

平成 30 年度-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  
総合研究報告書

研究代表・分担者

	渡邊敬浩	国立医薬品食品衛生研究所安全情報部	室長
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	客員研究員
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	室長

**研究概要**

農薬は、現在の農業に欠かすことのできない資材である。農業において農薬を使用した結果として、作物から製造される食品に農薬の残留物が含まれることがある。食品に含まれる農薬残留物のリスクを管理するために、各国政府の規制当局は、適正農業規範(Good Agricultural Practice; GAP)の遵守を推進し、GAP 遵守の指標である最大残留基準値(Maximum Residue Limit;MRL)を設定する。これらのリスク管理措置は一国だけではなく各国の課題である。従って、食品の安全性の向上と輸出入に関する係争の回避のために国際的に合意されている原則や方法論に整合していることが、わが国における MRL 設定にも求められる。本研究では、①FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)の FAO パネルが作成し活用している文書(FAO マニュアル)に基づく、MRL 設定方法の基本と考え方をまとめた文書(以下、MRL 設定ガイド)の開発、②わが国の食品摂取状況を踏まえた新たなポジティブリスト案の提示、③Codex 委員会が策定した食品分類を基礎としつつわが国の食品摂取量を考慮した食品群の策定、④国際的に相違のある分析部位の明確化等の研究を、厚生労働省医薬・生活衛生局食品基準審査課と連携し進めてきた。

国際的に合意されている原則や方法論に整合する MRL を設定するためには、開発した MRL 設定ガイドにまとめた基本的な考え方と原則を十分理解することが重要である。さらに、国際整合した MRL 設定を維持・継続するためには、JMPR による新規の科学的課題への取組や新たな評価方法の導入に併せた MRL 設定ガイドの更新が必要である。また一方で、MRL 設定ガイドを補う文書を策定しなければ、国内の担当者が実地にデータを評価し、国際的に整合した MRL を設定することは難しい。そのために、データの要件を明確に示し、MRL 設定のための評価について具体

的に記述したより実践的なガイドライン(新たな MRL 設定ガイドライン)の策定も必要である。

本研究では、わが国における MRL 設定の国際整合を加速すること及び不整合な状態への回帰を防止することを目的とし、JMPR による最新の評価方法やその結果及び最新の課題から、背景となる科学的考察を明らかにし、その結果をもとに MRL 設定ガイド更新の必要性を検討した。また、国内の評価担当者が MRL 設定への理解を深めるために活用する教材の開発や、新たな MRL 設定ガイドラインをよりよく理解するための活用が期待される関連国際文書の翻訳と解析も進めた。課題ごとの研究概要を以下に示す。

### **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、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 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。

**JMPR 評価書の翻訳と解説:** 本研究では、開発した MRL 設定ガイドの更新を検討するとともに、MRL 設定ガイドに沿って評価を行う担当者の能力向上に資する文書を開発するために JMPR 評価書の翻訳と解説を行った。令和元年末頃に発生した COVID-19 拡大防止のために JMPR 会合が開催されないといった予期せぬ事案もあったが、研究期間の3年間を通じて、MRL 設定ガイドの更新に資する新たな評価方法や考え方は国際的に示されなかった。JMPR によって今後提示される新たな評価方法につながる可能性、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、シクラニプロール、2,4-D、オキサミルの3つの農薬の JMPR 評価書を研究対象として選定し、翻訳とともに解説を試みた。その結果、JMPR により示されている様々な評価方法の実践となる評価結果を特定し解説を加えることができた。

**新たな MRL 設定ガイドラインの参考となる文書の翻訳:** 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 MRL 設定ガイドラインの厚生労働省による策定が支援された。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、凍結保存安定性、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。凍結保存安定性を取り扱ったガイドラインについては、翻訳に加えてそこに含まれる原理・原則、及び主要な点を特定した。

## 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

科学に基づいて、国際的に整合する MRL を設定するには、科学データを要件に応じて提出させ、それを厚生労働省が国際的標準に基づいて評価できるようになることが必須である。わが国では、2021 年度から農薬の再評価を開始することになっており、それに備えて上記を明文化することが重要である。

本研究は、厚生労働省における MRL 設定の改善点を指摘し、解決策を提言することにより、厚生労働省による MRL 設定の基本原則の改定に貢献するとともに、厚生労働省による作物残留試験の要件を示すガイドラインの策定を支援するためのキーとなる論点を示した。さらに、2019 年に厚生労働省が改定した MRL 設定の基本的原則及び JMPR の方法論を主な参考とし、OECD のガイドラインやガイダンス文書の内容やわが国の状況も反映して、厚生労働省による MRL 設定のための具体的なガイドライン(新たな MRL 設定ガイドライン)案を策定した。さらに、評価の国際整合化や評価能力の向上のため、研修を実施したり、個別の残留評価に関する相談に対応したりした。

## 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研究

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。本研究課題では、2015 年から 2019 年に発行された JMPR 報告書を研究対象として、1、2 年度は FAO パネルが担当する農薬評価の手順書である 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、それらが特定された背景と議論の動向を調査した。最終年度には、研究対象を 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。

## 本研究の背景と目的

農薬は、現在の食料の生産と確保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を目的として、主に作物を栽培する際に使用される。作物栽培における農薬の使用方法は、上記の目的を達成するために必要な最小の量と頻度を踏まえて決められる。適正農業規範(Good Agricultural Practice; GAP)に基づく使用基準を遵守することが、農業の営みにおける農薬使用の原則である。

