

令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 食品の安全確保推進研究事業

食品に残留する農薬管理における方法論の国際整合に関する研究  
研究分担報告書

農薬の残留基準値設定に関する新たな国際的課題に関する検討

研究分担者 登田美桜

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

研究要旨

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

研究協力者

畝山智香子

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

## A. 研究目的

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会合（以下、JMPR とする）においては、FAO パネルが MRL 設定に関する評価を、WHO パネルが農薬残留物の毒性評価をそれぞれ行う。両パネルによる評価結果の一部は、個別の農薬の評価結果とは別に **General considerations** として JMPR 報告書に収載される。FAO パネルによる評価を通じて **General considerations** として提示された新規課題とその検討結果は、MRL 設定に関連する新たな方法論あるいは考え方の構築につながり、将来的には、本研究班が開発した MRL 設定ガイドが参照している FAO マニュアルに収載される。そのため昨年度までは、MRL 設定ガイドの更新に資する基礎資料を作成するために、2015 年以降に発行された JMPR 報告書から FAO マニュアルの改訂に関連する可能性がある新規課題を抽出し、研究対象としてそれらが特定された背景と議論の動向を調査した。しかし COVID-19 パンデミックの影響により 2020 年の JMPR の活動が制限され新たな報告書が公表されなかったため、本年度研究においては、研究対象とすべき新規課題を抽出することができなかった。そのため、研究対象を 2015 年以降の JMPR 報告書に含まれる WHO パネルの評価を通じて提示された新規課題に拡大し、毒性評価の観点からの MRL 設定への理解を深めるための基礎資料とすることにした。

近年の **General considerations** に取り上

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

## B. 研究方法

2015 年から 2019 年に発行された JMPR 報告書において、**General considerations** として報告された WHO パネルによる評価に関連した検討課題を抽出した。次に、抽出された課題から EHC 240 の改訂に関係するものを選択し、それらの課題が特定された背景や議論の経緯などの周辺情

報も含めて調査し、要点をまとめた。その際、既に課題の議論が終了して改訂版が公表された章節については、改訂前と改訂後の項目を比較するとともに、JMPRに関係があり、改訂で更新された内容を中心に要点をまとめた。一方、まだ検討中の課題については、議論の進捗状況をまとめた。

参考資料は次のウェブサイトから入手した。

< JMPR >

- JMPR Reports and evaluations

<http://www.fao.org/agriculture/crops/thematic-sitemap/theme/pests/jmpr/jmpr-rep/en/>

< JECFA >

- JECFA Reports : WHO Technical report series (TRS)

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

< EHC 240 >

- Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food  
Environmental health criteria 240

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

- ▶ Chapter 1 : Introduction
- ▶ Chapter 2 : Risk Assessment and its Role in Risk Analysis
- ▶ Chapter 3 : Chemical Characterization, Analytical Methods and the Development of Specifications
- ▶ Chapter 4 : Hazard Identification and Characterization; Toxicological and

Human Studies

- ▶ Chapter 5 : Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values
- ▶ Chapter 6 : Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food
- ▶ Chapter 7 : Risk Characterization
- ▶ Chapter 8 : Maximum Residue Limits for Pesticides and Veterinary Drugs
- ▶ Chapter 9 : Principles Related to Specific Groups of Substances

#### C. D. 結果及び考察

##### 1. 改訂作業が完了した章節

###### 1-1. Section 4.5 Genotoxicity (遺伝毒性)

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

完成した改訂版 (Second edition) では、記載される試験法の種類が増えただけでなく、以前は記載のなかった試験結果の解釈

のためのガイダンスや、データが不足している場合についての *in silico* や毒性学的懸念の閾値 (TTC)、リードアクロスなどの新しい評価アプローチについての説明、最新情報などが追加され、ページ数も改訂前の 11 ページから 113 ページへと大幅に増加されて全く新しいガイダンスへと生まれ変わった。EHC 240 の新旧 Section 4.5 の項目の比較を表 1 に示した。

今回の改訂で遺伝毒性評価についての詳細な国際的指針が示されたことにより、JMPR や JECFA のみならず、日本を含む各国の評価機関による化学物質の遺伝毒性評価についても、改訂版を参照することで、より透明性高く一貫性のある詳細なものになるだろう。

<改訂版の主な項目>

- ▶ 序論：リスクアナリシスの背景と課題、食品中に確認される様々な物質の変異原性の可能性を評価する際に考慮すべき事項を示す決定木など。
- ▶ さまざまな種類の遺伝毒性についての利用可能な試験の説明。
- ▶ 試験結果の解釈に関するガイダンス：最も関連があり信頼できる試験の特定方法、結果の重み付けと統合、遺伝毒性データベースの妥当性（毒性の判断にデータが十分であるかの判断）、発がん性と遺伝毒性の統合（総合的な判断）など。
- ▶ 特別な検討事項：*in silico* アプローチ、毒性学的懸念の閾値 (TTC)、グループ化及びリードアクロスアプローチなど。
- ▶ 特定の状況に関する検討事項：混合物、香料、微量成分、酵素製剤中の二次代謝産物についての評価など。

- ▶ 最近の開発と今後の方向性：新しい *in vitro* 及び *in vivo* 試験、有害性発現経路 (AOP)、定量的評価など。

## 1-2. Chapter 5: Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values

### (用量反応評価及び健康影響に基づくガイダンス値の導出)

この章は、食品中化学物質のリスク評価における「健康影響に基づくガイダンス値 (HBGV)」の導出に関するガイダンスである。改訂版 (Second edition) では次に記す内容が大幅に更新されており、そのうち最大の特徴は、食品中化学物質のリスク評価においてベンチマーク用量 (BMD : benchmark dose) と暴露マージン (MOE : margin of exposure) の利用がスタンダードになったという点であろう。EHC 240 の新旧 Chapter 5 の項目の比較を表 1 に示した。

