶 さとうきび バナナ ホップ	
動物由来食品			
		食肉・家禽肉（筋肉）	食肉、家禽肉
		可食内蔵	肝臓、腎臓
		脂肪	食肉に付着している脂肪
		乳	牛乳
		卵	鶏卵

作物残留試験に使用した分析法とその妥当性確認試験成績は、別添7に示す内容を報告し、それを評価する。分析法の概要（抽出、分配、誘導体化、クリーンアップ、分離、定量等）の情報以外に、妥当性確認試験成績書が必須である。

5.4.3 抽出効率の確認

可能であれば、分析法における試料からの分析対象物質の抽出効率のデータを、代謝

試験における試料の放射性残留成分の分析結果と比較する。

抽出効率、分析法の開発において最も重要な要素である。それは、分析対象物質がどの程度抽出されるかが分析の精確さ(accuracy)に大きく影響するからである。抽出効率は、抽出の直前に分析対象物質を添加する通常の添加回収試験では知ることはできない。残留物の定義に含まれている全ての化学物質について効率的な抽出が実現できるかどうかの妥当性確認は、通常の暴露や代謝経路を経た残留物を含む試料がなければ実施できない。しかし、放射能分析を用いて抽出効率を決定できる代謝試験では可能である。

理想的には、作物残留試験で用いる分析法や規制のための分析法における抽出効率を知るために、放射性物質で標識した有効成分を用いて実施した代謝試験や後作物試験で得られた試料を保存しておき、それらを用いて、作物残留試験で用いる分析法や規制のための分析法における手段に従って、分析対象物質を抽出(pH、温度、時間などの情報が必要)して、分析し、放射化学的分析(燃烧分析、液体シンチレーション計数、放射能検出器を用いたクロマトグラフィーなど)の結果と比較して抽出効率を算出する。代謝試験においては、作物残留試験や規制における分析の対象となる物質のすべてまたはほとんどを抽出できるような厳しい抽出法が使われる。このような、代謝試験における放射化学的分析の結果との比較は、放射性妥当性確認(Radio-validation)として知られており、可能であれば、使用される分析法全てにおいて実施する。

上記の方法の代わりに、よく使用される溶媒、例えばアセトン+水、酢酸エチル、アセトニトリルなどを用いて、残留物の定義に含まれるであろう化合物の抽出効率を比較する試験を実施してもよい。なお、規制に用いる分析法に使用される溶媒の抽出効率も必要である。

代謝試験で採取した試料がなくなってしまった場合には、2つの抽出溶媒システムを比較する試験を使用してもよい。例えば、作物残留試験において、農薬使用の結果として試料中に残留する物質を、まず代謝試験における溶媒システムで抽出し、その後検討している分析法における溶媒で抽出する。そしてそれぞれ抽出された残留物濃度を比較することも可能である。

5.4.4 規制のための分析法の情報

通常世界では、規制のための分析を実施する分析機関は、単一成分分析法よりも回収率が劣っていても、多成分分析法を使用することが多い。それは一度に多くの分析対象物質を測定可能であるだけでなく、残留物の定義に含まれる化合物すべてについて単一成分分析法による分析を実施することは実行不可能であるからである。しかし、もし分析対象が多成分分析法で分析できない場合には、単一分析法で分析するしか方法がない。

規制のための分析法は、技術的に可能であれば、0.01 mg/kg以下を定量可能であるか、残留基準値が0.01 mg/kg以下であれば残留基準値の0.3倍以下を定量できることが望ま

しい。後者の場合、残留物の濃度が検出下限未満であれば、結果として残留基準値を 0.01 mg/kg に設定する¹¹。

規制のための分析法については、海外諸国において使用されている多成分分析法の情報や文献検索による情報も有用である。また、実際に使用するためには独立分析機関(分析法を開発した分析機関を除く分析機関)による妥当性確認や抽出効率の試験も必要である。

5.5 冷凍保存安定性試験

作物残留試験等で採取した試料は、分析するまで冷凍保存されることが多い。保存期間が長い場合には、分析時における試料中の分析対象物質(残留物の定義に含まれる化合物)の濃度が、試料採取時の濃度と同程度であることを保証するために、それらの分析対象物質の冷凍保存安定性試験が必要である。たとえ冷蔵・冷凍していても、揮発や加水分解、酵素分解など多くの原因により試料内での分解や消失が起き得るからである。保存期間中に 30%以上が消失する(すなわち 70%以上が残存している)場合は、その期間以上保存した試料の分析結果は有効ではない。

冷凍保存安定性試験において留意すべき事項を以下に示す。

- 保存期間、繰返しの回数、添加回収試験の回数など、試験計画
- 保存容器(大きさ、材質、密封か)(材質によっては分析対象物質が吸着)
- 試験に供する試料の性質(食品の種類と状態、そのまま・細断試料・ホモジネート、抽出液等)
- 残留物の性質(単一の化合物か、複数の化合物か)
- 農薬使用の結果残留した物質(英語では *incurred residue* という)か、スパイクした物質か
- 分析時における添加回収試験(英語では *concurrent recovery test* または *procedural recovery test* という)の結果(回収率とその併行精度)
- 保存温度(予定温度と実測温度)

冷凍保存安定性の試験では、ブランク試料に分析対象物質を添加したものまたは作物残留試験で採取した試料を、-18°C以下で冷凍保存する。それ以外の条件で保存する場合には、その条件とその科学的正当性を記録してあること。各時点における分析では添加回収試験も同時に実施し、冷凍保存した試料の分析結果の有効性を決定する。しかし、保存試料の分析結果を、分析時の添加回収率で補正することはしない。混同を避けるために、同時に実施する添加回収試

¹¹ なお動物用医薬品には、毒性が高いため、0.01 mg/kg の残留基準値では安全性を保証できないというものもある。

験の結果と、冷凍保存安定性試験における残存率とをはっきりと書き分ける。どちらも%で記述するため、区別は重要である。

冷凍保存後の残存濃度または残存率を検討することによって、多くの場合、残留物が冷凍保存期間中安定であるかどうかを評価できる。しかし、残存濃度のばらつきが大きかったり、安定と言えるかどうかギリギリの結果が得られたりした場合には、データのさらなる評価が必要である。例えば、分解が一次式に従うと仮定して、濃度の対数を保存期間に対してプロットすれば、消失の半減期が $\ln(0.5) \div$ 傾きとして得られる。30%消失までの保存期間は、 $0.51 \times$ 半減期であり、ほぼ半減期の半分となる。この期間より長く保存した場合の分析値は信頼できない。

冷凍保存安定性試験は、保存された試料中の残留物(残留物の定義に含まれる化合物)の安定性を決定するために実施されるものである。分析法が「総残留物」を定量する場合には保存安定性試験は「総残留物」だけでなく、残留物の定義に含まれるすべての化合物全てについて個別に実施する必要がある。

しかし、もし作物残留試験の試料を常に冷凍保存30日以下で分析する場合は、その正当性に関する報告(例えば、物理的・化学的性質から、残留物が揮発しないとか安定であると判断できる場合)があれば冷凍保存安定性試験は不要である。

通常、作物残留試験において試料は収穫後24時間以内に -18°C 以下で冷凍されるが、それが無理な場合は、室温または冷蔵保存の期間についても、試験計画に記述してあることが必要である。

食品試料の冷凍保存形態(例、ホモジネート、細断、そのままの試料、抽出物)は、できる限り作物残留試験における試料の保存形態と同様にする。場合によっては上記の複数の形態について試験する必要がある場合もある。例えば、作物残留試験の試料をホモジナイズして数か月保存し、その後抽出して、分析まで数週間保存する場合には、冷凍保存試験も同じ条件で実施する。

残留物が安定であると考えられる場合には、保存開始後、0, 1, 3, 6, 12か月後に分析する。もし作物残留試験の試料を1年より長く保存する場合には試験期間も2年まで延長する。しかし、残留物が速く減衰すると予想される場合には、保存開始後、0, 2, 4, 8, 16週後に分析する。残留物の安定性について情報がない場合には、上記の期間を組み合わせる試験を実施する。対象物質の残存率は、それぞれの保護期間後の分析結果を、添加直後(0日後)の分析結果で除し、それをパーセントで記述する。保存直後の添加回収率を0日(0週または0月)の数値とする。結果として、各時点(0日も含む)の濃度、残存率(%で記述)および添加回収率を報告していることが必要である。

農薬使用による残留物を含む試料を用いて冷凍保存試験をする場合、減衰の程度を知るために、その試料が残留物の定義に含まれるすべての成分を十分な濃度含むことを確

認する必要があるため、試料採取直後と適切な保存期間後に分析することが重要である。採取後長く冷凍した後の試料では、すでに残留物は安定なレベルまで分解されている可能性があり、そういう試料を用いて保存試験をしても、採取後すぐの試料中の残留物の冷凍保存安定性を反映する結果が出るとは限らないからである。

全ての対象食品の全ての時点において、試料2つずつ中の残留物の定義に含まれるすべての成分を分析する。同じ時点で、2つの試料の分析結果に20%以上の差がある場合、追加の試料を分析するかどうかを検討する。

分析機関において農薬無使用の食品に試験物質を添加する場合、添加されるのは通常有効成分と残留物の定義に含まれるであろう化合物(代謝試験で同定された代謝物)である。残留物の定義が2つ以上の成分を含む場合、それぞれの成分の安定性を試験する必要がある。混合した標準液を添加するのは、一つの化合物から他の化合物への変化を見過ごす可能性があるので推奨できない。従って、それぞれの食品試料について、残留物の定義に含まれる化合物を別々に添加して、冷凍保存安定性試験をする必要がある。

保存条件下の安定性を評価するために、試料の添加濃度として、LOQとLOQの10倍を用いる。それにより、回収率のバラツキが高くなり保存安定性の評価を困難にすることを防げる。厚生労働省のガイドラインは、残留基準値レベルの添加を推奨している。分析対象物質の添加は、妥当性確認における添加回収試験と同様に実施する。もし、これの実施が不可能な場合は、データを活用できる理由や正当性が証明されなければならない。圃場において農薬を使用して栽培した作物の試料から残留物が検出されない場合や、残留物濃度がLOQに近い場合には、保存安定性試験においては、そのような試料ではなく、分析対象物質を添加した試料を用いる。