農薬使用の結果として、有効成分や代謝・分解物が、流通する生産物(農産品)に残留する可能性がある。ヒトの食用とされる農産品だけではなく、飼料用農産品や、家畜への給餌を通じて動物性食品にも農薬残留物が含まれる場合もある。植物性、動物性の如何を問わず、全ての食品について、消費による健康影響への懸念につながらないように、農薬残留物の濃度を管理することが求められる。残留物の濃度が、健康影響への懸念につながるような農薬の使用方法は、そもそもとして認められない。

最大残留基準値(Maximum residue limits: MRLs)の設定は、規制当局による農薬のリスク管理手段の1つである。一義的に、MRLsは、使用基準を遵守して農薬が使用されたことを確認するための指標であり、生産された農産品における農薬残留物を許容する濃度の上限値とも言える。MRLs 導出の過程において、健康影響への懸念につながらない濃度であることが確認されるため、消費者の健康保護を確実にする値でもある。国によらず農産品の生産に農薬の使用が不可欠であり、生産された農産品が国を超えて流通することが日常である現在、農薬のリスク管理措置、及びその策定と実効の背景となる原理・原則や方法論もまた、国によらず共有され、整合していなければならない。仮に整合していなければ、農薬の適正使用を促す水準が国ごとに異なることになる。また、作物の栽培地域に応じた農薬の適正使用とその結果としての残留物濃度を考慮した、妥当な MRLs 設定であることを、合理的に説明、理解するための科学的根拠が準備されない。このような状況は食品貿易における係争へとつながる。

わが国における、食品を対象とした農薬残留物の MRLs 設定については、現在のところ課題も多く、今後、国際整合を含むその適正性のいっそうの向上が期待されている。

本研究は、食品における農薬残留物の MRLs 設定に関し、国際的に認められている原理・原則並びに方法論を明確にまとめ、MRLs 設定に関する一般の理解を促すとともに、厚生労働省による MRLs 設定の国際整合を支援することを目的としている。

# 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 報告書の翻訳と解説

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て投与され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(Good Agricultural Practice; 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ことはあってはならず、そのためには、GAPにおいて農薬の使用基準が適正に設定され、それを遵守した使用によって、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。健康に影響の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。本ガイドは、一度開発した後はそのまま無期限に使い続けることができる、そのような性質の文書ではない。JMPRによる最新の評価等すなわち、MRL設定に関する最新の科学的動向を踏まえて適宜見直し、更新を検討する必要がある。本研究では、MRL設定ガイドの更新

検討も念頭に、本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資することを期待し、JMPR 評価書を翻訳し、解説を加えた文書の開発を目的とした。

## **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)」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。そこで、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「食品中の農薬の残留基準値設定に関するガイドライン」(以後、本報告書中では「新たな MRL 設定ガイドライン」と呼ぶ)の厚生労働省による策定が支援された。

本研究では、策定される新たな MRL 設

定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Codex残留農薬部会(CCPR)の会合における議論、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。平成30年から令和2年にかけて年ごとに1つの農薬を検討対象として選定し、そのJMPR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)に記載されている原理・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 MRL 設定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

MRL設定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。翻訳した一部のガイドライン(凍結保存安定性に関するガイドライン)については、MRL設定に不可欠なデータの取得要件に関する原理・原則や主要な点を特定した。

## C. D. 結果及び考察

### C.D-1. JMPR 報告書の翻訳と解説

研究対象として、Cyclaniriprole(シクラニリプロール)、2,4-D、Oxamyl(オキサミル)の3つの農薬の評価書を選定し、検討した。以下、農薬ごとに検討結果をまとめる。

#### C.D-1-1 シクラニリプロール評価書

2017年に発行されたJMPR報告書の中で、シクラニリプロールの残留データの解析と評価に当たり特定された新たな課題が、*general consideration*として取り上げられた。その背景には、農薬製品のラベルに記載された農薬の使用基準と、作物残留試験において採用された実際の農薬の使用方法とのギャップがある。

MRL案の導出や最高の残留濃度(Highest Residue; HR)、Supervised trials median residue (STMR)の推定に使用することのできる作物残留試験データを選択する上で、GAPに従い最大の残留濃度を与える農薬の使用方法(cGAP)が採用されていることの確認が重要になる。このcGAPに従い農薬が使

用されたかの確認は、製品のラベルに記載された農薬の使用基準情報と作物残留試験において採用された実際の農薬使用の情報を比較することで行われる。シクラニリプロールを投与した作物残留試験データについて確認したところ、ラベルに記載された使用基準と実際の使用方法とのギャップが特定された。農薬メーカーから提供された、アメリカと韓国におけるシクラニリプロールのラベル情報のうち、アメリカの製品ラベルに記載された使用基準には、投与率、再投与の間隔、収穫前期間(Pre Harvest Interval; PHI)のほかに、栽培期間を通じて投与可能な最大量(Seasonal maximum rate)が記載されていた。シクラニリプロールを投与した作物残留試験では、この最大量を投与するために、投与率や再投与の間隔、PHIがラベル記載の使用基準から $\pm 25\%$ の範囲を超えて変化している場合があった。作物残留試験により得られた残留物データの選択においては、農薬の使用方法によって収穫時の残留物濃度が $\pm 25\%$ の範囲内で変化しているのか、この範囲を超えて変化しているかの識別が重要となる。強調するために言い換えると、投与率や再投与期間といった使用方法が $\pm 25\%$ を超えて変化していることではなく、それらの変化が残留物濃度の値に $\pm 25\%$ を超えた変化をもたらすか否かを識別しなければならない。残留物の消失にかかる時間が非常に短い、あるいは長い場合には、収穫時の作物における残留濃度に対し、最

