

I. 総括研究報告

食品に残留する農薬管理における方法論の
国際整合に関する研究

渡邊敬浩

令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 食品の安全確保推進研究事業

食品に残留する農薬管理における方法論の国際整合に関する研究 総括研究報告書

研究代表者 渡邊敬浩 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
研究分担者 山田友紀子 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部
研究分担者 登田美桜 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

研究概要

研究課題 1. 農薬の残留基準値設定に資する方法論の国際整合と実際の評価に関する研究

食品における農薬残留物のリスク管理措置として、適正農業規範(GAP)に規定された農薬使用基準の遵守の推進、及び使用基準遵守の指標である最大残留基準値(Maximum Residue Limit;MRL)の設定がある。わが国における MRL 設定についても、国際的に合意されている原則や方法論への整合が一層強く求められている。本研究では、わが国における MRL 設定の国際整合に資すると期待される以下の検討を実施した。

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会合(JMPR)評価書の翻訳と解説：本研究では、MRL 設定方法の基本と考え方をまとめた文書(MRL 設定ガイド)を開発してきた。本年度研究においては、本ガイドに沿った実践を行う評価者の能力向上に資する文書の開発を目的とし、選定した剤(Oxamyl)に関する JMPR 評価書の翻訳と解説を行った。検討を通じて、作物残留試験において LOD の値しか取得されなかった場合の各種推定値の算出方法に対する JMPR の考え方等を具体的に示すことができた。

新たなガイドラインの参考となる文書の翻訳：本研究班の分担研究課題「農薬残留基準値の国際標準に整合した設定方法の国内導入に関する研究」(山田友紀子博士担当)により、MRL 設定に必要な評価における検討事項とデータへの要件を明確に示した、新たなガイドラインの厚生労働省による策定が支援されている。本研究では、策定されたガイドラインが活用される際の参考とされることも期待し、関連する OECD ガイドライン(テストガイドライン及びガイダンス文書)の特定と翻訳を目的に検討した。その結果、分析法と加工試験に関するガイドラインを特定し翻訳し

た。

研究課題 2. 農薬残留基準値の国際標準に整合した設定方法の国内導入に関する研究

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

研究課題 3. 農薬の残留基準値設定に関する新たな国際的課題に関する検討

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

研究課題 1. 農薬の残留基準値設定に資する方法論の国際整合と実際の評価に関する研究

A. 研究目的

A-1. JMPR 評価書の翻訳と解説

農薬は、現在の食料生産に欠くことのできない資材であり、病虫害並びに雑草の防除、生長調整等を目的に、主として作物に投与される。この投与の結果として、農薬(有効成分)やその代謝・分解物が、取引される農産品に残留する場合がある。農薬の投与は、目的を達成するために必要な最小の量と頻度を考慮し決めることが原則である。収穫される農産品等における農薬の有効成分やその代謝・分解物の残留は、前述の農薬投与の原則を踏まえ、生産に必要な取組を規定した適正農業規範(GAP)に沿った農薬使用の結果である。もちろん、健康影響が懸念されるような残留につながるようなことがあってはならず、そのためには、GAPにおいて適正に設定された使用基準を遵守した農薬の使用によって、農業が確実に実行されなければならない。農薬の最大残留基準値(以下、Maximum Residue Limit;MRL)は、GAPに沿って農薬が使用されたことを確認するための指標である。健康に影響を与えない残留にしかつながらない農薬の使

用は、GAPの前提である。そのため、MRLを指標として、GAPに沿って生産された農産品であることを確認することが、農産品を原材料とする食品の消費に伴う健康リスクの適正管理につながる。

食品流通のグローバル化が進む現在、MRLの設定は一国だけの課題ではない。食品の輸出入国の双方に不利益が生じず、両者が納得する公正な貿易が行われるためにも、国際的な調和の下で各国が取り組むべき課題である。そのため、食品の安全性の確保に加えて、輸出入時の係争回避に大きく効果する公正さや透明性の確保の点からも、国際的に合意されている原則や方法論への整合が一層強く求められている。

本研究では、これまでにFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)のFAOパネルが開発し、先進諸国も含め活用されている文書[FAO Plant production and protection paper 225; Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed(以下、FAOマニュアル)]の詳細を解析し、MRL設定方法の基本と考え方をまとめた文書

(MRL 設定ガイド)を開発してきた。本年度研究では、MRL 設定ガイドに沿った実践を行う評価者の能力向上に資する文書の開発を目的とし、MRL 設定に関する示唆に富む JMPR の評価書を特定した上で翻訳、解析並びに解説を検討した。