畜産食品について残留基準値を設定する場合には、これらの食品中の残留物について保存安定性試験を実施する。

農産食品についての保存安定性試験において、そのための設定された以下の食品カテゴリーそれぞれに含まれる食品間の外挿は可能である。

- 高水分含量
- 高酸含量
- 高油脂含量
- 高たんぱく質含量
- 高でんぷん含量

もし、残留物成分が、試験されたすべての食品で安定であることが示されるのであれば、上記の5つのカテゴリーの各々から一つずつの食品で試験すればよい。その場合、同じカテゴリーの他の全ての食品において、同じ条件で同じ期間保存した場合、残留物成分は安定であるとみなすことができる。

残留基準値を5つのカテゴリーのうち一つのカテゴリーについてのみ設定する場合には、そのカテゴリーに属する2つか3つの食品について試験する。保存安定性が確認

された場合には、同じカテゴリーに属する他の食品について試験を要求する必要はない。

5つのカテゴリーについて保存安定試験を実施し、その結果、残留物成分の減衰が認められない場合には、加工食品についての保存安定性試験を実施する必要はない。しかし、もし減衰が認められた場合には、試料は、安定性が示された期間内に分析しなければならない。

試料採取、試料調製、保存中に、試料が変化しないかどうかを示す必要がある。その試験においては、作物残留試験における試料採取時から保存までの状態を反映する必要がある。試料抽出液が、測定前に24時間以上保存される場合には、実際の分析時と同様の条件で、安定性を試験する。

調製前の試料に含まれている残留物の濃度は、試料調製の過程（細断、粉碎など）で大きく変化する可能性がある。残留物の分解や蒸発は、ホモジナイズした試料を抽出する直前に、標準物質を既知量加える通常の添加回収試験で、常に観察できるとは限らない。ホモジナイズする際に、かなりの分析対象物質が消失したとしても、妥当な回収率が得られるかもしれない。安定であることがわかっている物質と安定性が未知のいくつかの物質の混合物を使用した果実や野菜の計画的な試験は、冷凍した試料を極低温で調製することにより、残留物の分解を大幅に低減したり、阻止したりできることを示している。

保存中および試料調製中の残留物の安定性についての詳細な報告が必要である。

5.6 残留物の定義の決定

食品安全委員会への諮問の枠組みの中で、植物（作物）代謝試験、動物（家畜）代謝試験、作物残留試験、関係があれば環境動態や後作試験、等を総合的に評価して、毒性情報を必要とする代謝物や分解物のリストを作成し、食品安全委員会に送付する。そのリストにある化合物について、食品安全委員会から毒性情報が得られたら、これらの情報に基づいて、残留物の定義を決定する。その際、OECD Guidance Document on the Definitions of Residue (OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Pesticides No. 31)を参考にする。

植物（作物）代謝試験、動物（家畜）代謝試験、作物残留試験、関係があれば環境動態や後作試験、規制のための分析法の有無やその信頼性、簡易性、迅速性等、保存安定性を総合的に検討して、3.3に基づいて「規制のための残留物の定義」を決定する。これらの情報に加えて、代謝物の毒性情報および食品中の残留物濃度とその食品の消費量による暴露量への寄与に重点を置いて、3.4に基づいて「暴露評価のための残留物の定義」を農産食品と畜産食品について決定する。毒性に関する情報によっては、暴露評価のための残留物の定義が複雑になることもある。例えば、化合物によって、濃度を毒性に換算するための係数を示したり、毒性の定性的な性質によっては異なる化合物を含む定義を作成したりする場合がある。

毒性情報がない、または不十分であるが、その化学構造から、TTC アプローチをとるべきであることが食品安全委員会による毒性評価により示唆された場合には、長期経口暴露量を算出し、食品安全委員会から示された遺伝毒性、発がん性または長期毒性（特に Cramer Class III）の閾値と比較する。長期経口暴露量が該当閾値より低い場合には、さらなる検討は不要である。しかし、高い場合には、食品安全委員会に報告し、毒性的な検討を依頼する。

5.7 使用基準の確認

残留農薬の基準値は、Codex や OECD 並びに海外諸国で、農薬が使用基準（GAP）に従って使用されていれば、超えることのない農作物中の濃度として設定されている。通常は GAP のうち、農作物中の残留物濃度（残留物の定義に含まれる物質の濃度）が最も高くなる条件である cGAP（maximum GAP ともいわれる）に従って実施した作物残留試験における残留物濃度を活用して設定する。従って、使用基準の情報は、国内で登録されている農薬の残留基準や、海外で登録され使用される農薬のインポートトレランスを設定するために、また残留基準を再評価するために、必須の情報である。わが国においては、残留基準値が設定されることが農薬登録の条件となるので、新規農薬の場合には、すでに承認された使用基準ではなく、登録申請のために提案されている使用基準に基づいて評価する。承認済みまたは提案されている使用基準に関して以下の情報を把握し、残留評価に活用する。

農薬について

- 有効成分名（ISO 名と、あれば MAFF 名）
- 剤型のタイプ（適合する場合は CIPAC の 2 文字コードも）
- 有効成分の濃度または配合割合（L あたりまたは kg あたりで記載することが望ましい。パーセントで記載する場合には w/w, w/v, v/v のいずれかであるのかが明確に示されていること）
- 使用目的（殺虫、殺菌、除草、成長調整等）および対象となる害虫、病気と病原菌・ウイルス等
- 登録申請中の農薬のラベル案または登録済みのラベル（再評価やインポートトレランス設定の場合。後者の場合はラベルの日本語訳も）

使用基準について

- ラベルに記載の情報のみを示すこと（ラベルに記載のない情報を算出して評価に使用することはしない）。ただし例外として、使用時の有効成分の濃度や量については、製剤中の有効濃度と製剤の使用方法から計算すること。ま

た、希釈倍率（1000 倍や 1500 倍など）が記載されている場合には、製剤中の有効成分濃度と倍率から散布液の濃度を計算すること

- 使用方法（葉面散布(地上散布、航空散布の別)、土壌処理、種子処理、その他)
- それぞれの剤型、対象病害虫や使用目的ごとに、最大使用濃度または単位面積（10 a）あたりの使用量（製剤および有効成分について記述）、最大使用回数（一作物年度内）、最短使用間隔（指定があれば）、最短休薬期間または最終使用時の生育段階、散布の場合は地上散布か空中散布（ドローン、無人ヘリ）か、もし指定されていれば作物年度内の総使用量および後作物作付け・放牧などの制限（インポートトレランスの場合でラベルに記載があれば）
- 使用対象となる個別の作物名または作物群名
 - 農林水産省の設定した作物群を使用の対象とする場合、
 - ◇ 作物群の全てに使用できる場合は作物群名だけの記載で可
 - ◇ そのうちの一部を対象とする場合は、個別の作物名を記載
- 再評価の場合、上記の使用方法に関する変更の予定(ただし、変更がなくても、残留物の定義を改正すれば、基準値や推定経口暴露量を見直す必要があることに留意)

5.8 作物残留試験結果の評価

5.8.1 作物残留試験条件

5.8.1.1 一般原則

農産食品中の残留基準値の推定には、作物残留試験が必須である。作物残留試験は未加工の農産物表面または農産物中に存在する農薬残留物の濃度を知らするために、cGAP に従って実施しなければならない。cGAP としては、単位面積あたりの最大使用量または散布液の最大濃度、最多使用回数、最短休薬期間（Pre-Harvest Interval、以下 PHI という）等がある。ただし、最短 PHI 以後に、より高い残留物濃度を示す場合はその濃度を利用する。

信頼できる残留基準値推定の前提条件として、適切な数の独立した作物残留試験が必要である。また作物残留試験は、栽培・管理の方法の違い、栽培する季節の違い、栽培地の土壌等を考慮してよく計画されたプロトコルに従い実施されていなければならない。

作物残留試験実施の目的は:

- 申請中のまたは登録された使用基準に従って農薬を使用した場合に、農産食品中の残留物濃度を定量すること
- 必要に応じて、そのような農産食品中の残留物の減衰の程度を決定すること
- 経口暴露評価を実施するために、cGAPに従って使用した場合における残留物濃度(暴露評価のための残留物の定義に従う)の中央値 (Supervised Trial Median Residue; STMR) および最高値 (Highest Residue; HR) を、推定すること
- 残留基準値を推定すること

である。作物残留試験は、親化合物と代謝物についての相対的・絶対的な濃度に関する情報を与えるので、残留物の定義の決定にも有用である。

作物残留試験は、登録申請中または登録済みの使用方法のうち、残留物濃度が最大になる場合をカバーするものである。圃場(屋外)、温室(ガラス温室、プラスチックトンネル等)や収穫後の農産物の処理(例、貯蔵穀類)、果実のワックス処理等のに関する試験を実施する。適切な計画や実施とサンプリングが必須である。作物残留試験の詳細は OECD Guidance for the Testing of Chemicals No. 509 Crop Field Trials (2009、2020 改定)(そのうちわが国で適用できるものについては別添 8 を参照)および GD 64¹²に従う。

作物残留試験の実施、データの提出と評価に関する一般原則を以下に示す。

- 作物残留試験が GLP に則って実施されている
- 使用する剤型は、実際に生産に使用される製品に可能な限り近いこと
- 剤型が複数あり、それぞれに異なる使用基準がある場合、使用方法(葉面散布、土壌処理、種子処理など)が同じであるならば、各々の剤型の cGAP のうち、残留物濃度が最も高くなると想定される cGAP をデータ開発者が特定し、それに対応する剤型での試験成績を活用して、残留基準値を推定する。しかし、使用方法は同じだが剤型が異なる場合に、それらを比較する試験(bridging study)を実施していれば、その結果も活用する

5.8.1.2 単位面積あたりの使用量(または散布液濃度)

- 作物残留試験における実際の単位面積あたりの使用量(または散布液濃度)が、cGAPにおける使用量(または散布液濃度)の±25%以内である(5.8.2 参照)
- 使用量(または散布液濃度)が、cGAP条件と±25%を超えて異なるが、0.3 から 4 倍の範囲内であれば、比例性の原則を適用できる(5.8.2 および別添 11 参照)