終の投与のみが影響する、あるいはそれまでの投与による蓄積が影響すると考えることができるため、識別が容易になりやすい。しかし、情報の比較からそれらを判別できない場合のためにも、シクラニプロールの残留データの解析と評価を契機として、科学的根拠に基づく識別のための新たな方法論が必要と考えられるようになった。この課題に取り組むために、農薬投与後の減衰率を要素とする新たなモデルが開発され、開発されたモデルを組み込んだツールがシクラニプロールの残留データの解析に使用された。この課題に関する JMPR 報告書中の記載事項を、以下に翻訳して抜粋する。

— 2017年JMPR報告書 (Pesticide residues in food 2017)から、以下抜粋—

2.4 作物残留試験で採用された使用方法と予想される残留との比較モデル

JMPR は、残留物の最大濃度(maximum residue levels)と経口曝露量を推定するために適切な残留物濃度を選択するために、作物残留試験によって得られたデータを評価する。これら評価時に、JMPR は、製品のラベルによって認められた最大の残留物濃度につながる使用方法(cGAP)を反映して行われた作物残留試験のデータを選択する。例えば投与率、再投与までの間隔、投与回数、そして PHI といった、cGAP に関連した作物残留試験における複数の使用方法に関するパラメータには、頻繁に不一致が認められる。

歴史的には、JMPR は、これらの不一致が収穫時の残留に対して意味のあるインパクト( $\pm 25\%$ )を与えるかどうかを識別するために、最良の判断を行ってきている。残留物が非常に短期間で消失する、あるいは非常に長期間あり続ける場合には、この決定が通常はそのまま用いられる。そのほかの場合については、これらの不一致のインパクトは明確とはいえない。作物残留試験での使用方法の変化による収穫時の残留へのインパクトを識別するための補助の1つとして、2017年の JMPR 会合において、投与率、再投与の間隔、そして PHI の違いから収穫時の残留に予想される濃度を比較するシンプルなモデルが開発された。開発されたツールには、投与後の残留物の減衰モデルに対する消失カインेटクスが組み込まれている。

投与率、再投与の間隔、PHI に関するモデルへの入力量は、直接、作物残留試験の報告書と農薬製品のラベルから得られる。消失カインेटクスについては、単一の、一次消失を想定しており、モデルに必要な半減期の推定値は、減衰試験(dexline studies)\*のデータから導出される。これらの半減期の推定値は、個々の農薬と作物の組み合わせに特徴的であり、モデルの出力を信頼するために合理的で頑健であることが求められる。\*MRL 案導出のために要求されるデータセットの一部として実施される検証

2017年の JMPR 会合では、このモデルは、唯一シクラニプロールの評価において使



用され、このモデルを使用するか否かの決定は、作物ごとにすべきであるとされた。半減期推定値導出のためのスクリーニングレベルでの条件として、JMPR は以下のクライテリアを使用した。

1. 利用可能な減衰試験が少なくとも3つはあること。
2. 減衰試験では、少なくとも4つの時点でデータが採取されていること。
3. 投与後最も短時間での残留濃度は、十分にLOQを上回っていること。そして、
4. それに続く収穫時の残留濃度がLOQを上回っていること(それよりも後の収穫時での残留濃度は、LOQを下回っていてもよい)。

2017年のJMPR会合では、このツールの使用経験の増加にあわせ、これら半減期に関するクライテリアは改善されるべきであると述べられている。加えて、ツールの使用経験が、PHIといった入力値やツールの適用範囲(例えば作物のタイプ)に関する制限を明確にすることを助けるだろうとも述べられている。

#### —以上、抜粋—

上記のgeneral considerationにおいても述べられているとおり、2017年JMPR会合では、シクラニリプロールのデータ解析と評価にのみ、開発されたモデル並びにツールは使用された。しかし、今後も同様に、農薬製品ラベルに記載された使用基準と作物残留試験において採用された実際の使

用方法とにギャップがあり、その比較からだけでは、収穫時の残留濃度に±25%の範囲を超えた変化が生じるかを識別することが難しいケースが生じることは十分に考えられる。なお、2018年JMPR会合において、筆者と山田友紀子博士が共同して解析・評価したPyriofenoneも同様のケースとなった。

JMPR評価書は、農薬の物理的・化学的な特性から、各種試験の結果までをまとめ評価した「Evaluation」から、リスク管理上必要となるMRL案等を勧告した「aprisal」へと読み進め、どのようなデータが求められそして整理され、何を原理・原則としてそれらデータが解析・評価され、さらには判断がされているのかについて、理解が深められることを期待する。疑問に感じた点については、是非FAOマニュアルの記載と併せて、納得されるまで考察して欲しい。その参考にされることを期待し、翻訳中のいくつかの記載には、それらを特記する番号を付した。以下に特記番号とそれに対応する解説を示す。なお、同じ解説が当てはまる記載が複数ある場合でも、初出箇所のみの特記番号を付した。

#### —特記事項—

P1.作物代謝試験において対象とする作物の選定には規定がある[FAO マニュアル P.21]。

P2.大きさ等が異なるため、代表性を有しているかを判断するために、品種に関する情

報が必要になる。

P3.農薬投与のタイミングにより、収穫される作物における残留に影響を与えないこともある。作物のどの様な生育時期に投与されたかの情報となるため、BBCHが有効になる。