### BMD アプローチの導入

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

BMD は、動物試験や疫学調査の用量反応データを数理モデルに適用して観察可能な有意な反応 (ベンチマーク反応 BMR : benchmark response) を生じると推定された用量のことである。これを HBGV 設定のための POD として用いる場合には、BMD か

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

以前の EHC 240 でも BMD について述べられていたが、NOAEL アプローチの代替法として簡単に記載されるのみであった。それに対して今回の改訂版 (Second edition) では、POD を求める方法には NOAEL と BMD の 2 つのアプローチがあると明記されて、BMD の利用に関する詳しいガイダンスが追加された。このガイダンスには、BMD モデリングのための BMR の選択、BMD モデリングのソフトウェアとして PROAST/EFSA と USEPA BMDS をデフォルトにすること、モデルのフィッティングや不確実性、平均化の考え方、結果報告に含めるべき事項、疫学データを用いたモデリングの原則などが記載されている。

#### 暴露マージン (MOE) アプローチの導入

MOE は、POD (NOAEL や BMD) とヒ

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

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

#### 許容一日摂取量 (ADI) の設定

以前の EHC 240 では、食品添加物、農薬、動物用医薬品について化学物質ごとに ADI の設定に関するガイダンスが記されていた。一方、改訂版では、「ADI 設定の概要」「代謝物の考え方」「毒性学的及び薬理的 ADI」「微生物学的 ADI」「数値的 ADI が必要ない場合」「暫定 ADI 及び暫定 MRL」「短

期試験を ADI の根拠にする場合」「アレルゲン性の考慮」というように、化学物質の種類に関係なく ADI 設定の原則と方法に関するガイダンスが記載されている。

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

JECFA が構築した決定木アプローチでは、まずは、微生物学的な活性をもつ残留物がヒト結腸内に入るのか否かを探る。その答えが「いいえ (注: ヒト結腸内には入らない)」であれば、微生物学的 ADI は必要なく、毒性学的又は薬理学的 ADI が使用される。しかし、微生物学的な活性をもつ残留物が結腸内に入るなら、公衆衛生学的な懸念上の 2 つのエンドポイント、定着障壁の崩壊 (disruption of the colonization barrier) と耐性菌のポピュレーション増加 (increase of the population(s) of resistant bacteria) をも

とに微生物学的 ADI について評価することになる。

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

<微生物学的 ADI の必要性を決定するための決定木>

- ✓ Step 1: 薬剤及び (又は) その代謝物の残留物には、ヒト腸内細菌叢の代表的な細菌に対して微生物学的活性があるか (各種腸内細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)データ)
- ✓ Step 2: 残留物がヒトの腸に入るか (ADME、生物利用能、その他関連するデータ)
- ✓ Step 3: ヒト結腸に入る残留物に微生物学的活性が残っているか (糞便と一緒に培養した場合の *in vitro* 不活化試験データ、あるいは、動物の糞便や結腸内容物での薬剤の微生物学的活性を評価するための *in vivo* 試験データ)

もし Step 1、2 又は 3 の質問への回答が「いいえ」であれば、その ADI は微生物学的エンドポイントに基づかないため、続くステップに対応する必要はない。

- ✓ Step 4: 懸念のエンドポイントのいずれか一つ又は両方 (定着障壁の崩壊、耐性菌のポピュレーション増加) を試験する必要性を排除する科学的正当性があるのかどうかを検討する。定着障壁の崩壊及びその薬剤の耐性の出現に関する入手可能な情報を考慮すること。もし入手可能な情報に基づき決定できない場合は、両方のエンドポイントについて調べる必要がある。

✓ Step 5 :

- 1) Step 4 で設定した懸念のエンドポイントに対する NOAECs/NOAELs を決定する
- 2) 微生物学的 ADI の決定には最も適した NOAECs/NOAELs を使用する

### 1-3. Chapter 6: Dietary Exposure

#### Assessment of Chemicals in Food

##### (食品中の化学物質の食事暴露評価)

EHC 240 が 2009 年に発表されて以降、食事暴露評価に必要となる食品中の化学物質の濃度データと食品摂取量データの取得や蓄積の方法、また暴露評価のアプローチが技術的に著しく進歩した。そのため改訂版 (Second edition) では、食事暴露評価で使われる用語の定義や、利用可能なデータベース及びモデルとそれらを選択するときの考え方、取得したデータと評価結果の報告の仕方 (文書化: 特に、評価に使用したデータ及びモデルの説明とその限界や不確実性を評価報告書に適切に記すことの重要性が指摘されている) などの説明が追加されて、以前よりも食事暴露評価の原則と方法をより詳細に、かつ簡潔に理解できる構成になっており、今後の調和のとれた評価の実施につながるものになっている。

改訂版で追加された内容のうち JMPR による食事暴露評価に直結するポイントを以下に記す。EHC 240 の新旧 Chapter 6 の項目の比較は表 1 に示した。