¹² OECD Series on Testing and Assessment No. 64, Guidance Document on Overview of Residue Chemistry Studies, ENV/JM/MONO (2009) 31

5.8.1.3 使用時期：最短 PHI または最終使用時の生育段階

GAP が最終使用時の生育段階を規定している場合、作物残留試験における最終使用時の実際の生育段階をそれに合わせ、成績書に記述してあること。生育時期が収穫した農産物中の残留物濃度に大きく影響する場合、生育段階について詳しく記述してあること。その際、BBCH 等も利用できる。

5.8.1.4 使用回数

わが国の農薬のラベルには、複数回使用できる場合の使用間隔は書かれていないが、インポートトレランスを申請してくる国では、使用間隔 (Retreatment interval, RTI) がラベルに書かれていることが多い。作物残留試験における当該使用の日程が明確に記述されていれば、減衰試験における減衰速度(または増加速度)の傾向と 1 回の使用が残留物濃度に及ぼす寄与とを検討することが可能である。

±25%ルールは適用可能ではあるが、単純に適用するのは不適切な場合も多い。減衰試験から、早い時期の使用が収穫された農産物中の残留物濃度に寄与しているのか推定することができる。また、農薬の最終使用直前の試料の残留物濃度の情報があれば、早い時期の農薬使用の寄与の程度を判断できる。また、残留物の定義が複数の化合物を含んでいる場合、前の複数回の使用が親化合物以外の化合物の濃度にどの程度寄与しているかも判断できる。

5.8.1.5 剤型

多くの場合、使用方法が同じであれば、剤型の違いはその他の要素の違いに比べて残留物濃度に及ぼす影響が小さい。そのため、使用前に水で希釈して散布するなど剤型の違いが無視できる使用方法であれば、異なる剤型の農薬であっても、OECD TG 509 に従って、作物残留試験結果の読替えが可能である。

5.8.1.6 作物残留試験の例数

残留基準値を設定するために必要な作物残留試験の例数について国際的な合意はない。実際に起こりえる食品中の残留物濃度をカバーできる基準値を設定することおよび暴露評価により食品の安全性を確認できることを目的とすると、例数が少ないほど科学的な精度や頑健性が低くなるので、より多くの例数の作物残留試験があることが望ましい。しかし、わが国では作物残留試験を実施できる圃場が限られていることから、わが国で農薬取締法に基づく登録の申請および国内使用の対象となる農薬については、「農

薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成 31 年 3 月 29 日 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）に則った以下の例数の作物残留試験が残留基準値の設定に必要である。「生産量が特に多い農作物」、「生産量が多い農作物」、「生産量が少ない農作物」（いわゆるマイナー作物）については、別添 9 を参照のこと。

表 5. 農作物の種類によって必要な作物残留試験の例数

農作物または使用方法等	必要例数
生産量が特に多い農作物	6 例以上
生産量が多い農作物	3 例以上
生産量が少ない農作物	2 例以上
収穫後に倉庫内でくん蒸する場合	2 例以上
使用時期および使用方法等から残留しないことが明らかな場合	2 例以上

OECD Calculator は、作物残留試験成績から、残留基準値を設定するための有用な統計学的ツールであるが、このツールを活用するには最低 3 例の作物残留試験を必要とすることに留意する必要がある。

5.8.1.7 作物残留試験の報告

残留基準値の設定を目的として作物残留試験成績を評価するのに必要なすべての情報があることを確認する。原則として、新規農薬や輸出国によるインポートトレランス申請の場合は OECD ドシエフォーマットに従って、OECD の標準フォーマットを使って作物残留試験の条件と結果の概要が提出されていることを確認する。古い農薬の再評価の場合には抄録のフォーマットによって作物残留試験の概要が提出されていることを確認する。それら以外に、オリジナルの成績書が必要である。

もし、2 つ以上の化合物を分析・測定している場合には、その各々の濃度が記述されていることを確認する。合計濃度は通常分子量による換算係数を用いて計算し、残留物の定義に従った記述法(ほとんどの場合、親化合物に換算)に従って報告する。代謝物など、親化合物とは異なる化合物の残留物濃度を概要表に示す場合には、それが、代謝物自体の濃度であるのか、親化合物への換算濃度であるのかを、換算係数とその根拠とともに明確に記述する必要がある。また農薬を使用していない試料から残留物が検出または定量された場合には、その試験をどう扱うか(その試験を残留基準値推定に使用しない、コントロール試料の濃度で補正する、等)を検討する必要がある。

残留物濃度は、測定の不確かさを考慮に入れて報告しなければならない。有効桁数は 2 桁とする。分析値に分布があるのは当然であるが、もし分析結果に大きな差がある場合は、測定しなおすか、一次試料を用いて分析をやり直す。試験場所ごとに大きな差がある場合には、必要に応じてさらに作物残留試験を実施する。類似した分析結果をそろえる必要はない (5.8.2.2 の右側の分布図を参照)。分析結果が LOQ 未満の場合には「<

LOQ の数値」(例えば、 $<0.01 \text{ mg/kg}$)のフォーマットで報告する。LOQ が高く、LOQ の数値を用いて暴露評価した場合に、HBGV を超える可能性がある場合には、LOD 未満の場合に「 $<LOD$ の数値」(例えば 0.003 mg/kg)のフォーマットを用いてもよい。

分析時に実施した添加回収試験の回収率も報告する必要があるが、残留物濃度を回収率で補正することはしない。分析機関が、回収率による補正をした場合には、その事実を明確に記載するとともに、補正した理由と補正の方法も記述する必要がある。しかし、補正をしていてもいなくても、オリジナルの成績書には、補正前の分析結果を含めなければならない。

同じ分析試料を複数回測定した場合と、複数の試料を採取してそれぞれ測定した場合を明確に区別する。同じ分析試料を複数回測定した場合には、上記の作物残留試験結果の概要表に平均値を報告する。その場合、測定回数や分析結果の差を報告する必要はない。もし2回以上測定して、大きな差があった場合には再度の測定が必要である。

一方、同じ区画から同時点に複数の試料を採取し、それぞれ分析した場合には(米国では試料を2セット採取することを求めている)、試料ごとの平均分析結果を報告し、さらにそれらの平均も計算して()に入れて報告する。複数の試料中の残留物濃度の平均値を、残留基準値の推定や STMR の推定に活用する。しかし、HR の推定には、cGAP における全ての試料の平均残留物濃度(複数回の測定結果のうちの最大ではない)から、最も高い濃度を選ぶ。

これらの平均値の算出には分析結果を丸めずに使用する。各分析結果が有効数字2桁で記載されている場合に分析結果の平均値を計算する際、有効数字の一桁小さい桁が5になった場合は、JIS Z 8401 に記載されている「偶数丸め」に従って数値を丸める。例えば、2回分析した結果(単位略)が、0.11 と 0.15 の場合には平均値が 0.13 となるが、0.11 と 0.14 の場合には平均値の 0.125 を丸めて 0.12 とする。また 0.11 と 0.16 の場合には平均値の 0.135 を丸めて 0.14 とする。

同じ圃場内の複数の区画や、近くに存在する複数の圃場で、同じ剤型の農薬を同じ使用量と方法で、同日または数日の差で使用した場合には、それらをお互いに「独立した」試験とみなすことはできないが、試料の分析結果の平均値をそれぞれの圃場または圃場部分について報告し、より高い残留物濃度を残留基準値の設定や STMR, HR の推定に活用する。

一次試料が分析された場合には、その一次試料の重量を記録する。

作物残留試験の報告には以下に関する情報が必要である。

- 作物名と品種名
- 農薬の剤型と製剤中の濃度（実際に農業で使う剤型に可能な限り近いこと）
- 農薬有効成分について単位面積あたりの使用量および散布の場合は散布液濃度。種子処理の場合は、一定の種子重量あたりの有効成分重量と単位面積あたりの播種量（播種率）

- 混合して試験に使用した農薬
 - 残留している親化合物や代謝物の分析に影響しない限り、有効成分を、他の農薬と混合後（混合剤の使用、タンクミックス）または順番に、同じ試験圃場を使用することも多い
 - 試験対象の有効成分と相乗効果を持ち、登録農薬中に混合されることのない有効成分は、作物残留試験でも一緒に使用してはいけない
- 使用方法
- アジュバントの使用の有無と、使用した場合は名称(ラベルで特定のアジュバントを使用することになっている場合に記載されているアジュバント)
- 農薬の使用時期（日付と生育段階）、使用間隔(日数)、最終使用から試料採取(収穫)までの日数
 - 農薬の使用時の生育段階と、最終使用時から試料採取までの日数の両方を記録
 - 複数回農薬が使用される場合、使用間隔を知るために使用日の記載が非常に重要
 - 減衰試験においては、PHI に相当する日数に加えて、最終使用時から試料採取までの日数を変えて 3 から 5 時点で試料を採取(実行可能であれば使用当日にも使用直後の試料を採取)。商業的に流通する農産物の成熟度の範囲内で、試料採取の間隔をほぼ同じにし、PHI 相当の日数より短い日数および長い日数後に試料を採取する。もし、複数回農薬を使用する場合は、最終使用の直前に試料を採取して、それ以前の使用の寄与(および減衰速度)を確認する。減衰試験においても、最終農薬使用日からの日数を知るために、試料採取日の記載が非常に重要
 - 逆減衰試験の実施も可能。商業的な収穫期から逆算して異なる日数で異なるプロットに農薬を使用し、試料採取は同時に実施する。この方法は、収穫適期が短い場合に有効
 - 試料採取から試料調製までの間の取扱いの日程（いつ袋に詰めて、いつどのように分析機関に送ったか、等）、保存状態、分析前の試料保存の状態などは極めて重要
- 作物残留試験における農薬の使用方法与 cGAP との関連
- 試料採取方法についての詳細な情報
 - 複合試料（composite sample、以下コンポジット試料）中の一次試料の数と総重量
 - バルク試料からサブ試料の調製方法
 - 別添 10 を参考にする
 - 残留基準値の対象となる部分を分析(下記参照)