P4.試料の保管による残留物濃度への影響がないことを保証するための情報として必要になる。

P5.農薬の浸透移行性を評価するための情報としても有効になる。

P6.TRR%と濃度の両方が重要な指標となる。

P7.分解物や代謝物といった、残留する化合物の同定と定量には、標準物質が不可欠である。必要十分な種類の化合物が標準物質として準備されているかも、データの品質を左右する。

P8.あくまで留意すべきは、食品並びに飼料となる農産品への残留である。

P9.根菜類を用いた代謝試験では、農薬の投与方法にもよるが、1度土壤に含まれた後、そこでの分解や微生物等による代謝を経て植物体に再吸収される場合もあるため、土壤に関する情報が必要になる。

P10.転作試験において対象とする作物の選定には規定がある[FAO マニュアル P.23]。

P11.事実を書き留める必要はあり、またその原因が分かる場合は推論を述べることもある。しかし、入手された種々のデータから総合的に判断し、必要が認められない場合には、それ以上探求しないこともある。

P12.そこで取り上げられているデータを取得する際の分析が、正常の範囲内で実施されたことを保証する情報として必要になる。

P13. 家畜(farm animal)代謝試験は、反芻動物と家禽で実施することが規定されている。通常、個体の値段、飼育費用、また卵を採取できる等の理由から、一般的には山羊と産卵鶏が選ばれる。単胃動物における代謝は実験動物であるラットを用いた代謝試験によって通常は補完できるとされている。得られたデータに食い違いがみられた場合には、豚での代謝試験を実施することにも言及がある。なお「家畜」と「実験動物」は、用語として明確に区別されている。

P14.家畜が健康であり、病変等による代謝への影響が無かったことを保証するための情報として必要になる。

P15.平均総回収が一定以下の場合には、試験そのものの誤りが示唆され、データ解析が困難になる。(データを解析することがで

きないこともある。)

P16.家畜による代謝では、植物による代謝に比べても、糖類やタンパク質との複合体が形成される場合が多く、酵素処理や酸加水分解等の処理を経ずに分析することが難しい。各処理後に得られた分析結果は、処理前の(代謝物の)化学形態ひいては代謝経路の推論にも使用される。

P17.植物性農産品と家畜とでは代謝が異なり、結果として意味ある濃度で検出される残留物が異なる可能性がある。植物性農産品と家畜との間で共通する残留の定義を設定することが可能かを判断するためにも、両方の農産品における代謝試験が必要になる。

P18.土壌中での分解や微生物による代謝によってどのような化合物が生じるかを知ることが、それらが植物体に吸収されるかを考察するために必要になる。

P19.想定される農薬の使用方法によっては、必要とされない試験もある。試験の必要性が適切に判断されることが、不要な試験による負担を軽減するために必要となる。

P20.妥当性確認された分析法の使用が前提となる。妥当性確認のための試験計画、規準となる性能パラメータとそれに設定された基準値を正しく確認する必要がある[FAO マニュアル P.27]。

P21.検出法が異なり、分析結果が換算されることもあるため、ラジオバリデーションでは、異なる溶媒等を用いた場合の抽出効率の評価が主となると考えるのが妥当であろう。

P22.規制のための分析法として、多くの化合物を一斉に定量可能なより簡便な方法が求められる傾向にある。その代表格が QuEChERS 法である。ただし、最近では同じく QuEChERS 法と呼称されているものの変法も多く開発されており、それらの互換性に関する考察が必要になる場合もあると想像する。

P23.妥当性確認すべき典型的な作物グループが規定されている [FAO マニュアル P.31]。

P24.茶については、茶葉そのものと、その熱水抽出物(飲料としてのお茶)のそれぞれを対象とした分析法が開発される場合がある

P25.保存安定性試験において対象とする作物(グループ)の選定には規定がある[FAO マニュアル P.36]。

P26.農薬の使用基準は、MRL 案の導出に使用可能な作物残留試験データを選択するために必要となる。メーカーから提供されない使用基準について、評価者による調査が

必要になる場合もある。また、例が記載されているが、作物グループの設定に関する国間での違いから、農薬製品ラベルに記載されている作物グループと Codex における作物グループとが一致しない場合もあるため、確認が必要になる。

P27. サンプリング、また採取されたサンプル(量や数等)によっては、残留濃度の代表性に欠ける場合がある。そのようなデータは MRL 案の導出等に使用されない。実際の作物残留試験において採用されたサンプリング、採取されたサンプルが、要求を満たしているかの確認が必要である[FAO マニュアル P.49、並びに Appendix V]。

P28. 独立性の確認されないデータは、残留濃度分布の推定に不適切であるため、使用されない。

P29. 実際の農業を反映してサンプル採取方法が決められている。

P30. 標準品を添加し調製したサンプルを用いて検証可能な内容について、明確に記述している。

P31. 事実を記載の上、入手された種々のデータから総合的に推論し、不要な探求をしていない。

P32. 分析されたサンプルの保存期間が保

証されていないことを明記している。

P33. 2017JMPR 報告書において general consideration として取り上げられたツールである。

### C.D-1.-2 2,4-D 評価書

JMPRによる2,4-Dの評価は、1970年に初めて行われ、その後、1986年、1987年、1996年、1997年、1998年、2001年、2017年に行われた。このうち1998年の評価は、定期的再評価プログラムにより行われ、過去のデータも評価に含まれている。そのため、本研究では1998年、2001年、及び2017年に報告された3つの評価書を検討対象とし翻訳と解説を行った。