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

国際整合した MRL を設定するためには、本研究班の支援のもとで厚生労働省が策定し令和元年 7 月に開催された薬事・食品衛生審議会(食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会)において公開した「食品中の農薬の残留基準値設定の基本原則について(案)」(以下、新基本原則とする。)や、本研究班において開発した MRL 設定ガイドに示した基本的な考え方や原理・原則の十分な理解が不可欠である。しかしそれだけでは、実際に MRL を設定することは困難であり、実際の MRL 設定に必要なデータの要件を明確に示し、それに従って取得・提出されたデータを、最大限に活用した科学的な評価が不可欠である。

MRL 設定に必要なデータは、対象の農薬と食品との組み合わせに応じて異なる可能性がある。この可

能性を踏まえて OECD は、動植物による代謝、試料の凍結保存、作物残留試験、そして分析法といった農薬残留物の濃度に影響する各種要因を取り上げ、重要な要件等を規定したガイドライン・ガイダンス文書(OECD ガイドライン等)を策定している。厚生労働省が示した新基本原則も、すでにこれらの OECD ガイドライン等に記載されている原理・原則に基づいている。また、山田友紀子博士により実施されている本研究班の分担課題「農薬残留基準値の国際標準に整合した設定方法の国内導入に関する研究」は、MRL 設定に必要な評価における検討事項とデータへの要件を明確に示した「新たなガイドライン」の厚生労働省による策定を支援している。本研究では、策定される新たなガイドライン活用時の参考になることも期待し、関連する OECD ガイドライン等の特定と翻訳を目的として検討した。

B. 研究方法

B-1. JMPR 評価書の翻訳と解説

本研究では、JMPR における FAO パネルの専門家と同様に、作物残留試験データを含む各種データを解析・評価し、MRL 案を導出する役割を担うわが国の政府担当者(評価者)

が、その際に必要となる知見や知識の収集、及び考察や判断に係る能力の養成において使用することができる文書の開発を目的とした。この目的を達成するために、JMPRにより発行された報告書(Report)並びに評価書(Evaluation)やCCPR(Codex残留農薬部会)における議論、及び国内における現在あるいは今後のMRL設定を要素とする優先度を総合的に勘案し、検討対象とする農薬を決定した。検討対象として選定したOxamyl(オキサミル)の評価書を正確に翻訳するとともに、適宜FAOマニュアル(あるいはCodex手続きマニュアルに記載されているリスクアナリシス原則)に記述されている原理・原則に関する留意点等を踏まえた解説を訳注として加えた。

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

厚生労働省により策定される新たなガイドライン活用時の参考とされることが期待されるOECDガイドライン等をまず選定した。次いで、選定したガイドラインを特に科学的観点から誤りのないように忠実に翻訳した。

C.D. 結果及び考察

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

C.D-1-1. 検討対象としたオキサミル評価書の選定

MRL設定ガイドに沿った評価を実践する行政担当者の能力向上には、適正に行われた評価の過程を具体的にかつ正確にトレースすることが有用と考えた。そこで、全世界から選ばれた経験豊かな有識者により作成されるJMPR評価書の翻訳と解析並びに解説を通じて、評価者の能力向上に資する文書の開発を検討した。本年度研究においては、国内における現在あるいは今後のMRL設定について考察し、優先度が高いと判断したことを主たる理由として、JMPRによるOxamyl(オキサミル)評価書を検討対象とした。

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

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

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

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

よる表現に対する理解が深まることも期待される。この意図に沿って、図表等は空白とした。また、翻訳に当たり発見された誤記や間違いを赤字により示した(JMPRの評価書は入念に作り込まれているが、完全ではない場合もある)。さらに、記載事項の中から一部を選択し、理解の助けとなる情報や疑問点、解説を含む訳注として、同じく赤字で示した。訳注を以下に抜粋する。

— 訳注 —

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

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

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

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

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

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

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

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

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

「ペッパーサブグループ(012B)に

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

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

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

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

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

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

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

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

本研究班の分担研究課題「農薬残留基準値の国際標準に整合した設定方法の国内導入に関する研究」により、MRL設定に必要な評価における検討事項とデータへの要件を明確に示した新たなガイドラインの厚生労働省による策定が支援されている。この新たなガイドラインの策定には、これまでに開発されたMRL設定ガイド並びにその基礎となるFAOマニュアルも考慮されて

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

- Series on Pesticides No. 39/Series on Testing and Assessment No. 72 「Guidance Document on Pesticide Residue Analytical Methods」
- Series on Testing and Assessment No. 96 「Guidance Document on Magnitude of Pesticide Residues in Processed Commodities」
- TG 508 「Magnitude of Pesticide Residues in Processed Commodities」