- 分析した試料の部分
 - 残留基準値の設定には、食品全体における残留物濃度が不可欠
 - 可食部と非可食部において残留物が別々に分析された場合、各々の試料におけるこれらの部分の重量または重量比(食品全体における濃度に換算するため)
 - 暴露評価の精細化には、可食部の残留物濃度が必要。しかし可食部の濃度だけでは、適切な残留基準値は設定不可能
 - 穀類の場合、流通する種子に殻がついている場合(粳米、大麦)とついていない場合(玄米、小麦、裸麦、とうもろこし)がある。米の場合、貿易されている8割は精米であり、暴露評価においても重要なのは精米であるが、粳米、玄米、精米では、残留物濃度が有意に異なることが多い。残留基準値は、これまで玄米に対して設定されている。
- 残留物の定義に含まれている化合物の濃度について、各々の化合物と合計を、残留物の定義に従って記述すること。単位は mg/kg とする。
- 作物残留試験の対象ではないが、試験の最中に、雑草・病気その他の外の防除のために使用する他の農薬や肥料など、作物の管理に必要な生産資材が記述してあること。
 - 残留物の定義に含まれている残留物の濃度や分析に影響しない資材が選ばれていること
 - 使用区・無使用区の両方に同様に使用していること

5.8.2 残留基準値の推定

食品の残留基準値は、科学的に信頼できる残留データを利用して推定する。そのようなデータセットは、登録申請中または登録済みの GAP のうち cGAP を反映して農薬を使用して、GLP に則って実施した一定数以上の作物残留試験により得られる。インポートトレランスの場合には、生産国の cGAP を反映している作物残留試験が必要である。

一方、農薬の使用が、生産される食品を摂取する消費者の健康に悪影響を与えることにならないように、経口暴露評価を実施して確認するが、それに必要な STMR および HR の推定にも原則的に同じデータセットが活用される。STMR や HR は、本来可食部について推定するが、可食部のデータがない場合には食品全体に対して推定する。

作物残留試験において、試料中に含まれる残留物濃度には、天気、試験場所、品種や栽培法などによって幅広い分布があり、試料間の濃度分布や分析誤差なども考慮する必要がある。コンポジット試料の残留物濃度に大きな差異がある場合や統計学的に大きな変動が認められる場合は、母集団が一つではない可能性がある。その場合、残留基準値、STMR、HR の推定には、より詳細な検討が必要である。統計学的に同じ母集団を代表

すると考えられる試験例数が多いほど、より現実を反映した基準値の設定が可能であるが、試験の例数には圃場の数などで制限がある。一つの GAP について少ない例数の試験しかない場合には、統計学的な解析により類似した残留物濃度を導くと考えられる GAP に則った基づく試験も一緒に検討してもよい。しかし、統計学的に大きく異なると考えられる残留物濃度を導く試験を同時に検討すると、不適切な基準値を導いたり、経口評価を過小評価したりする可能性があるため、慎重に対処すべきである。

残留基準値および STMR・HR の推定のための残留データの選択の一般原則は以下のとおりである。

- 原則として、cGAP に従って農薬を使用した作物残留試験のみの残留物濃度の分布を検討する
- cGAP を反映した作物残留試験が十分な数あれば、そのみで残留基準値や STMR、HR を推定してよい
- 海外で実施した作物残留試験については、わが国と同じ cGAP または比例性の原則を適用できる条件で実施されているならば、国内の基準値策定に利用できる
- 異なる GAP 条件や使用方法(葉面散布、土壌混和等)で実施した試験がそれぞれ必要な例数あれば、それぞれを用いて推定された基準値案のうち、より高い値を残留基準値とする
- 使用方法が同じであっても、異なる GAP に従って実施された作物残留試験から得られたデータを一緒に評価してはいけない。また、異なる使用方法(例えば、葉面散布と土壌混和)で実施された作物残留試験から得られたデータも一緒に評価してはいけない。
 - 一緒に評価できる条件
 - ◇ GAP が類似していること
 - ◇ Mann-Whitney U 検定または Kruskal-Wallis H 検定により、同じ集団に属するという結果が得られること
- 残留試験において2つ以上のパラメータが cGAP とは異なる場合には、それらによる STMR 過小評価や過大評価への複合的影響について検討し、作物残留試験と GAP との比較可能性を決定する。

通常2つ以上の重要なパラメータが GAP と異なる場合には、そういう試験の結果を基準値設定に使用しない。例えば、使用量が GAP より少なく、最終使用時から収穫までの日数が GAP より多い場合には、両方のパラメータとも STMR の過小評価につながるため、その試験は STMR の推定には使用しない。もし、複合的な影響にもかかわらず、STMR や HR の推定に試験を選ぶ場合には、審査報告書にその理由を明確に記述する。

- GAP を反映した一つの試験で、最終使用時から異なる日数で試料を採取しており、それらの時点における残留物濃度が異なる場合、最短 PHI かそれより後で採取した試料の分析値のうち、最も高い濃度を選択し、残留基準値や STMR、HR の推定に利用する。例えば、PHI が 7 日間であるが、試料を最終使用後 7 日、14 日、21 日に採取し分析した場合、もし 14 日後に採取した試料が最も高い濃度を示した場合には、その結果を使用する。

作物残留試験のデータを効率的に活用し、科学的により信頼性の高い残留基準値を設定するために、JMPR や海外諸国では±25%ルールや比例性の原則 (Proportionality Principle) が使用されている。厚生労働省においてもすでに活用している。

±25%ルール

有効成分の使用量・散布液濃度、使用回数、または休薬期間のうちのただ1つの条件のみが、cGAP の条件と異なっているが、差異が 25%以内であり、他の条件は同一である場合、残留は同等と考慮できるというものである。このルールは cGAP のどの条件にも適用可能であるが、2つ以上の条件に同時に適用してはならない。本来この 25%は、残留物濃度の変化が 25%以内であることを意味するが、使用量や散布液濃度の場合にはそれらの条件と残留物濃度の間には比例性があることが証明されたことから、使用量または散布液濃度の±25%を許容しているのが実態である。一方、休薬期間が異なる場合、残留物濃度の減少が速い場合には、最終使用後の日数が最短 PHI の±25%以内であっても、対応する残留物濃度の差は±25%以上である可能性もある。これは最短 PHI が短い場合にありえるため、減衰試験の結果を活用して、±25%ルールが適用可能かどうか検討する。

比例性の原則(Proportionality Principle)(別添 1 1)

有効成分の単位面積あたりの使用量または散布液濃度が cGAP の 0.3 倍から 4 倍であり、他の条件は cGAP に則っている場合、作物残留試験から得られた残留物濃度を比例計算により cGAP 条件下における残留物濃度に換算して、残留基準値設定に使用できる。ただし、使用量または散布液濃度以外の条件が cGAP と異なる場合には、比例性の原則は適用できない。また、比例性の原則を適用する場合、25%ルールを同時に適用することはできない。従って、比例性の原則を活用する場合、その他の作物残留試験における使用量または散布液濃度と対応する cGAP 条件との差が 25%以内であっても、残留物濃度を比例性の原則に従って cGAP の条件における濃度に換算する必要がある。

残留データの全てが、比例性の原則によって換算されたものであっても、残留基準値の設定や STMR、HR の推定は有効である。比例性の原則を適用しても、残留物濃度のばらつきは、実際の残留物濃度のばらつきの±25%以内におさまると考えることができる。

比例性の原則は、メジャー作物とマイナー作物の両方に適用することができる。残留データの評価に関して、メジャー作物とマイナー作物との違いは、要求される作物残留試験の例数だけであり、残留物濃度の比例性には影響しない。代表作物に比例性の原則を適用したとしても、その結果を食品群（大分類、中分類、小分類）に外挿することへの懸念はない。

Codex における過去のデータの解析から、現時点では、比例性の原則を収穫後の農薬による処理（ポストハーベスト）には適用することができないとされている。また、十分なデータがないため、水耕栽培される作物についても現時点では適用できないとされている。

5.8.2.1 作物残留試験条件と GAP との比較

GAP は、農産食品中の残留濃度の決定要因の一つである。cGAP に従って実施され、提出された作物残留試験において、原則的に cGAP の条件における残留物濃度に基づいて残留基準値を設定する。PHI の日数より後に収穫された試料における残留物濃度が、PHI に収穫された試料におけるより高い場合には、高いほうの数値を残留基準値設定に活用する。

GAP が変更になった場合には、作物残留試験の結果を新たな GAP と比較する。変更が大きければ、新たな作物残留試験が必要な場合もある。

単位面積あたりの使用量（または散布液濃度）

- 作物残留試験における実際の単位面積あたりの使用量（または散布液濃度）が、cGAP における使用量(または散布液濃度)の $\pm 25\%$ 以内で、他は cGAP と同じ条件であればその作物残留試験を残留基準値設定に使用する。
- 使用量（または散布液濃度）が、cGAP 条件と $\pm 25\%$ を超えて異なるが、0.3 から 4 倍の範囲内であり、他の条件は cGAP に則って農薬が使用されていれば、予想される残留物濃度を推定するために比例性の原則を適用する。

使用時期：最短 PHI または最終使用時の生育段階

最終使用時期や休薬期間が cGAP 条件と異なっている場合に、差異がどの程度であれば残留物濃度を残留基準値設定に活用できるかは、残留物の減衰速度により判断される。許容できる変化は残留物濃度の $\pm 25\%$ であり、減衰試験から推定できる。通常、減衰は使用後徐々に遅くなるため、+25%の濃度変化に必要な期間は、-25%の濃度変化に必要な期間より短い。したがって、減衰が遅い有効成分において PHI からの許容可能な逸脱の範囲は、減衰の速い有効成分の場合の範囲より広い。

減衰速度や半減期は、減衰試験の結果を「最終使用時からの日数」対「残留物濃度」

としてプロットし、一次的減衰の式で算出できる。ただし、一次的減衰の式は、多くの農薬データのうち3分の一程度にしか適合しないため、この式から得られた減衰速度や半減期がいつも正しいわけではない。しかし、上記のプロットは、減衰についての半定量的な情報を供給する。これを行うには十分なデータがない場合には、OECD TG の勧奨する $\pm 25\%$ の逸脱を許容できるが、実際にはケースバイケースで判断する。また、PHIが数日を超える場合、使用直後の方がその後より減衰速度が速いため、半減期の計算には農薬使用当日のデータは含めない。