2,4-Dの残留に関する情報が最も豊富であるため、1998年の評価書(定期的再評価プログラムにより作成された評価書)を最初に読むのが適当である。環境動態に関する評価が厚い点が本評価書の特徴として感じられた。特に2,4-Dの特徴として環境動態の評価が重要視されたというわけではなく、評価のために提出されたデータセットの充実度合いに依ったものかと想像する。

記載内容を解説するために翻訳中に含めた訳注を以下に抜粋する。

#### —訳注—

\*1 訳注)ここでいうフルバリデートとは OECD ガイドライン等で示されている ILV

のことを指す。単純にフルバリデートという用語を使用すると、他の分析法への要求とは異なり混同することがあるため、あくまで残留農薬分析法に求められるフルバリデートとして区別し認識することは重要である。

\*2 訳注)本 evaluation の冒頭、説明に書かれている内容と矛盾する。

\*3 訳注)冒頭の説明に書かれている内容と矛盾する。この部分の文章には乱れがあるようにも感じられる。正確には冒頭部分の説明にあるとおり、GAP と作物残留試験のそれぞれに関する情報を受領したということが事実だろうと推測される。冒頭の説明部分と、本翻訳の該当部分の原文は以下の通り。

冒頭部分 : The 2001 Meeting received information on GAP and supervised residue trials for the postharvest use of 2,4-D on lemons and oranges.

該当部分 : The 2001 JMPR received information on trials conducted in Uruguay and the USA on citrus fruit by GAP and on supervised trials of post-harvest use of 2,4-D on lemons and oranges.

\*4 訳注)ウルグアイにおける使用基準がアメリカにおける使用基準また柑橘類に含まれる複数の農産品(オレンジ、グレープフルーツ、マンダリン、レモン)を含み、オ

レンジとレモンを対象とした残留物濃度の中央値の差異が 5 倍以内であったことから、判断されたものと推測される。(FAO マニュアル p91 “basic principles in estimation of residue levels for commodity groups”)

\*5 訳注) 時々見受けられる結果の解釈ではあるが、マトリクスとアナライト濃度の違いを無視した回収(率)の取扱は、分析科学上不適切である。

\*6 訳注)原文のままだが、分析結果の解析の点から言えば、一般には異なる濃度に対して得られた回収(率)を一群と見なすことは不適であり、そもそも、想定される母集団のない回収(率)に対して平均や標準偏差を求めることも不適である。

\*7 訳注)植物の形態上特定可能な茎の種類の一つ。わき芽

\*8 訳注)投与濃度の違いから、4 グループであると分かる。この試験で用いられた頭数は、4 グループ x 3 頭+コントロール 1 頭の計 13 頭に下記追加 2 グループ(6 頭)を加えた計 19 頭。

\*9 訳注)LOD は一般的には、検出限界の略記である。しかしここでは、Limits of Determination (定量限界)の略として使用されている。

\*10 訳注)矛盾が感じられ、文意を理解することができない。原文は以下の通り。  
Although the US GAP for barley, oats and millet is the same as for wheat the Meeting agreed that extrapolation from wheat to barley, oats and millet could be recommended because the residue could be considerably higher from the use after blossom at the dough stage.

推測するならば、「Although the US GAP for barley, oats and millet is the same as for wheat the Meeting agreed that extrapolation from wheat to barley, oats and millet could not be recommended because the residue could be considerably higher from the use after blossom at the dough stage.」であり、「大麦、オーツ麦、きびを対象としたアメリカの GAP は、小麦を対象とした GAP と同一だが、開花後の使用により dough stage における残留濃度がかかなり高くなる可能性があるため、JMPR は小麦から大麦、オーツ麦、キビへの外挿を勧告することができないことについて合意した。」であろう。

### C.D-1.-3 オキサミル評価書

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。そこで、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によるオキサミル評価書を検討対象とした。

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、テンサイ及び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。記載内容を解説するために翻訳中にも含めた訳注を以下に抜粋する。

—訳注—

メロン全体の残留物濃度は、皮と果肉

の残留物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。

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

\*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」

(原文：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、JMPPR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でないことを、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や形(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、農産品の大きさや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)」

#### **C.D-2. 厚生労働省が策定する新たなMRL設定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MRL設定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MRL設定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であるFAOマニュアルも考慮されている。そのため、今後厚生労働省によるMRL設定のための新たなMRL設定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。

本研究では、策定される予定の新たなMRL設定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」
- ・ TG 506 「Stability of Pesticide Residues in Stored Commodities」

上記ガイドラインのうち、凍結保存試験における残留物の安定性(凍結保存安定性)を取り扱ったOECDテストガイドライン「Stability of Pesticide Residues in Stored Commodities」に含まれる、原理・原則と主要な点を以下に箇条書きする。

#### 凍結保存安定性試験の前提

- ・ 残留物の定義(リスク評価と規制用の定義の両方)に含まれるすべての成分の残留物が、採取/収穫された時から分析までの間、正確に定量可能なまま残っていることを確実にする。
- ・ 試料は、採取後分析に供するまでの間、適切な条件で保管する。例えば圃場で試料を採取した後ドライアイスですぐに冷却し、試験所までの輸送期間は可能な限り短くするといった努力がされるべきである。