#### 用語の定義

食事暴露評価についてリスク評価者とリスク管理者が使用する用語の統一につながる。定義が記された用語は下記の通り。そ

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

- ▶ Dietary exposure assessment
- ▶ Dietary model
- ▶ Food definitions
- ▶ Data on concentrations of chemical in food
- ▶ Data on food consumption
- ▶ Model choices
- ▶ Limitations and uncertainties
- ▶ General population : 調査でサンプルされた全ての回答者、すなわち対象となる化学物質を含む食品の摂取者 (consumers) 及び非摂取者 (non-consumers) のこと。
- ▶ Consumers : 対象の化学物質を含んでいる、あるいは含むとされる食品を摂取しているサブ集団のことであり、従って化学物質に暴露されている可能性がある。「consumers only」や「eaters only」と呼ぶこともある。
- ▶ High consumers : 対象の化学物質を含む食品を多量に摂取しており、食事暴露量が暴露分布で上位に位置するとされるサブ集団のこと。この集団の多量摂取は、食品を多量に摂取している、対象の化学物質を高濃度に含む食品を摂取している、あるいは全てが対象の化学物質を含む多種多様な食品を平均量で摂取していることによる。評価では、文書中に設定した high consumer の定義を記し、食品摂取量又は食事暴露量データのパーセンタイル値 (90<sup>th</sup>、95<sup>th</sup>、97.5<sup>th</sup>、

99th) を示す必要がある。

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

#### 新たな食品摂取量データベース

国際的な食品摂取量データベースが新たに構築されたことを受けて、改訂版では、JMPR や JECFA による暴露評価で利用されるデータに関する記述も更新された。JMPR による暴露評価に利用できる食品摂取量データベースとして“新たに追加された”ものは次の通り。

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

CIFOCOSs は、WHO が主催するデータベースで、2020 年 2 月までに 34 カ国の調査（2 日間以上のデータが取得できた調査のみ）で得られた個別食品摂取量をもとにした要約統計量が入力されており、各食品について性別、年齢別、パーセントイル別の摂取量データを得られる。CIFOCOSs は、コーデックスが慢性食事暴露評価のために使用する食品分類システムに対応させたフ

ォーマットで各国から摂取量データを集めて 2012 年に構築された。このデータベースでは、成人、子供、乳児、幼児、そして一般集団（**general population**）に関する要約統計量を入手できる。

これに関連して食品分類コードに関する改善作業が行われている。各国の食事調査では、その国特有の食品分類システムが使用されていることから、JECFA や JMPR、EFSA などが実施する、複数国のデータをもとにしたリスク評価を実施するためには統一された食品分類システム（コード化）が必要となる。そのため FAO と WHO、EFSA が協力して、EFSA が開発した FoodEx2 をもとにした食品分類コードの統一化に向けた取り組みが進んでおり、2018 年の CIFOCOSs 更新時には、コーデックスの食品分類システムと EFSA の FoodEx2 分類がマッピングされている。将来的には、各国の食事調査で使用される食品分類コードも調和していくことが求められるであろう。

\* FAO/WHO Food Safety Collaborative Platform

<http://apps.who.int/foscollab>

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

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



<http://www.fao.org/gift-individual-food-consumption/en/>

## 暴露評価アプローチ

### ① 急性暴露評価

JMPR による残留農薬への急性又は短期暴露評価については、以前の EHC 240 の記載と同様に IESTI (International Estimate of Short-Term Intake) の利用について説明されている。IESTI は 1997 年の FAO/WHO 専門家会合 (WHO/FSF/FOS/97.5) で報告され、1999 年の JMPR 会合において初めて急性食事暴露評価に使用された。

#### \* Tracking contaminants in food

[https://www.who.int/foodsafety/areas\\_work/chemical-risks/gems-food/en/](https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/gems-food/en/)

### ② 慢性暴露評価

JMPR による残留農薬の慢性暴露評価には、これまでと同様に STMR (Supervised trials median residue) の残留濃度と WHO の GEMS/Food クラスタダイエットをもとに算出される IEDI (International Estimate of Daily Intake) を用いるとしている。GEMS/Food クラスタダイエットは、20 食品の摂取パターンの類似性をもとに世界の国をクラスターに分類して (現在は 17 クラスタ)、クラスターごとの、FAO food balance sheets をもとにした 1 人当たりの各食品の平均的な一日摂取量のデータを入手できる。

一方、JECFA による残留動物用医薬品の暴露評価に関連して、以前の EHC 240 では、モデルダイエット (動物由来の各食品の一日摂取量として規定値を使用：畜肉 300g、

肝臓 100g、腎臓 50g、脂肪 50g (ここまでの家畜部位を合わせて 500g)、魚肉 300g、乳 1500g、卵 100g、蜂蜜 20g) を提示して、その食品摂取量と残留濃度の中央値から EDI (Estimated Daily Intake) を求めるアプローチが採用されていた。しかし、EDI は非常に保守的であるとの懸念から、2011 年に、より現実的な食品摂取量を反映させた GECDE (Global Estimated Chronic Dietary Exposure) モデルを用いたアプローチが JECFA により提案された。これは、ある一つの食品カテゴリーを多量に (97.5<sup>th</sup> パーセンタイル) 摂取することを想定した high-consumer モデルである。

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

$$\text{GECDE} = \frac{\text{high dietary exposure for one food (97.5th percentile food consumption by consumers} \times \text{median residue level)} + \text{mean dietary exposure for all other foods (average food consumption by the general population} \times \text{median residue levels)}}{\text{body weight (kg)}}$$

このように GECDE は JECFA による残留動物用医薬品の評価に用いられてきたアプローチだが、残留農薬について、その中でも特に動物用医薬品としても両用される農薬の残留物の評価にも利用できるとして、JMPR による慢性暴露評価において既存の IEDI に加えて GECDE も利用することを