研究課題 2. 農薬残留基準値の国際標準に整合した設定方法の国内導入に関する研究

A. 研究目的

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

国際的な原則に整合する MRL を設定するためには、(1)OECD の技術ガイドライン(TG)やガイダンス文書(GD)に則って作成された科学データ、及び(2)FAO Plant protection paper 225 “Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed” (FAO マニュアル)に基づく評価の両方が必須であるが、わが国の実態も科学的なレベルを損なわない程度に反映する必要がある。評価の方法論に

ついて、厚生労働省の担当部門に一つの文書として示すことが必要である。

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

さらに、厚生労働省による MRL 設定に関する個別の質問に対応した。

B. 研究方法

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

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

①評価に必要なすべての事項を含む

目次を作成

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

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

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

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

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

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

⑤その結果、ガイドラインの本文を評価のための具体的な内容も含めた

ものとし、別添資料にデータの要件や追加情報を含めることとした。

⑥追加した情報について、例を以下に示す。

(ア)食品安全委員会への代謝物に関する諮問

(イ)分析結果の取り扱い(わが国は、他先進国とは異なるため)

(ウ)残留物の濃度が定量下限値の場合の検討方法等

C.D. 結果及び考察

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

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

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

これらの変更については、厚生労働省担当室との協議を経ている。

植物代謝に関するOECD TGの翻訳以外はほぼ終了しているが、大部

になるためこの報告書には添付しない。

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

研究課題 3. 農薬の残留基準値設定に関する新たな国際的課題に関する研究

A. 研究目的

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

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

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

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

議題に着目して調査を行った。

B. 研究方法

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

参考資料は次のウェブサイトから入手した。

< JMPR >

- JMPR Reports and evaluations

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

< JECFA >

- JECFA Reports : WHO Technical report series (TRS)

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

<EHC 240>

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

Environmental health criteria 240

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

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

C.D. 結果及び考察

1. 改訂作業が完了した章節

1-1. Section 4.5 Genotoxicity(遺伝毒性)

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

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

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

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

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

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

BMDアプローチの導入

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

った。

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

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

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

暴露マージン(MOE)アプローチの導入

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

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

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

許容一日摂取量(ADI)の設定

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

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

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

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

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

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

EHC 240 が 2009 年に発表されて以降、食事暴露評価に必要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。そのため改訂版では、食事暴露評価で使用される用語の定義や、利用可能なデータベース及びモデルとそれらを選択するときの考え方、取得したデータと評価結果の報告の仕方などの説明が追加されて、以前よりも食事暴露評価の原則と方法をより詳細に、かつ簡潔に理解できる構成になっており、今後の調和のとれた評価の実施につな

がるものになっている。

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

用語の定義

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

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

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

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

新たな食品摂取量データベース

国際的な食品摂取量データベースが新たに構築されたことを受けて、

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

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

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

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

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

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

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

暴露評価アプローチ

① 急性暴露評価

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

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

② 慢性暴露評価

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

一方、JECFAによる残留動物用医薬品の暴露評価に関連して、以前のEHC 240では、モデルダイエット(動物由来の各食品の一日摂取量として規定値を使用:畜肉 300g、肝臓 100g、腎臓 50g、脂肪 50g(ここまでの家畜部位を合わせて 500g)、魚肉 300g、乳 1500g、卵 100g、蜂蜜 20g)を提示して、その食品摂取量と残留濃度の中央値からEDI(Estimated Daily Intake)を求めるアプローチが採用さ

れていた。しかし、EDIは非常に保守的であるとの懸念から、2011年に、より現実的な食品摂取量を反映させたGECDE(Global Estimated Chronic Dietary Exposure)モデルを用いたアプローチがJECFAにより提案された。これは、ある一つの食品カテゴリーを多量に(97.5thパーセンタイル)摂取することを想定したhigh-consumerモデルである。

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

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

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

③ 生涯よりも短期の暴露による影響

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

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

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

2. 検討作業中

2-1. 複数の化学物質への複合暴露の評価について

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

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

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

物質への複合暴露の評価の方針が国際的に統一されるだろう。

＜複数の化学物質への複合暴露のリスク評価に関するガイダンス＞

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

その物質について複合暴露の評価をさらに考慮する必要はない。

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

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

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

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

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

を使用して評価すべきである。

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

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

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

- ・複合暴露のリスク評価において化

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

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

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

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

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

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

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

E.健康危険情報(研究班の活動全体を通じて)

なし

F.研究発表(研究班の活動全体を通じて)

1.論文発表

なし

以上、2015 年から 2019 年に発行された JMPR 報告書に **General considerations** として報告された WHO パネルによる評価に関連した検討課題の中から、EHC 240 の改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、わが国での食品中化学物質のリスク評価の原則と方法にも影響を及ぼすものである。

2.学会発表

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

G.知的財産権の出願・登録状況(研究班の活動全体を通じて)

なし