・ 試料が保存される場合、残留物の安定性に関する保存条件の影響が調査されなければならない。

・ 凍結保存安定性が確認された期間内に、該当する試験で採取・保管される試料の分析を確実にする。

#### 凍結保存安定性試験の主要な要件

##### ・ 試験の適用範囲

凍結保存安定性試験の対象となる試料は以下の試験において採取される。ただし、限定はされない。

- ・ 作物残留試験
- ・ 転作試験
- ・ 家畜飼養試験
- ・ 加工試験

##### ・ 試験の免除要件

試料が凍結保存され30日以内に常に分析されるのであれば、凍結保存安定性試験を省略することができる。ただし、残留物の揮発性や不安定な特性を示さないことを物理的・化学的特徴に関するデータにより保証しなければならない。

##### ・ 試料

✓ インカード試料、添加試料のいずれを使用することも可能である。ただしインカード試料における濃度が本試験の目的に照らして十分でない場合には、添加試料の使用が優先される場合がある。

✓ 添加試料は、農薬投与されていないコントロール試料に、残留物の定義に含まれる各成分の既知量を添加する。残留物

の定義に1つ以上の成分が含まれている場合には、各成分の安定性を検証できるような試験設計が必要である。

✓インカード試料を用いる場合、収穫後可能な限り短い期間中に1回目の分析を行わなければならない。これは、保存0時間の残留物のデータ取得の必要性を満たすためであり、添加試料についても同じである。

✓保存試料の形態(ホモジネート、粗切り、有姿、抽出物等)は、安定性を証明する必要がある試料の形態に依存する。例えば、作物残留試験で採取された試料が有姿で保存されるのであれば、保存試料もまた、有姿とするのが基本である。ただし、安定性がより低くなることが予想されワーストケースでの保証と理解することができるため、ホモジネート試料の使用を許容することができる。

#### ・被験物質

✓残留物の安定性に、農薬の剤型は顕著な影響を及ぼさないと期待されるが、試験結果の妥当性に関する論理的根拠が提供されるべきである。

✓残留の定義に1つ以上の成分が含まれる場合、それらの混合溶液を用いた添加試料の調製は推奨されない。

#### ・添加濃度

✓分析法の定量下限値の10倍に相当する濃度になるよう、添加量を決める。

✓添加方法は、添加用溶液の調製に関する留意点を含め、妥当性確認時に使用し

た添加試料の調製方法と同じとする。

#### ・保存条件

✓作物残留試験といった各試験で採取される試料の実際の保存条件をシミュレートする。

・可能な限り同じ保存容器を使用する。

・保存時の温度は-18°C若しくはそれ以下の温度にすべきである。

・暗所に保存すべきである。

・安定性の低いことが明らかな農薬残留物については、より低温にすることを含む追加の保存条件を検討することができる。

✓保存条件を定期的にモニターする。保存期間中の条件に顕著な変化があった場合には、その詳細を報告する。

#### ・サンプリングの頻度と期間

✓予期される保存期間をカバーし十分なタイムポイントでのサンプリングを可能にするため、凍結保存安定性試験の開始時には、その目的での小分け試料を十分多数に保管する。

✓サンプリングのタイムポイントには、0時点すなわち保存開始時を含める。

✓サンプリングのタイミングとタイムポイントは、対応する各試験の保存期間を考慮し変わりうる。

・例えば、0時点と12ヶ月あるいは24ヶ月後にタイムポイントが設定される場合があるが、このような設定は減衰率の推定を不可能にするため、データ提供者のリスクになる。

・残留物が安定であると考えられる場合には、典型例として0、1、3、6、12ヶ月をタイムポイントとすることが推奨される。ただし、保存期間がより長期に及ぶ場合には、それに応じてタイムポイントについても延長する。

・残留物の安定性が低いと考えられる場合には、0、2、4、8、16週をタイムポイントとすることが考えられる。

#### ・農産品間の外挿

✓特定の категорияに含まれる農産品間の外挿の原則が勧告される。農産品の categoryは以下の5つであり、対応する categoryに含まれる農産品の試験が以下に従い行われる。

・高水分含量：3種の多様な農産品で安定性が確認されているならば、この categoryに属する他の農産品を用いた更なる検証は不要である。

・高油含量：2つの多様な農産品で安定性が確認されているならば、この categoryに属する他の農産品を用いた更なる検証は不要である。

・高タンパク質含量：乾燥した豆において安定性が確認されているならば、この categoryに属する他の農産品を用いた更なる検証は不要である。

・高デンプン質含量：2つの多様な農産品で安定性が確認されているならば、この categoryに属する他の農産品を用いた更なる検証は不要である。

・高酸性度：2つの多様な農産品で安定性

が確認されているならば、この categoryに属する他の農産品を用いた更なる検証は不要である。

✓試験された全ての農産品において残留物の安定性が示された場合には、5つの農産品の categoryのそれぞれから1つの農産品を選んで行われた試験を許容することができる。

✓1つの categoryにおいてのみ農薬が使用されると考えられる場合がある。その場合には、その categoryに含まれる1つ以上の代表的な農産品を用いた試験が必要とされる。多くの農薬は一部の categoryの農産品にしか適用されない。2つ以上の categoryで農薬の使用が考えられているが、5つの categoryの全てで安定性試験が行われていない場合もある。そのような場合、代表農産品に必要とされる数は、categoryと各 categoryに属する作物のいくつに農薬が使用されるかの組み合わせに依存するだろう。データの申請者は凍結保存安定性試験において使用する代表農産品をよく見極める必要がある。