また、最終使用後、最短 PHI より日数がたって採取した試料であっても、最短 PHI に相当する日数で採取した試料より残留物濃度が高ければ、科学的に妥当と考えられる場合には、その濃度を残留基準値設定に活用する。ただし、残留物濃度が時間とともに、増加し続ける場合には、適切な残留基準値を推定するためにさらなる情報を収集する必要がある。そのような情報がなければ、残留基準値を設定することが不可能である場合もある。提出されている残留物濃度だけでは十分に高い残留物濃度をカバーしている保証はないからである。

使用回数

作物残留試験における農薬の使用回数と cGAP における使用回数とを比較する場合には、単純に回数だけを比較するのではなく、残留物の持続性と使用間隔とを考慮する必要がある。通常、ある程度以上の回数(5~6 回を超えて)使用できる場合には、農薬の持続性が高いか、使用間隔が極端に短い場合以外は、収穫された農産物中の残留物濃度への早期の使用の寄与は小さい。最終使用時の直前と直後(農薬が乾燥した後に試料を採取)の残留データがあれば、早期の使用の食品中の残留物濃度への寄与を知ることができる。最終使用時から 3 半減期(半減期の 3 倍の期間)以上前に使用された農薬は、収穫された農産物中の残留物濃度への有意な寄与はしないと考えられる。

$\pm 25\%$ ルールは適用可能ではあるが、単純に適用するのは不適切な場合も多い。早い時期の農薬使用が、収穫後の農産物中の残留物濃度にどの程度寄与するかを知り、農薬の使用回数のどの程度の逸脱まで、残留基準値の設定に利用できるかを検討する必要がある。減衰試験や、農薬の最終使用直前の試料の残留物濃度の情報があれば、早い時期の農薬使用の寄与の程度を判断できる。極端な例として、cGAP では最大の散布回数が 5 回であっても、その次の使用時には、前回散布した農薬が代謝物を含めて消失している場合などは、10 回散布した試験の結果を活用できることもある。

剤型

使用前に水で希釈して散布するなど使用方法が同様であれば、異なる剤型の農薬であっても、OECD TG 509 に従って、作物残留試験結果の読替えが可能である。そのような使用方法で使用される典型的な剤型は乳剤 (EC)、水和剤 (WP)、顆粒水和剤(WG)、SC

剤またはフロアブル剤 (SC)、液剤 (SL) 等がある。作物残留試験の解析から、これらの剤型の使用は、類似した残留物濃度をもたらすことが知られている。剤型の違いが無視できる使用方法におけるデータの読替えについて以下に要約する。

- ▶ 使用前に水で希釈する剤型について
 - ◇ 種子、作付け前・作付け時・出現前の作物、または作物の出現時に葉面散布または土壌施用する場合、残留データは剤型間で読替えが可能
 - ◇ 作物年度の後半に葉面散布する場合
 - 有機溶媒や油を含まない剤型であれば、
 - ▶ PHI が7日より長い場合、同等と考える
 - ▶ PHI が7日以内の場合、同等と判断するためには、それらを比較する試験 (bridging study) が必要
 - ▶ PHI に関わらず、WG と WP は読替えが可能
 - 有機溶媒や油を含む剤型 (EC や油性エマルジョン (EO)) であれば
 - ▶ PHI が7日より長い場合、有機溶媒や油を含む剤型と同等と考える
 - ▶ 他の剤型と同等であるか判断するのに、比較試験 (bridging study) が望ましい
- ▶ そのまま使用する粒剤や粉剤の場合
 - ◇ そのまま使用する粒剤の場合は、すでに他の剤型のデータが存在していても、試験が必要
 - ◇ 粉剤の場合、乳剤や水和剤のように懸濁液として使用される剤型のデータがあれば、粉剤の試験は不要
 - ◇ 種子処理用の剤型についても読替えは可能

5.8.2.2 残留基準値を推定するためのデータの選択

残留基準値や STMR, HR を決定するために、データの選択は最も重要なポイントである。各場所において GAP に従って実施した作物残留試験から1つずつの残留物濃度を選択する。通常、気候ではなく天気が、作物残留試験における残留物濃度の主要な決定要因であるため (OECD Zoning Project の結論)、並行して複数の試験が実施されている場合、そのうちの1つを選択する。

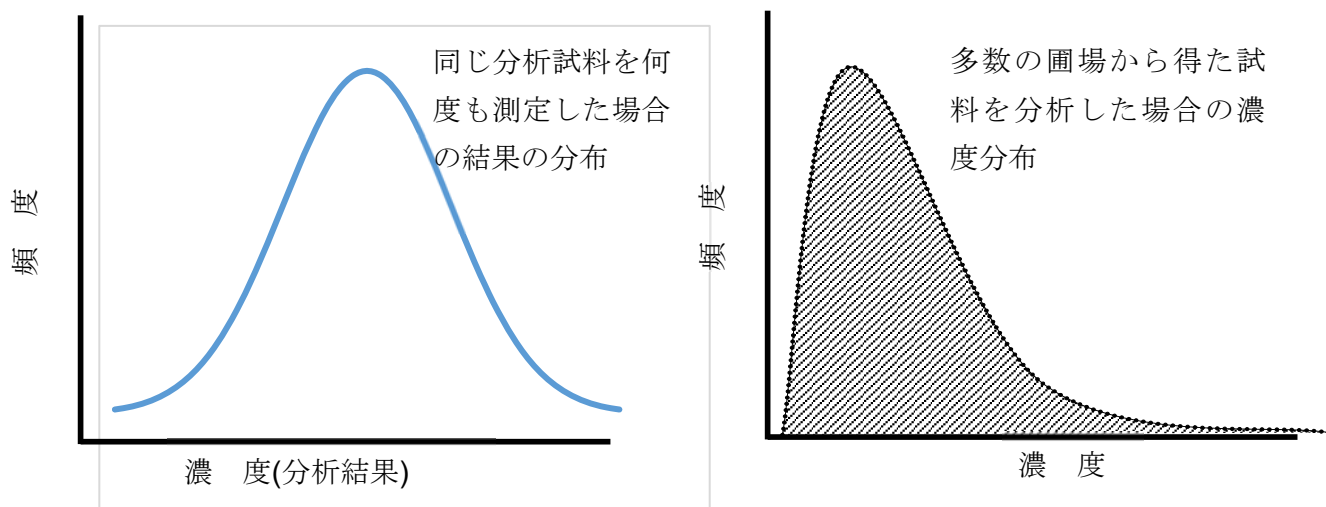
作物残留試験の例数は、実際の圃場の条件や栽培条件を反映するようにある程度以上必要である。もし同一の場所(それを分割した区画)で異なる濃度や液量で試験が実施された場合や、長期間にわたって収穫され、その間に農薬を使用する場合などでは、残留

基準値の推定に全ての残留物濃度を使用できるか、どれか一つの数値のみしか使用できないかを判断する必要がある。

- 作付けや農薬使用の日程が 30 日以上離れている場合は、それぞれ独立した試験とみなしてよい
- 剤型については 5.8.2.1 の剤型の項を参照
- 同じ場所であっても、分割した圃場や区画で、異なる方法(葉面散布、種子処理、土壌処理等)で農薬を使用した場合には、それぞれ独立した試験とみなしてよい
- 同じ場所で、異なる使用量や散布濃度で農薬を使用した場合は、それぞれを独立した試験とはみなせない。この場合比例性の原則を用いて、cGAP に相当する条件での最大残留物濃度を選択する
- 同じ場所で異なる品種を栽培しても、通常独立した試験とはみなせない。しかし、大きく形態やサイズが異なる品種の場合は例外である
- 米国における作物残留試験で実施されているように、同じ場所で同時に、単位面積あたり同じ使用量で試験している場合、高濃度・少液量および低濃度・高液量による農薬使用を米国では 2 例とみなすが、JMPR ではそれぞれを独立した試験とみなさず、より高い残留物濃度を残留基準値の推定のために選択する

一試料から調製した分析試料を何度も繰り返して測定した（例えば、HPLC に何度も注入して測定した）場合、その分析結果は正規分布に従う(下左側のグラフを参照)。しかし、自然界から多数の試料を採取し、その分析をした結果は、試料数が膨大ではない場合には、下の右側に示すような高濃度に裾を引く分布を示すことが多い。このように、天気やそれ以外の要因により、2 例以上の作物残留試験における残留物濃度が類似の数値になるとは限らない。汚染物質の場合には、含有濃度が対数正規分布やガンマ分布などにモデル化されている。

一試料の複数回の分析および複数の試料の分析の結果として、平均値が最良の残留物濃度推定値であり、残留基準値および STMR の推定に活用する。HR の推定には、一試料を複数回分析した場合はその平均値、複数の試料を採取し個別に分析した場合には個別試料の平均濃度のうち高いほうを活用する。



濃度は負の値をとらないことに留意

5.8.2.3 「外れ値」の扱い

3例以上の作物残留試験があり、そのうちの1つにおける残留物濃度が他の2つ以上の残留物濃度から離れた数値である場合、試験成績書や、場合によっては実験野帳などにより、農薬使用の誤り、栽培の特殊な状況や天気、試料の取り違い、分析における手順その他の明確に「外れ値」であるとの証拠がなければ、他から離れた数値であっても残留基準値の推定から排除しない。それは、上記右のような分布に従えば、確率は低くても他よりはるかに高い数値が現れることはあり得るからである。また、3例以上あれば、OECD Calculator を使用して、残留基準値を設定するが、OECD Calculator はこういう分布の可能性を考慮に入れている。

5.8.2.4 残留物濃度が LOQ 未満の場合の取り扱い

残留物の定義が1つの物質のみを含む場合、その残留濃度の全てが LOQ 未満であれば、通常最も高い LOQ の値を残留基準値とする。しかし、分析法が古いために LOQ が高いと判断されれば、評価時点で規制に使用される分析法の LOQ を残留基準値とする。