2019年に合意している。

また、JMPRとJECFAがGECDEのアプローチを利用するにあたり、食品摂取量データとしてCIFOCOSssが利用できるとして、そのデータの継続的な更新の必要性が指摘されている。

### ③ 生涯よりも短期の暴露による影響

これまでの暴露評価では、生涯にわたる「慢性（長期）暴露」と、24時間（1日）又はそれより短い時間の「急性暴露」によるヒトの健康への影響を対象にしてきたが、EHC 240改訂版では新たに「生涯よりも短期の（shorter-than-lifetime）」慢性食事暴露について記述された。

生涯よりも短期の慢性食事暴露評価については、農薬と動物用医薬品に両用される化合物への慢性食事暴露評価に用いる統一されたアプローチを検討したJMPR/JECFA合同作業部会（2017年10月）で議論された。合同作業部会では、懸念される毒性学的エンドポイントに応じて適切な暴露モデルが決定されるということ、さらに、1シーズン又は生涯のうちのある時期での食事暴露量がADIを短期的に超過した場合に毒性学的懸念が生じるサブ集団は、胎児（発達毒性 developmental toxicity）、乳幼児（1～6才、出生児毒性 offspring toxicity）、農薬を含む食品の多量摂取者の成人であるとの結論がだされた。ただし、生涯よりも短期の慢性食事暴露評価の原則と方法については現在も議論中であることから、評価方法についての実践的な内容はEHC 240改訂版に記されていない。

## 2. 検討作業中

### 2-1. 複数の化学物質への複合暴露の評価について

食品に含まれる化学物質に関するリスク評価において、複数の化学物質への複合暴露を検討しようとする規制機関が増えているが、その暴露評価をどのように行うべきかについては様々な検討がなされてきた。その代表的なプロジェクトが欧州の「EuroMix」（2015～2019年）である。EuroMixは、調整役を務めたオランダ国立公衆衛生環境研究所（RIVM）をはじめ欧州諸国の公的機関や大学の22機関が参加して、食品中の化学物質について、「複合的な暴露の累積評価の対象となる化学物質のグループ化」、「それら化学物質に優先順位を付けるための基準の策定」、「*in vitro* バイオアッセイ及び*in silico* モデルで得られた結果をヒトに外挿する方法の検討」、「化学物質混合物の現実的評価を実行するための統一されたツールとモデルの開発」を目標にしたプロジェクトである。プロジェクトでは、成果として、関係者が誰でも使えて複合暴露について統一された評価を行えるようにするウェブベースのツールボックス（モデル、データプラットフォームなど）やハンドブックを開発した。ただし、それらは欧州諸国やその他の先進国での利用を想定したもので、必ずしも途上国には対応していないものであった。そのため、RIVMの合意のもと、WHOが先導してEU及びEU外の専門家を含めたFAO/WHO専門家会合（2019年4月16～18日）を開催し、国際的なリスク評価機関であるJECFAやJMPRが利用できる、EuroMixプロジェクトの成果をもとにした複数の化学物質への

複合暴露のリスク評価に関するガイダンスを策定した。そのガイダンスに書かれた評価アプローチの主な内容は下記の通りであり、複合暴露の可能性や対象となる化学物質グループを検討する際に考慮すべき事項がまとめられた。ただし、対象として DNA 反応性の変異原作用のない物質に限定している。

今後の予定として、このアプローチの適用を JECFA と JMPR が 2~3 年ほど試行して見直しを行った後に、最終的な合意が得られたら EHC240 の改訂版に含められる。改訂版が完成すれば、これまで規制機関ごとに検討されてきた複数の化学物質への複合暴露の評価の方針が国際的に統一されるだろう。

＜複数の化学物質への複合暴露のリスク評価に関するガイダンス＞

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

の複合暴露のリスク評価に含める必要性があるのかを判断すべきである。

- 物質が確立された評価グループに含まれていない場合の実用的なカットオフとして、化学物質への推定食事暴露量が全ての集団に対して HBGV の 10% 以下である場合には、その物質について複合暴露の評価をさらに考慮する必要はない。
- 化学物質への推定食事暴露量が少なくとも 1 つの集団において関連する HBGV の 10% を超える場合、複数の化学物質への複合暴露のリスク評価に含める必要性を検討すべきである。
- リスク評価グループの化学物質については、必要に応じて相対効力係数 (relative potency factors: RPF) の導出を含め、ハザード同定とハザードキャラクターゼーションの標準的な手順に従うべきである。
- 食事暴露評価には、確率論的アプローチが推奨される。理想的には、各国の個々の食品摂取データと濃度データを使用する。急性及び慢性暴露には異なるアプローチが必要となるだろう。
- 一般集団 (consumer 及び non-consumer) での平均慢性食事暴露量については、各国の濃度と食品摂取量の平均値/中央値、又は WHO クラスタダイエットの食品摂取量の平均を想定して計算すべきである。
- 複合暴露が懸念される可能性のある化学物質については、反対の根拠がない限り、用量の相加性を想定すべきである。複合リスクは、(調整された) ハザードインデックスや相対効力係数などの標