#### ・動物性農産品

例えば、家畜飼養試験あるいは皮膚投与試験のような動物性農産品が関与する試験の場合には、家畜に応じて以下を選択すべきである。

・筋肉組織-例えば牛並びに/あるいは家禽

・肝臓-例えば牛並びに/あるいは家禽

・乳

・卵

#### ・分析法

✓ 妥当性確認された分析法を用いなければならない。

✓ 複数の化合物に共通の部分の分析対象とする分析法は、通常、使用すべきではない。

#### ・分析

✓ 全てのタイムポイントで、サンプリングした保存試料の2点併行分析を行う。2点の分析結果に20%以上の差があった場合には、追加の保存試料の分析を検討しなければならない。

✓ 保存試料の分析時には、用時調製した添加試料を分析し、操作回収率を確認する。

これらの原理・原則並びに主要な点は、データを取得する農薬等製造事業者らによりよく理解されるべきであり、厚生労働省が策定する新たなMRL設定ガイドラインにおいても示されるべきである。また、より詳細なデータ報告様式等の作成において、OECDガイドラインの Paragraph 36以降の記載(データ報告の留意事項並びに、報告すべき事項)を活用することもできる。

本報告書並びに翻訳において使用されている用語の整合は、十分に確認されていない。そのため、新たなMRL設定ガイドラインの策定時の参考にする場合には、留意が必要である。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 渡邊敬浩, 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の紹介, 食品衛生研究, 69, 9-15, 2019

2) 渡邊敬浩, 松田りえ子, 検査について考えることができること-1 つのサンプルの結果から検査が成立する場合に関する統計学的考察-, 食品衛生研究, 69(10), 17-24, 2019

3) 大原万里英, 高畑正浩, 渡邊敬浩:FAO/WHO 合同食品規格計画第 51 回残留農薬部会(CCPR), 食品衛生研究, 70(2), 33-47(2020)

### 2. 学会発表

1) 1 つのサンプルの結果から検査が成立する場合に関する統計学的考察, 第 114 回日本食品衛生学会学術講演会, 2018.11

2) MRL 導出に対するデータ数の影響 - OECD MRL calculator を用いたシミュレーション-, 第 42 回残留農薬分析研究会, 2019.10

3) どのような結果が得られた時に1つのサンプルの結果から合理的にロットの適合を判断できるのか, AOAC INTERNATIONAL JAPAN SECTION 第 22 回年次大会, 2019.7

4) 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, 2020.11

## F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 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

科学に基づいて、国際的な原則に整合する農薬残留基準値(MRL)を設定するには、科学データを要件に応じて作成・提出させ、それを厚生労働省が国際的標準に基づいて評価できるようになることが必須である。それには農薬製造事業者等に対し必要なデータ要件を明確に示すことも必要である。わが国では、2021年度から農薬の再評価を開始することが決定されており、それに備えて上記を明文化することが重要である。また、この再評価の開始は、わが国におけるMRLの設定方法を国際的に整合させる良い機会である。

本研究は、厚生労働省におけるMRL設定の国際標準化と評価者の能力向上を達成するために、(1)厚生労働省におけるMRL設定の問題点を指摘し、それに対する解決策も提案する、(2)OECDのTGを活用して、わが国における作物残留試験の要件を示す、及び(3)厚生労働省におけるMRL設定のための残留評価の実施に関する具体的なガイドライン案を作成する。さらに、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する研修を、厚生労働省に対し適宜実施したり、残留評価と国際整合に関する個別の相談に答えたりする。

### B. 研究方法

3年間において、厚生労働省におけるMRL設定を国際的に整合するものとするために、以下を主な情報源とした。

- ① 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 (FAO Manualと略);
- ② OECD Guidelines for the Testing of Chemicals (OECD TGと略):  
No. 501 (Metabolism in Crops);  
No. 502 (Metabolism in Rotational Crops);  
No. 503 (Metabolism in Livestock);  
No. 504 (Residues in Rotational Crops);  
No. 505 (Residues in Livestock); 及び  
No. 509 (Crop Field Trials)
- ③ 上記の事項に関連するOECD Guidance Documents (OECD GDと略)

これらの情報源に加えて、研究分担者の20年強のJMPRにおける残留評価の経験、約10年間のOECDの残留化学専門家グループでの経験、7年半のCCPR事務長の経験、過去の厚生労働省の研究・研修への参画や厚生労働省への情報提供並びに農林水産省における農薬取締法の改正や農薬仕様書作成等の経験を生かして、以下を実施した。

1. 厚生労働省によるMRL設定の問題点の指摘と解決策の提言及びそれへの厚生労働省の対応の分析
2. 作物残留試験の実施、評価等に関する検討及びOECD TG 509に準じる作物残留試験の要件の確立
3. 厚生労働省が国際的に整合した方法でMRLを設定するための「食品中の農薬の残留基準値設定に関するガイドライン」の原案作成
4. 厚生労働省が国際的に整合した方法でMRLを設定するための具体的かつ実践的な研修と、国際整合に関わる個別の残留評価における課題への対応

#### C.D. 結果及び考察

##### 1. 厚生労働省による MRL 設定の問題点の指摘と解決策の提言及びそれへの厚生労働省の対応の分析

2018年度及び2019年度に、以下の分野について問題点の指摘と解決策の提案を行うとともに、厚生労働省における達成の程度を評価した(←の後に記述)。以下で、「ガイドライン案に明記」とある場合には、その提言は未実施である。

##### ● 全般的なデータ要件

- 厚生労働省が食品衛生法に基づいてMRLを設定しているにもかかわらず、データ要件は農林水産省が策定している。厚生労働省が要件を決定すべき←厚生労働省と農林水産省が賛成