残留物の定義が複数の化合物(通常、親化合物と代謝物)を含む場合に、総残留物濃度(多くの場合、親化合物に換算)を算出する必要がある。作物残留試験において、cGAP に対応する PHI での残留物濃度が LOQ 未満となることは少なくない。残留物の定義が多くの化合物を含んでおり、それらの濃度が全て LOQ 未満であるとき、単純に LOQ を合算すると総残留物濃度が不必要に高くなる可能性がある(例えば、分子量がほぼ等しい5つの化合物が残留物の定義に含まれている場合、各化合物の LOQ が 0.01 mg/kg であ

れば、単純な合算では総残留物濃度は 0.05 mg/kg となる)。そこで、代謝試験や作物残留試験の成績を総括的に検討し、合算のルールを決定する。全ての食品について同じルールを適用するのが望ましい。親化合物、代謝物 1、代謝物 2 が残留物の定義に含まれていて、これらの化合物が類似した濃度で残留するのであれば、LOQ 未満は LOQ の値として計算する(例外は以下に記述)。しかし、検出される場合を比較して、例えば、代謝物 1 は、常に親化合物の十分の一程度、代謝物 2 は親化合物と同程度の濃度である場合には、全ての物質が LOQ 未満の場合は代謝物 1 の濃度をゼロとして合算する。そういう場合には、その計算方法に科学的根拠を記述する。

表 6. 残留物の定義が 3 化合物を含んでおり、それらの濃度が LOQ 未満の場合における総残留物濃度の算出 (LOQ が 0.01 mg/kg であり、簡略化のため 3 化合物の分子量がほぼ等しいと仮定)

濃度 (mg/kg)			
親化合物	代謝物 1	代謝物 2	総残留物濃度
代謝試験や作物残留試験の全てを総合的に評価すると 3 化合物の濃度がほぼ同等である場合			
<0.01	<0.01	<0.01	<0.03
0.01	<0.01	<0.01	0.03
代謝試験や作物残留試験の全てを総合的に評価すると親化合物と代謝物 2 の濃度は同程度、代謝物 1 の濃度は親化合物の 1/10 程度の場合			
<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
0.03	<0.01	0.03	0.06
代謝試験や作物残留試験の全てを総合的に評価すると、親化合物に比べて、代謝物 1 と 2 の濃度をはるかに低い場合			
<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.03	<0.01	<0.01	0.03

注：分子量が異なる場合には、親化合物の分子量と代謝物の分子量の比を用いて、親化合物濃度に換算。

残留物の定義が一物質(ほとんどの場合、親化合物)であり、全ての作物残留試験における残留物濃度が LOQ 未満である場合には、LOQ を STMR とする(不等号は含めない)。ただし、残留物濃度が実質的にゼロであるという科学的証拠 (PHI より早くに試料を採取、cGAP より高い使用量・濃度での農薬の使用等でも濃度が LOQ 未満または代謝試験により残留しないと予測) がある場合には STMR をゼロとしてよい。この場合は、HR もゼロとできる。

LOQ の値が異なる分析法で分析されている場合であって、残留物濃度が全て LOQ 未

満であれば、STMR の推定には、残留がないと予測される場合を除いて、通常最も低い LOQ を採用する。ただし、最も低い LOQ による試験数も考慮する。

厚生労働省の残留性が極めて低い農薬の基準値設定の考え方は、別添 1 4 を参照のこと。

5.8.2.5 データの統合と農産食品群に対する残留基準値の推定

より信頼できる残留基準値の設定のためには、cGAP を反映し、よい計画のもとに実施したある程度以上の例数の作物残留試験が必要である。試験実施には、場所や栽培時期、栽培方法も考慮に入れる。しかし、実際に実施できる試験数は限られている。そこで、統計学的に「残留濃度の分布が異ならない」試験成績のセットを統合して用いることができれば、少ない数の試験成績より信頼できる残留基準値を設定可能である。GAP が類似していれば、農産食品または農産食品群(大分類、中分類等)のデータを統合してもよいかを検討する。

多くの圃場で得た試料中の残留物濃度の分布は、正規分布に従わず、5.8.2.2 の右のような分布(高濃度側に長く裾を引く形態)を見せる。従って、作物残留試験の結果、残留濃度が類似しているかどうかを判断するためにはノンパラメトリック検定を用いる必要がある。しかし、統計学的検定は有用ではあるが、類似性の判断には、代謝、残留物の消失速度等、複雑な要素を検討する必要があるので、統計学的検定だけに頼るべきではない。統計学的検定は支援のツールではある。もし、データセットが 2 つの場合は Mann-Whitney の U 検定を、3 つ以上の場合には Kruskal-Wallis の H 検定を利用する。これらの検定のテンプレートは、オンラインの多くのサイトや FAO Plant Production and Protection Paper 225 の添付電子ファイルから利用可能である。どちらの検定でも、科学的に信頼できる結果を得るためには各データセットが最低 5 つの数値を含んでいなければならない。データセットが 2 つの数値しか含んでいない場合には、これらの検定を利用することはできない。これらの検定の結果で P 値が 5% より大きければ、データセットを統合してもよい。

作物群に同じ GAP が設定されている場合、対応する食品群に残留基準値を設定することは可能であり、JMPR ではすでに実施されている。作物群(または対応する食品群)の主要な作物について適切な作物残留試験成績があれば、その作物群に含まれ、GAP が同じ他の作物に由来する食品にも適用できる残留基準値を設定できる。作物群として登録されている場合は、残留基準値を対応する食品群全体に適用できる。もし、群に含まれるある作物が他の作物より高い残留物濃度を示すことがわかっていれば、その作物の残留濃度を他の作物に外挿することが可能であるが、他の作物中の残留濃度を過大評価する可能性がある。例えば、植物体に散布するような農薬について、重量に対する表面性の比率が高い農産食品の残留物濃度を、より比率の低い農産食品に外挿することは可

能であるが、その逆は可能とは限らない。

残留濃度の群内の農産食品への外挿には、農作物の生産方法や生育状況の知識が必要である。例えば、ぶどうは利用目的(生食用、ワイン用)によって栽培方法が異なることが多い。その際には GAP が共通または類似するのかどうか確認する必要がある。GAP が大きく異なれば、同じ残留基準値を適用することはできない。さらに、群に含まれる農産食品の表面積、形態、生育速度等生育状態、生育期、表面積/重量比には大きな差異があるため、外挿はケースごとに検討する必要がある。そこで、Codex や各国では、群に含まれる農産食品全てについて残留データがなくても、同じ群に含まれ、同じまたは類似の GAP の対象となる農産食品に対して残留基準値を設定できるように、「代表農産食品」(作物残留試験においては代表作物)を決定している。各国の生産や消費によって Codex の決定した代表農産食品と異なる代表農産食品を決定してもよいことに留意する。例えば生産量・消費量が欧米で多くても、わが国では少なく、作物残留試験の対象とはしにくい作物を代表作物として選択する必要はない。作物残留試験の実施が経済的に実施困難であるマイナー作物をカバーすることと科学的に残留濃度が同等のレベルにあるかどうかは両立しないことがあること、および、代表農産食品がいつも最大濃度で残留物を含むとは限らないことに留意する必要がある。結果として、大分類または中分類に残留基準値を設定するが、適宜いくつかの農産食品を除外するという注を付け、データがあればそれら除外された農産食品について別の残留基準値を設定することもあり得る。

厚生労働省における残留基準値設定のための食品群の代表農産食品は、以下の原則を考慮に入れて設定したものである。

代表農産食品は：

- 群の中で、残留が最も高濃度(ただしマイナー作物は除く)
- 生産または消費の面で主要なもの
- 群(大分類、中分類)の中で関連している農産食品と形態、生産方法、病虫害、可食部などが類似

する可能性が高いこと。

もし代表作物における作物残留試験のデータがあり、その作物が属する作物群全体について GAP が設定されているか、その群に属する個別作物の GAP と栽培方法が同じまたは類似している場合、その群に属するが作物残留試験データがない作物にも残留濃度を外挿できる。グループ残留基準値を設定するには、以下の原則を適用する。

- 食品群に適用するグループ残留基準値は、当該農薬が、対応する作物群に対して登録されている場合のみ設定できる。
- 作物残留試験があれば、同じ群に属する個々の農産食品について、cGAP を反映した試験の残留物濃度のデータを選択する。その後、そのデータを活用して、グループ残留基準値を設定できるかどうかは以下の原則による

- 同じ食品群に属する個別食品の残留物濃度の中央値が5倍以内である場合は、その食品群にグループ残留基準値を設定する。
 1. 同じ食品群に属する個別食品の残留物濃度が、Mann-Whitney の U 検定または Kruskal-Wallis の H 検定において、統計学的に異なる場合は、個々の食品の残留データを統合し、グループ残留基準値を設定する。
 2. 同じ食品群に属する個別食品の残留物濃度が、Mann-Whitney の U 検定または Kruskal-Wallis の H 検定において、統計学的に異なる場合は、個々の食品の残留データのうち、最も高い残留基準値を導くデータセットを用いて、グループ残留基準値を設定する。ただし、そのデータセットが十分なデータ数を含むことが必要である。
 3. もし、上記2で、残留基準値に必要な数のデータがなければ、その農産食品を例外とみなす。
- 同じ食品群に属する1つの食品の残留物濃度の中央値が他の食品の中央値と5倍以上異なる場合は、その食品は群とは別に検討する。
- 同じ食品群に属する2つ以上の食品の残留物濃度の中央値が他の食品の中央値と5倍以上異なる場合は、グループ残留基準値を決定するのは適切ではなく、個別の食品ごとに残留基準値を検討する。

上記の原則とは異なる判断をする場合には、その理由を明記する。

グループ残留基準値の設定について状況に応じた判断をする場合には以下の原則に従う。

- (a) 原則として、食品群に関連する作物群全体に、当該農薬が同じまたは類似する GAP のもとに使用できること。しかし、GAP が個々の作物において異なっても残留濃度が同じ場合は、グループ残留基準値を設定できる可能性もある
- (b) 当該農薬が浸透移行性かどうかや、その消失速度
- (c) 作物群と食品群の差異に留意。同じ用語が作物にも食品にも使われることが多いが、農薬は「作物」に使用されるので、農薬のラベルに書かれている使用対象は「作物」である。しかし、残留基準値は「食品」に設定され、残留物の濃度は「食品」について記述される。例えば、だいこんは作物であるが、基準値を設定する対象は、だいこんの根とだいこんの葉である。
- (d) 「果実」や「野菜」などの大きすぎるグループに残留基準値を設定することはしない。違法な農薬使用を規制するためである。登録されている作物群に対応する厚生労働省の食品群には設定できる。