準的なアプローチを使用して評価すべきである。

- 総合リスクに最も寄与する化学物質、推定される総食事暴露量に最も寄与する化学物質、及び/又は、各化学物質の暴露に寄与する食品を含む、主要なリスク要因を特定すべきである。
- 残留農薬については、JMPR の専門家は根拠の重み付けによって、その物質と他の農薬との複合影響について毒性学的根拠があるのかを判断しなければならない。その際、必要に応じて、国又は地域レベルでの以前の評価を参照しながら、構造的類似性、MOA /有害性発現経路 (AOP) の毒性プロファイル、共有の有害影響に基づき判断すべきである。化学物質間の相乗的相互作用の可能性は、ケースバイケースで検討すべきである。
- その物質が一つの化学物質グループに属していると結論付けられた場合には、(共存又は内部暴露による) 同時暴露の可能性を評価する必要がある。同時暴露に関する情報源として残留農薬について役立つものとして、適正農業規範、使用プロファイル、平均食事暴露量に関する既存データ、トキシコキネティクス (内部暴露について)、バイオモニタリングデータが含まれる。
- 複合暴露のリスク評価において化学物質のグループ化を検討する場合には、総合的な食事暴露量に寄与する可能性を踏まえ、二種類/複数使用の化合物 (例: 動物用医薬品と農薬としての使用) や、汚染物質 (POP) として存在する廃止された難分解性農薬についても考慮する必要があるだろう。

\* EuroMix

<https://www.euromixproject.eu/>

\* FAO/WHO Expert Consultation on Dietary risk assessment of chemical mixtures

(Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals)

WHO, Geneva, 16-18 April 2019

Summary Report

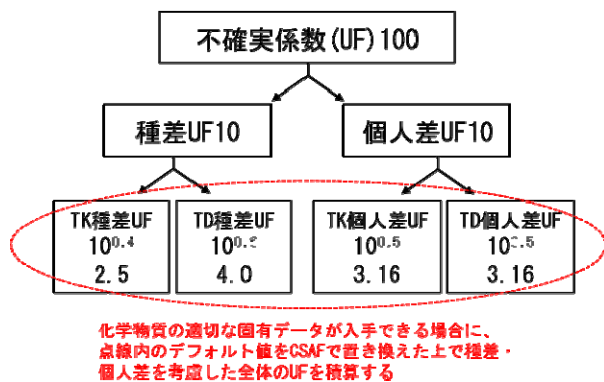
[https://www.who.int/foodsafety/areas\\_work/chemical-risks/Euromix\\_Report.pdf](https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/Euromix_Report.pdf)

## 2-2. 物質固有調整係数

### (CSAF : Chemical-Specific Adjustment Factors)

物質固有調整係数 (CSAF) は、2005 年に WHO/IPCS が初めて導入した。

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



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

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

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

本当に有意な差と言えるのか、それとも言えないのかを判断できるようになる。

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

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

### E. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

表 1. EHC 240 の章節の改訂前後の項目比較

改訂後	改訂前
<b>Section 4.5 Genotoxicity (遺伝毒性)</b>	
<p>4.5 遺伝毒性</p> <p>4.5.1 導入</p> <p>4.5.1.1 リスクアナリシスの背景と問題の明確化</p> <p>4.5.1.2 食品に含まれる物質の変異原性を評価するための決定木</p> <p>4.5.2 遺伝毒性の検査</p> <p>4.5.2.1 細菌変異原性</p> <p>4.5.2.2 In vitro 哺乳類細胞変異原性</p> <p>(a) Tk 遺伝子を用いた前進遺伝子突然変異試験</p> <p>(b) Hprt 及び Xprt 遺伝子を用いた前進遺伝子突然変異試験</p> <p>4.5.2.3 In vivo 哺乳類細胞変異原性</p> <p>(a) 体細胞試験</p> <p>(b) 生殖細胞試験</p> <p>4.5.2.4 In vitro 染色体損傷試験</p> <p>(a) 染色体損傷試験</p> <p>(b) 小核(MN)試験</p> <p>(c) 哺乳類の細胞の TK 試験</p> <p>4.5.2.5 In vivo 染色体試験</p> <p>(a) 染色体異常試験</p> <p>(b) 小核(MN)試験</p>	<p>4.5 遺伝毒性</p> <p>4.5.1 導入</p> <p>4.5.2 遺伝毒性の試験</p> <p>4.5.2.1 試験カテゴリー</p> <p>4.5.2.2 一般的に使用される試験</p> <p>4.5.3 試験戦略</p> <p>4.5.4 データの評価</p> <p>4.5.4.1 in vivo 及び in vitro 細胞遺伝学的試験</p> <p>4.5.4.2 生殖細胞系列及び体細胞 in vivo 細胞遺伝学的試験</p> <p>4.5.4.3 生殖系列の細胞の In vivo 突然変異試験</p> <p>4.5.5 発がん性に関連する遺伝毒性</p> <p>4.5.5.1 発がん性の予測のための遺伝毒性試験の妥当性確認</p> <p>4.5.5.2 作用機序の根拠</p> <p>4.5.6 結論</p>

<p>4.5.2.6 In vitro DNA 損傷/修復アッセイ</p> <p>4.5.2.7 In vivo DNA 損傷/修復アッセイ</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(a) コメットアッセイ(単細胞ゲル電気泳動法)</li><li>(b) DNA 付加体アッセイ</li><li>(c) 哺乳類の肝臓の不定期 DNA 合成(UDS)アッセイ</li></ul> <p>4.5.3 関連する研究の特定</p> <p>4.5.4 テスト結果の解釈</p> <ul style="list-style-type: none"><li>4.5.4.1 結果の提示と分類<ul style="list-style-type: none"><li>(a) アッセイの結果が遺伝毒性について、陽性、陰性あるいは曖昧かどうかの評価</li><li>(b) データ品質の評価</li></ul></li><li>4.5.4.2 結果の重み付けと統合</li><li>4.5.4.3 遺伝毒性データベースの妥当性</li><li>4.5.4.4 変異原性作用機序と有害転帰</li><li>4.5.4.5 発がん性と変異原性の統合</li></ul> <p>4.5.5 データの少ない物質を評価するためのアプローチ</p> <ul style="list-style-type: none"><li>4.5.5.1 In silico アプローチ<ul style="list-style-type: none"><li>(a) 変異原性のための入手可能なツール(QSARs, SARs/ 警告部分構造)</li><li>(b) アプローチの信頼性</li><li>(c) 変異原性の評価</li></ul></li><li>4.5.5.2 毒性学的懸念の閾値(TTC)</li><li>4.5.5.3 グループ分けとリードアクロス法</li></ul> <p>4.5.6 特定化合物のための考察</p>	
--	--