- (e) もし、よく似た作物について同一または類似の **GAP** が設定されている場合には、ある農産食品について作物残留試験のデータが十分でないとしても、よく似た作物のデータを用いて残留基準値を設定できる。例：ブロッコリとカリフラワー、りんごとなし。
- (f) 短期経口暴露評価のためには、残留基準値設定の基礎となった食品の **HR** を、群に含まれる他の食品(関連作物に登録があること)にも適用する。しかし、その結果、**ARfD** を推定暴露量が超えた場合には、グループ残留基準値を設定できない。
- (g) グループ残留基準値を設定する場合、群内で作物残留試験を実施したすべての作物の残留物濃度を使用して **STMR** を推定する。
- (h) 経口暴露評価の結果、推定暴露量が毒性指標より低い場合には、グループ残留基準値を設定する。この場合、群のうち少なくとも一つの主要な食品に対して適切な作物残留試験データが存在すること。しかし、その後、その群に属する他の食品に対してその残留基準値が不適切(多くの場合低すぎる)と判明した場合には、残留基準値を改定するためのデータの提出を受け付ける。
- (i) データ等により、群に属する1つ以上の主要作物が、群のうちで最も高い残留物濃度を示すと言える場合、そのデータを群に属するマイナー作物に外挿できる。
- (j) 夏の間成長が速い作物の残留物濃度は、ゆっくり成長する同じ作物(季節が違う場合等)または類似した作物には外挿してはいけない。
- (k) グループ残留基準値の決定には、一つ以上の作物における当該農薬の代謝や消失速度に関する詳細な知見を考慮に入れる。
- (l) もし他の条件が同一であれば、未熟な状態で収穫した作物(しかし完熟するまで急速に生育)から、表面積/重量比がより低い近縁の作物に外挿できることもある。生育による農薬の希釈を検討に入れると、ミニトマトからトマトには外挿できるが、逆はできない。
- (m) 代謝試験や使用時期により、収穫時に残留物の検出が予想されない場合には、個別食品の残留基準値からグループ残留基準値への外挿はより容易である。例えば、種子処理や生育前や早期の使用などの場合である。

厚生労働省は、わが国以外の国で実施した作物残留試験であっても、わが国の **cGAP** と同じ条件または $\pm 25\%$ ルール、比例性の原則が適用できるような条件で実施されていれば、残留基準値の設定に活用できることを決定している。上記の条件に従う場合は、国内で実施した作物残留試験の場合と同じ方法で評価する。

5.8.2.6 統計学的方法の活用 (OECD Calculator)

近年、食品貿易の推進のため、同一のデータセットであればどこの国で評価しても同一の残留基準値が得られることを目的として、統計学的なツールの使用が推進されている。またその使用の結果、推定の透明性の向上も期待されている。

OECD MRL Calculator¹³ (現在 Version 2, 2020) は、OECD Working Group on Pesticides (2021 年より Working Party on Pesticides と改名)の下部組織である Residue Chemistry Expert Group の枠組みで以下を各国当局に提供するために開発された。

- (a) 当該農薬の残留物濃度の予測される濃度分布の最低限 95 パーセンタイル値を反映した残留基準値を推定するツール。
- (b) 同一のデータを異なる専門家や国が評価したとしても、同一の残留基準値が推定されるメカニズム。

OECD Calculator は、JMPR や多くの先進国で残留基準値の推定に使用されている。厚生労働省もすでに、作物残留試験が 3 例以上ある場合には OECD Calculator を使用して残留基準値を設定することとしている。この OECD Calculator は、高濃度に裾を引く形態の濃度分布を考慮に入れて残留基準値案を算出しているため、また最大値より低い残留基準値を算出することがないため、例数が 2 例より多い場合の残留基準値は、以前わが国で用いていた方法に比べて、より高くなることが多い。

OECD Calculator は濃度分布の性質にかかわらず使用可能であるが、最低限 3 例、可能であれば 8 例以上の有効な作物残留試験例数が必要である。3~7 例の場合、OECD Calculator は、”High uncertainty of MRL estimate due to [small dataset]”(データセットが小さいため、残留基準推定値の不確かさが大きい)というメッセージを表示する。しかし、8 例以上あれば常に分布における 95 パーセンタイル以上の残留基準値が得られることを保証できるわけではない。確率的には、8 例の作物残留試験からなるデータセットを入力した場合、残留基準値が 95 パーセンタイル値を下回る確率は、約 25%に達することが知られている。

OECD Calculator では、全てが LOQ 未満である場合を除いて、データセットごとに以下の 3 つを算出し、そのうちの最大値を残留基準値案として提案する。

- ・最大残留物濃度 (HR) (注: 試料の分析結果の平均値として最も高い数値。分析結果の最大値ではないことに留意)
- ・「算術平均+4×標準偏差」(データセットの算術平均と標準偏差を用いた最も一般的な提案値) (Mean + 4 x SD 法と呼ぶ)
- ・「3×算術平均×補正因子 (CF)¹⁴」(補正因子は、残留基準値推定のために選択され

¹³ User Guide Series on Pesticides No 56, 2011

¹⁴ 補正因子は、「 $1 - 2/3 \times$ データセット中の定量限界 (LOQ) 未満のデータの割合」の計算値である。

たデータセットの濃度分布に合わせ、データセットの相対標準偏差が最低 0.5 になることを保証するために用いる) (3×Mean×CF 法と呼ぶ)

残留物濃度の全てが LOQ 未満である場合には、最も高い LOQ の値を残留基準値の推定値とする。それが妥当かどうかは、現在使用しているまたは使用できる分析法の性能を考慮して、判断する。感度の高い新たな分析法の開発により、より低い LOQ の方が残留基準として適切である場合もある。

OECD Calculator に入力する数値については、5.8.1.7 に関連事項を記載しているが、以下にまとめて再掲する。

- 1つの試料について複数回測定を行った場合は、測定値の平均値(個別の測定値を入力してはいけない)
- 1つの区画から複数の試料を採取し、それぞれについて複数の測定を行った場合は、試料ごとに測定値の平均値を算出し、それら平均値の平均値
この場合、OECD Calculator の勧告する残留基準値案が、複数の試料のいずれかの分析平均値より低い場合には、残留基準値が、それらより高くなるように調整する。

なお、比例性の原則に基づいて cGAP の条件に換算した残留物濃度も OECD Calculator に入力してよい。たとえ、全てのデータが比例性の原則に基づいて換算されたものであったとしても、得られた残留基準値案は有効である。

6. 加工試験

食品からの摂取量をより現実的に反映する経口暴露評価の実施を目的として、加工・調理による残留物濃度の変化を検討するために加工試験が行われる。ただし、単一の食品または単一の食品と水からなる食品、ジュース、油、アルコール飲料などについての試験は国際的に実施されているが、複数の食品原料から製造される加工食品については使用比率が一定ではない場合に試験の有効性を確認できないため一般的に実施されていない。この例外としてビール(麦とホップを原料とする)がある。

加工・調理して摂取することになる農産食品について、商業的な加工調理方法またはパイロットサイズの加工調理方法により、加工調理前・後の残留物濃度(残留物の定義に含まれている化合物の濃度)を測定し、それらの比から加工係数を求める(以下の数式を参照)。加工後の濃度を、加工前の濃度に換算することはしない。加工係数が 1 より大きい場合は濃縮、1 より小さい場合は希釈または分解が起きていることを示す。

$$\text{加工係数} = \frac{\text{加工後の濃度}}{\text{加工前の濃度}}$$

暴露評価のために加工係数を算出する場合には、暴露評価のための残留物の定義に含まれている化合物の合計濃度を用いて加工係数を計算する。加工食品の残留基準値を設定するためであれば、規制のための残留物の定義に含まれている化合物の濃度を用いて別の加工係数を計算する。

わが国では、米(玄米→精米)と茶(荒茶→浸出液)において加工試験が実施されている。浸出液については、浸出液中の濃度を報告するようにしなければ、加工係数が著しく高く算出されてしまう。

将来、加工試験が提出されれば、またはわが国におけるのと類似した方法で加工される加工食品について JMPR や欧米で加工試験が評価されていれば、加工係数を農産食品の STMR または HR に乗ずることにより、加工食品の STMR-P や HR-P を算出し、経口暴露評価に使用する。なお、HR-P は大量に同時に加工する食品には必要ではない。

参考: Codex/JMPR では、加工係数が 1.3 より大きい場合に、加工食品に残留基準値を設定することとしている。

7. STMR と HR の推定と暴露評価

STMR と HR の推定

cGAP の条件で実施した作物残留試験を評価して、規制のための残留物の定義に従い、残留基準値を推定する。一方、同じ作物残留試験のデータセットにおける可食部中の総残留物濃度（暴露評価のための残留物の定義に含まれる化合物を合算し、通常は親化合物の濃度に換算したもの。1 化合物しか含んでいない場合は、その化合物の濃度）の中央値を STMR とし、最高濃度を HR とする。しかし、食品全体における濃度を用いて経口暴露量を推定しても ADI や ARfD よりはるかに低い場合には、可食部の分析をする必要はない。一方、食品全体における濃度を用いて推定した経口暴露量が ADI や ARfD を超えるか同程度である場合には、可食部中の濃度があれば、より現実的な暴露量の推定ができる。

暴露評価のための残留物の定義に含まれる化合物の毒性によって、異なる暴露評価が必要となる：

- 含まれている代謝物の毒性が、親化合物と同様であるか、やや小さい場合
代謝物の濃度を、分子量の比に応じて親化合物に換算し、合計して得た総残留物濃度を使用。親化合物の ADI と比較。