<ul style="list-style-type: none"> <li>4.5.6.1 混合物</li> <li>4.5.6.2 香料</li> <li>4.5.6.3 作物/食料生産動物での代謝物、分解生成物及び不純物</li> <li>4.5.6.4 酵素製剤中の二次代謝物</li> <li>4.5.7 最近の動向と今後の方向性 <ul style="list-style-type: none"> <li>4.5.7.1 新しい in vivo 遺伝毒性アプローチ</li> <li>4.5.7.2 新しい in vitro 遺伝毒性アプローチ</li> <li>4.5.7.3 変異原性の有害転帰経路</li> <li>4.5.7.4 安全性評価のための定量的アプローチ</li> </ul> </li> <li>4.5.8 参照</li> </ul>	
<b>Chapter 6: Dietary Exposure Assessment of Chemicals in Food (食品中の化学物質の食事暴露評価)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>5. 用量-反応評価及び健康影響に基づくガイダンス値の導出</li> <li>5.1 導入</li> <li>5.2 用量-反応評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.1 用量-反応評価の基本概念 <ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.1.1 用量</li> <li>5.2.1.2 反応</li> <li>5.2.1.3 リスク評価の助言を作成するための用量-反応評価の利用</li> </ul> </li> <li>5.2.2 BMD アプローチのための DRM <ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.2.1 BMD モデリングのためのソフトウェア</li> <li>5.2.2.2 DRM の重要段階 <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) モデリングのためのデータの適合性</li> <li>(b) BMR の選択</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5. 用量-反応評価と健康影響に基づくガイダンス値の導出</li> <li>5.1 用量-反応評価 <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1.1 用量-反応評価の基本概念 <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1.1.1 用量</li> <li>5.1.1.2 反応</li> </ul> </li> <li>5.1.2 用量-反応モデリング(DRM) <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1.2.1 概観</li> <li>5.1.2.2 数学モデル</li> <li>5.1.2.3 連続データのための用量-反応モデル</li> <li>5.1.2.4 非連続データのための用量-反応モデル</li> <li>5.1.2.5 モデルフィッティングとパラメータの推定</li> </ul> </li> <li>5.1.3 共変量によるモデリング</li> <li>5.1.4 生物学に基づいた用量-反応モデル</li> </ul> </li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>(c) モデルの選択</li> <li>(d) モデルの仮定、モデルフィッティング、パラメータの推定</li> <li>(e) モデルの不確実性とモデルの平均化</li> <li>(f) モデルのパラメータの制約</li> <li>(g) DRM の評価</li> <li>(h) BMD モデリングの結果報告</li> </ul> <p>5.2.3 疫学研究からの観察データのモデリング</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.3.1 研究デザイン <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) 交換可能性</li> <li>(b) 陽性</li> <li>(c) 一貫性</li> </ul> </li> <li>5.2.3.2 分析</li> </ul> <p>5.3 POD の決定：NOAEL/LOAEL あるいは BMDL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.3.1 データ選択</li> <li>5.3.2 POD 導出のための NOAEL アプローチ</li> <li>5.3.3 POD 導出のための BMD アプローチ</li> </ul> <p>5.4 HBGV<sub>s</sub> 設定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.4.1 導入</li> <li>5.4.2 不確実性の要因</li> <li>5.4.3 ADIs <ul style="list-style-type: none"> <li>5.4.3.1 一般的な考察</li> <li>5.4.3.2 代謝物の考察</li> <li>5.4.3.3 毒性学的及び薬理学的 ADIs</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5.1.5 不確実性</li> <li>5.1.6 外挿の問題</li> </ul> <p>5.2 健康影響に基づくガイダンス値の設定</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.1 導入</li> <li>5.2.2 データ</li> <li>5.2.3 安全性/不確実性の要因</li> <li>5.2.4 健康影響に基づくガイダンス値を導出するための NOAEL アプローチ</li> <li>5.2.5 健康影響に基づくガイダンス値を導出するためのベンチマーク用量アプローチ</li> <li>5.2.6 許容一日摂取量 <ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.6.1 食品添加物</li> <li>5.2.6.2 農薬</li> <li>5.2.6.3 動物用医薬品</li> </ul> </li> <li>5.2.7 耐容摂取量</li> <li>5.2.8 グループ ADIs/TIs</li> <li>5.2.9 急性参照用量(ARfDs)の設定 <ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.9.1 一般的な考察</li> <li>5.2.9.2 ARfDs の実用的なカットオフ値</li> <li>5.2.9.3 生物学的及び毒性学的考察</li> <li>5.2.9.4 ARfDs 設定の段階過程</li> <li>5.2.9.5 ARfD 導出に関連する毒性学的エンドポイント</li> <li>5.2.9.6 ARfDs の不確実性因子</li> <li>5.2.9.7 集団サブグループのための様々な ARfDs</li> </ul> </li> </ul>
---	---

<p>5.4.3.4 微生物学的 ADIs</p> <p>5.4.3.5 数値的 ADI が不要</p> <p>5.4.3.6 暫定 ADIs と暫定 MRLs</p> <p>5.4.3.7 ADI の基礎となる短期試験</p> <p>5.4.3.8 特別な検討事項：アレルギー誘発性</p> <p>5.4.4 耐容摂取量</p> <p>5.4.5 グループ ADIs/ 耐容摂取量</p> <p>5.4.6 ARfDs</p> <p>5.4.6.1 一般的な考察</p> <p>5.4.6.2 ARfDs の実用的なカットオフ値</p> <p>5.4.6.3 生物学的及び毒性学的考察</p> <p>5.4.6.4 ARfDs 設定のための段階的プロセス</p> <p>5.4.6.5 ARfDs の不確実性の要因</p> <p>5.4.6.6 ARfD 算出</p> <p>5.4.6.7 集団サブグループのための様々な ARfDs</p> <p>5.4.6.8 ARfDs に関連する食事暴露の考察</p> <p>5.5 MOE アプローチ</p> <p>5.5.1 DNA 反応性の遺伝毒性発がん物質のための MOE</p> <p>5.5.2 データが不十分な物質のための MOE</p> <p>5.5.3 乳児用調製乳に使用される添加物のための MOE</p> <p>5.6 結論</p> <p>5.7 参照</p> <p>別表 5.1: リスク評価のための用量-反応モデリング</p>	<p>5.2.9.8 ARfDs 設定におけるヒトのデータの使用</p> <p>5.2.9.9 ARfDs に関連する摂取の考察</p> <p>5.2.9.10 ARfDs の導出に関する特定ガイダンス</p> <p>5.3 参照</p>
--	---

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

### 6. 食品中の化学物質のための食事暴露評価

#### 6.1 導入

- 6.1.1 リスク評価における食事暴露評価の役割
- 6.1.2 食事暴露評価に着手する際の一般的な考察
- 6.1.3 文書化と定義
- 6.1.4 食事暴露評価のための適切な方法の選択の枠組み
- 6.1.5 章の要約

#### 6.2 食事暴露評価の種類

- 6.2.1 急性 (24 時間以内) 食事暴露
- 6.2.2 慢性 (生涯の) 食事暴露評価
- 6.2.3 慢性 (寿命より短い) 食事暴露評価
- 6.2.4 総暴露評価
- 6.2.5 累積暴露評価

#### 6.3 食品中の化学物質の濃度に関するデータ

- 6.3.1 推定食事暴露に使用される濃度データの選択
  - 6.3.1.1 急性食事暴露を推定するための濃度データ
  - 6.3.1.2 慢性食事暴露を推定するための濃度データ
- 6.3.2 推定食事暴露に使用される濃度データの情報源
  - 6.3.2.1 最大基準値(MLs)と最大残留基準値(MRLs)
  - 6.3.2.2 測定値あるいは報告値
    - (a) 作物残留試験 (残留農薬のみ)
    - (b) 残留試験 (残留動物用医薬品のみ)
    - (c) モニタリング及び監視データ

### 6. 食品中の化学物質の食事暴露評価

#### 6.1 導入

- 6.1.1 一般的な考察
- 6.1.2 食事暴露評価方法
- 6.1.3 食事暴露評価の結果の提示

#### 6.2 データ源

- 6.2.1 水を含む食品中の化学物質の濃度に関するデータ
  - 6.2.1.1 食事暴露評価における最大基準値(MLs)又は最大残留基準値(MRLs)の使用 (規制前)
  - 6.2.1.2 食事暴露評価のための他の濃度データ源の使用 (規制前及び規制後)
  - 6.2.1.3 食品の化学物質濃度データを得るためのアプローチ
  - 6.2.1.4 サンプリング
  - 6.2.1.5 分析
  - 6.2.1.6 食事暴露の推定に使用する濃度データの導出
  - 6.2.1.7 食品の化学物質濃度データの不確実性
  - 6.2.1.8 入手可能な食品組成データベース
- 6.2.2 食品摂取量データ
  - 6.2.2.1 食品摂取量データ要件
  - 6.2.2.2 食品摂取データ収集のアプローチ
  - 6.2.2.3 データの報告と使用
  - 6.2.2.4 通常の食品摂取パターン
  - 6.2.2.5 食品摂取量データベース