- 含まれている代謝物の毒性が親化合物と定性的に同じであるが、親化合物より毒性が強く、より小さい ADI や ARfD が設定されている場合
代謝物の濃度を、毒性の強さに応じて（ADI または ARfD の比を用いる）、親化合物濃度に換算し、その後合算した数値を使用。親化合物の ADI と比較。典型的な例はアセフェートとメタミドホス
- 含まれている代謝物の毒性が親化合物と定性的に異なる場合
別々に、暴露評価。それぞれの ADI と比較。残留物の定義を別に作ることも可能。

STMR は中央値であるので、濃度を小さいほうから大きいほうに順に並べた場合、データが奇数あれば中央の数値を選択するが、偶数あれば中央にある 2 つの数値の平均値を中央値とする。その際、有効数字の一桁低い数値が 5 になった場合にはそれを丸めることはしない。つまり、中央にある数値が 0.11 と 0.13 であれば STMR は 0.12 となるが、0.11 と 0.12 であれば 0.115 とする。

また、HR として、収穫日ごとに 1 試料ずつ採取した場合には、その分析結果の平均値のうち最大の数値を選ぶが、各時点で 2 つ以上の試料を採取し、それぞれを分析した場合には、それらの分析結果の平均値のうち、最大のものを選ぶ。残留基準値の推定には複数の試料を採取しても、それぞれの分析結果の平均値をさらに平均した値を使用するのは異なることに注意が必要である。ARfD が「不要」であるとされる場合には、HR の推定は不要である。また、穀類、完熟豆類、油糧種子、乳、大規模な加工食品など、大量に(バルク)混合してから、小分け包装したり、加工したりする食品の場合も HR の推定は不要である。ただし、農薬を貯蔵時に使用する場合には、穀類や油糧種子であっても HR を推定する必要がある(下記の「短期経口暴露評価」の項を参照のこと)。また、ARfD が未設定であっても、食品安全委員会または JMPR、海外諸国などによってその必要性が公表されている場合には、設定時に備えて、HR を推定する。

なお、STMR および HR は暴露評価のための残留物の定義に含まれている化合物の濃度の合計(または毒性の強さで換算した濃度の合計)であるため、残留基準値よりも高い数値になることもあることに留意する。

経口暴露評価

経口暴露評価は、農薬を使用して生産した食品の安全を確認するために必要不可欠の重要な手順である。世界的に、STMR を使用して長期経口暴露評価を、ARfD が設定されている場合には、以下の case 1, 2a, 2b, 3 の数式に従って STMR または HR を使用して短期経口暴露評価を実施する。厚生労働省は、すでに両方について、暴露評価のためのテンプレートを開発し、使用している。そのテンプレートに入れる数値を正しく選択し

たり、計算したりすることが重要である。推定経口暴露量が ADI または ARfD より高い場合には、より現実を反映する推定が可能かどうかを検討する。それが不可能な場合には、GAP の変更やその作物への使用を削除するなどが必要となる。

- 長期経口暴露評価

ある食品について、STMRと平均的食品摂取量とを乗じ、基準値を設定するすべての食品における数値を合計して、ADIと比較する。

加工試験がある場合や、JMPRや各国でわが国と類似の加工食品について加工係数を算出している場合は、当該加工食品の消費量にSTMR-Pを乗じることにより、現実的な暴露量を推定できる。特に加工によって、残留物が除去されたり毒性の低い物質に変化したりする場合には、暴露量が著しく低くなる可能性がある。しかし、その際、加工食品の消費量が必要である。加工食品の消費量がない場合は、原料消費量に換算した消費量でも暴露評価は可能である。その場合、過大評価になる可能性に注意する。

グループ残留基準値を設定する場合は、農薬の使用対象となる作物に由来する農産食品について、残留基準値設定の基礎となるデータとして採用した作物残留試験を活用して推定したSTMRを当該農産食品の総消費量に乗じて、その食品群からの経口暴露量を算出する。それ以外の方法で群に残留基準値を設定する場合については、グループ残留基準値についての記述(5.8.2.5)を参考にする。

代謝物について、その毒性が親化合物の毒性でカバーされておらず、その代謝物を投与して実施した毒性試験成績がないが、Read acrossやQSARなどのin silicoのデータに基づいて、食品安全委員会がTTCアプローチによる暴露評価を勧告する場合には、作物残留試験または代謝試験その他の利用可能なデータを用いて、当該代謝物の長期暴露評価を同じテンプレートで実施し、食品安全委員会の指摘する毒性（遺伝毒性、発がん性、一般毒性のうちCramer Class III）に関する閾値と比較する。方法論については複数の構造が類似した代謝物の取り扱い、急性毒性のある代謝物の場合などについて現在国際的に議論されているので、それらの議論を注視する必要がある。

- 短期経口暴露評価

有意な急性毒性があるとされる場合、短期経口暴露評価を実施する。長期暴露の場合とは異なり、個別の食品ごとに計算し、残留基準値の妥当性を急性毒性の観点から判断するのに有効である。多くの食品からの合計暴露量を計算するのは、確率論的な方法を使用する。また、以下に示すように、食品の重量や摂取量などにより

異なる数式を用いるため、原料農産食品の重量に換算して計算するのは不適切である。

通常、総残留物濃度のうち最高濃度(試料あたりの平均値のうちの最高濃度であって、個別の分析値の最高値ではないことに注意)を HR とするが、作物残留試験が 2 例しかない場合、残留物濃度の最大値を推定することは不可能である。そこで、厚生労働省では、短期経口暴露評価を開始した時から、数式が HR を含む場合、有効な作物残留試験が 4 例以上あるときには HR、それ未満の場合には HR の代わりに残留基準値を使用して、短期暴露量を推定している。

短期暴露量の推定には、食品の 1 個ごとの重量 (U、kg で記述) (穀類、完熟豆類、乳など大量に混合されてから、小分けするような食品は除く)、それらの食品の 97.5 パーセントイル一日消費量 (摂食者のみから計算) (LP、一日一人あたりの kg) および対応する摂食者の体重(bw、一人あたり kg)が必要である。算出法には大きく分けて以下の 3 種類 (細分すると 4 種類) がある。推定した短期暴露量は ARfD と比較する。

ケース 1

コンポジット試料と同じような個数の食品(<25 グラム/個)を食するので、作物残留試験における試料中の残留物濃度が、実際に摂食する状態を反映している。

1 個あたりの重量が 25 グラム未満の農産食品および重量に関わりなく畜産食品(乳を除く)にはケース 1 を適用する。また、穀類、完熟豆類、油糧種子であっても、貯蔵中に農薬を使用した場合にはケース 1 を適用する。ケース 1 においては、以下の数式を活用する。

$$\frac{LP \times (HR \text{ または } HR - P)}{bw}$$

ケース 2

一度に食べる個数が少なく、一個 (>25 グラム/個) あたりの残留物濃度が、コンポジット試料の濃度より高い可能性がある場合。以下でロットの平均濃度から 97.5 パーセントイル濃度を推定するために v (変動係数) を使用する。この変動係数は、同じロットの平均濃度で 97.5 パーセントイル濃度を除したもの。現在は、各種のデータの解析により数値として 3 を使用。

加工食品であっても、房ごとに乾燥された干しブドウ、1 個丸ごと缶に詰めたトマトなどは、個別の農産食品中の残留物濃度を加工食品が反映しているため、HR-P を推定してケース 2 を適用して短期暴露量を推定する。

ケース 2a

一個の重量 (U) が摂食者の一日消費量の 97.5 パーセンタイル値 (LP) より小さい場合。つまり、一個を超えて摂取する場合。1 個目は、一個ごとに含まれる濃度のうちあり得る最高値を含んでおり、2 個目以降は、1 個目と同じロットから採取され、コンポジットとして分析された平均濃度(この場合ロットの最高値として HR を使用) を含んでいると仮定する。ケース 2a においては以下の数式を活用する。

$$\frac{LP \times (HR \text{ または } HR - P) \times v + (LP - U) \times (HR \text{ または } HR - P)}{bw}$$

ケース 2b

一個の重量 (U) が摂食者の一日消費量の 97.5 パーセンタイル値 (LP) より大きい場合。つまり、一個またはその一部を摂取する場合。ケース 2b においては以下の数式を活用する。

$$\frac{LP \times (HR \text{ または } HR - P) \times v}{bw}$$

ケース 3

大量に混合したり、ブレンドしたりする農産食品や大量に一度に加工する加工食品の場合。加工係数と関連加工食品の消費量のデータがあれば、STMR-P を使用して計算する。乳、収穫前に農薬を使用した穀類、完熟豆類、油糧種子などに適用する。ケース 3 においては以下の数式を活用する。これらの食品については HR を推定する必要はない。

$$\frac{LP \times (STMR \text{ または } STMR - P)}{bw}$$

8. その他

必要に応じて、土壌分解物等の情報や加工試験、家畜飼養試験の結果を得る必要がある。

農薬の使用基準が変更されたり、新たなデータが得られたり、毒性評価の結果、暴露評価のための残留物の定義を変更したりした場合には、残留基準値を見直したり、暴露量を再推定したりする。暴露評価の結果によって、残留基準値を確認したり、改正したり、使用基準の変更を依頼したりする。

別添資料

- (別添 1) 残留基準値設定のための食品分類および代表作物
- (別添 2) 有効成分の物理的・化学的性質
- (別添 3) 代謝試験実施のための標識化合物の条件
- (別添 4) 植物（作物）代謝試験（YY 注：翻訳中）
- (別添 5) 動物（家畜）代謝試験（YY 注：抄訳の予定）
- (別添 6) 後作作物試験の実施
- (別添 7) 分析法とその妥当性確認
- (別添 8) 作物残留試験
- (別添 9) 「生産量が特に多い農作物」、「生産量が多い農作物」、「生産量が少ない農作物」のリスト（平成 31 年 3 月 29 日 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）
- (別添 10) 試料採取方法
- (別添 11) 比例性の原則
- (別添 12) 魚介類への農薬の残留基準値案の作成
- (別添 13) 過去に農薬として使用され、現在は汚染物質として検出される化学物質の基準設定の方法について
- (別添 14) 残留性が極めて低い農薬の基準値設定の考え方について