<p>(d) トータルダイエツトスタヂからノ濃度データ</p> <p>6.3.2.3 食品中ノ化学物質ノ濃度ノためノ公開データベース</p> <p>(a) コーデックスオンラインデータベース</p> <p>(b) 国や地域ノデータベース</p> <p>(c) 栄養データベース</p> <p>(d) GEMS/食品汚染物質データベース</p> <p>6.4 食品摂取量ノデータ</p> <p>6.4.1 食品摂取量データ要件</p> <p>6.4.2 食品摂取量データノ収集</p> <p>6.4.2.1 集団に基づく方法</p> <p>6.4.2.2 家庭に基づく方法</p> <p>6.4.2.3 個人に基づく方法</p> <p>(a) 24 時間食事思い出シ法</p> <p>(b) 食事記録</p> <p>(c) 食品摂取頻度調査</p> <p>(d) 食習慣調査</p> <p>(e) 食事歴調査</p> <p>(f) 組み合わせデータ収集法</p> <p>(g) 要約データノ使用</p> <p>6.4.2.4 典型的な一回分ノ食事</p> <p>(a) 単位重量</p> <p>(b) 標準的な一回分ノ量</p> <p>(c) 大きめノ一回分ノ量</p> <p>6.4.3 体重データを使用して食品摂取量を補正する</p>	<p>6.3 食事暴露量ノ推定</p> <p>6.3.1 導入</p> <p>6.3.2 暴露評価を行う際ノ考察</p> <p>6.3.3 暴露評価へノ段階的アプローチ</p> <p>6.3.4 食事暴露ノ決定論的/点推定</p> <p>6.3.4.1 スクリーニング法</p> <p>6.3.4.2 より詳細な決定論的/点推定</p> <p>6.3.4.3 モデルダイエツトを用いた点推定ノ例</p> <p>6.3.4.4 具体的な質問に答えるためにデザインされた専門研究</p> <p>6.3.5 詳細食事暴露評価 (確率論的分布分析)</p> <p>6.3.5.1 暴露ノ確率論的推定ノ概要</p> <p>6.3.5.2 確率論的モデル</p> <p>6.3.5.3 国際レベルでノ確率論的アプローチノ妥当性</p> <p>6.3.6 急性及び慢性食事暴露評価ノモデリングアプローチノためノ特定ノ考察</p> <p>6.3.6.1 慢性食事暴露評価</p> <p>6.3.6.2 急性食事暴露評価</p> <p>6.3.7 総暴露量/累積暴露量</p> <p>6.3.8 暴露ノバイオマーカー</p> <p>6.4 参照</p> <p>別表 6.1: JMPR が現在用いている急性食事暴露推定</p>
--	--

6.4.4 食品摂取量データベース

6.4.4.1 集団に基づく方法を用いて収集したデータ

(a) FAO supply utilization account data

(b) GEMS/Food cluster diets

6.4.4.2 個人に基づく方法を用いて収集したデータ

(a) 国の食事調査

(b) FAO/WHO Chronic Individual Food Consumption database  
– summary statistics (CIFOCOss)

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

(d) WHO GEMS/Food portion size database

6.5 データ収集、標準化、取り扱い、報告技術

6.5.1 食品分類システム

6.5.2 マッピングと食品レシピ

6.5.2.1 マッピング

6.5.2.2 食品レシピ

6.5.3 調整係数

6.5.3.1 一般係数(濃縮/希釈係数)

6.5.3.2 加工係数

6.5.3.3 食品換算係数

6.5.4 LOD 又は LOQ 未満の結果の処理

6.5.5 市場シェアの調整

6.5.6 通常の食品摂取パターン

6.5.6.1 通常の摂取量を推定するための統計モデル

<p>6.5.7 慢性食事暴露評価の特定データ処理の問題</p> <p>6.6 食品化学濃度と食品摂取量のデータ組み合わせによる食事暴露の推定</p> <p>6.6.1 導入</p> <p>6.6.1.1 食事暴露評価方法の文書化</p> <p>6.6.1.2 食事暴露評価におけるデータの限界と不確実性の文書化</p> <p>(a) 食品中の化学物質濃度に関するデータの不確実性</p> <p>(b) 食品摂取量に関するデータの不確実性</p> <p>(c) 食事暴露評価の不確実性</p> <p>(d) 不確実性を文書化するための専門家の知識の引き出し技術の利用</p> <p>(e) 不確実性の文書化に関するガイダンス文書</p> <p>6.6.2 決定論的推定</p> <p>6.6.2.1 シングルポイントの決定論的推定</p> <p>6.6.2.2 洗練された決定論的推定</p> <p>6.6.2.3 決定論的食事暴露推定の利用</p> <p>6.6.2.4 決定論的推定の利点と限界</p> <p>6.6.3 確率論的 Probabilistic/stochastic 推定</p> <p>6.6.3.1 確率論的食事暴露推定に使用される分布の開発</p> <p>6.6.3.2 確率論的推定の利点と限界</p> <p>6.6.3.3 ウェブベースのツール</p> <p>6.6.4 急性食事暴露量の推定</p> <p>6.6.4.1 決定論的アプローチ</p>	
---	--

- (a) 残留農薬
- (b) 動物用医薬品
- (c) 他の食品化学物質(汚染物質、GMOs)

#### 6.6.4.2 確率論的アプローチ

### 6.6.5 慢性(一生涯)食事暴露量の推定

#### 6.6.5.1 スクリーニング法

- (a) 収支法(食品添加物、加工助剤)
- (b) 逆収支法(食品添加物、加工助剤、汚染物質)
- (c) ポンドデータ推定(香料を含む食品添加物)
- (d) GEMS/食品クラスターダイエット推定(汚染物質、残留農薬、残留動物用医薬品)
- (e) International Estimate of Daily Intake (IEDI)(残留農薬)

#### 6.6.5.2 決定論的食事暴露量の推定

- (a) モデルダイエット
- (b) 特別に配慮した食事暴露評価
- (c) ウェブベースのツール(洗練された決定論的アプローチ)

### 6.6.6 慢性的な(寿命より短い)食事暴露量の推定

### 6.6.7 総食事暴露量の推定

### 6.6.8 累積的な食事暴露量の推定

#### 6.6.8.1 相対効力係数(RPFs)

#### 6.6.8.2 累積リスク評価のガイダンス

#### 6.6.8.3 化学物質間の相乗効果

#### 6.6.8.4 半減期が長い化学物質の暴露推定

<p>6.7 暴露のバイオマーカー</p> <p>6.8 参照</p> <p>別表 6.1:食品中の化学物質の濃度を調査するためのサンプリング、分析方法、品質保証</p> <p>別表 6.2:様々な食品化学物質の推定食事暴露量に利用可能な選択肢の要約</p>	
---	--