##### ● 代謝試験

- OECD TG 501に示す植物分類に従って代謝試験を実施し、試験の効率化とより広い範囲の作物のカバーを達成←ガイドライン案に明記
- 厚生労働省が残留評価の観点からデータ要求と評価のガイドラインを作成すべき←ガイドライン案に明記
- 植物・動物代謝試験成績の評価のための実地研修の実施←実施済み
- 残留物の定義の決定のために、Total radioactive residues (TRR)への寄与率だけでなく、濃度についても着目すべき←ガイドライン案に明記
- わが国における暴露評価のための残留物の定義を国際標準の方法で決定するため、OECDのResidue Definition Drafting Groupに厚生労働省も参加すべき←メンバーを登録し、5週間に2回のリモート会議に参加、厚生労働省も傍聴可能になった。その結果、わが国の過去の方法が国際非標準であると認識
- OECD Drafting GroupがGDを改訂すれば、厚生労働省ガイドラインに反映←(まだOECDで議論中)

- サンプルングと分析法
  - OECD TGやCodexの方法論に従った妥当性確認の実施(詳細は渡邊博士の分担部分参照)←ガイドライン案に明記。
  - 評価書の記述の詳細化←ガイドライン案に明記
  - OECDのTGに従った冷凍保存安定性試験の実施と試験開始時の分析結果の報告(詳細は渡邊博士の分担部分参照)←ガイドライン案に明記

- 残留物の定義の決定
  - 残留物の定義には、MRL設定(規制)のためのものと暴露評価のためのものがある。国際標準では、これらが同一の場合もあるが、MRL設定のためのものが多くの場合単一の化合物のみを含むのに対して、暴露評価のためのものは毒性学的に懸念のあるものを含み、より多くの化合物を含んでいることが多い。しかし、わが国では2019年夏まで、暴露評価のための残留物の定義を食品安全委員会が、植物代謝試験や家畜代謝試験で検出される代謝物であっても、実験動物で検出されれば、暴露評価の対象にする必要がないと決定していた。その結果、厚生労働

省が決定するMRL設定のための残留物の定義に、毒性的懸念のある代謝物を含めていた。これは多くの物質を日常的に分析することを要し、規制を困難にする。一方、暴露推定値が過小評価になる可能性もある。そこで、国際標準に従って、MRL設定のための残留物の定義は規制のための分析が容易であり農薬の使用基準への整合が判断できるように、可能な限り1化合物のみを含むようにし、暴露評価のための残留物の定義は農薬使用によって生成する代謝物のうち、ある程度以上の濃度で検出される毒性的な懸念のある代謝物を含むようにすべきと提言←2019年7月基本原則を改定。2019年秋以降、この提言に沿った残留物の定義を厚生労働省が設定

- 残留物の定義の決定に関する講義を薬食審メンバーに講義←2019年7月に上記に先立って実施済み
- 残留物の定義の決定に関する実地研修の実施←実施済み
- 残留物の定義の設定に関するガイドラインの策定←基本原則を改定

- 厚生労働省が、まず代謝試験を評価し、毒性学的な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←厚生労働省・食品安全委員会間で合意済み。ガイドライン案に明記。農林水産省が、今後、代謝試験の試験成績書を厚生労働省に送付する必要。
  - 作物残留試験
    - 2の項を参照
  - 加工試験
    - 加工をモデル化した試験や、果汁・油への加工試験は、JMPRに提出され、評価されたものを利用可能←未実施
    - 欧米では重要ではないが、わが国では重要な食品(米や大豆等)の加工試験を要求すべき←厚生労働省の研究班で研究を開始
    - 茶の浸出について、これまでのように作物残留試験における分析として扱うのではなく、加工試験として扱い、浸出液中の濃度として、そのままの数値を報告←上記研究班で検討予定
  - 動物負荷量の計算
    - 飼料安全法に従い、飼料中の残留農薬基準値を設定しており、飼料の給与割合のデータを保有する農林水産省消費・安全局畜産安全管理課が実施すべき←厚生労働省と農林水産省の担当者が賛成。ガイドライン案に明記
  - 動物飼養試験
    - もし計算された負荷量をカバーしているなら、JMPRに提出された試験を利用可能←実施済み
    - 畜産物に対する残留物の定義の明確化←基本原則にも明記
  - 経口暴露評価
    - より良い食品消費のデータが必要←厚生労働省が新たな調査を実施、データは未公表
    - 暴露評価のための残留物の定義に従って暴露評価を実施←新たな残留物の定義については実施済み。今後残留物の定義を改正
- 2018年の提案と、その後の分担研究者と厚生労働省の協議により、2019年7月に厚生労働省は、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ることにつながった。また、それ以降、MRL設定のための残留物の定義を世界標準の考え方で決定すること、暴露評価のための残留物の定義も、作物残留試験データを評価する厚生労働省が、決定することとなった。ただ



し、この時点ではまだ代謝試験の評価は不十分であった。

また 2020 年には、2019 年度の提言及びその後の協議により、2021 年度から厚生労働省が食品安全委員会に先立って、残留評価の観点から代謝試験を評価し、毒性学的情報が必要な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が決定された。これによって、より科学的かつ国際的に整合性のある暴露評価のための残留物の定義が決定できるようになる。

## 2. 作物残留試験の実施、評価等に関する検討及び OECD TG 509 に準じる作物残留試験の要件の確立

- 基準値設定のための食品群の策定と利用
  - 食品群への残留基準値の設定の可能性及び作物残留試験がなくてもマイナー作物残留基準値を設定する可能性←食品群を使用することは決定済み。詳細については未決定の部分あり。現行の残留基準値の記述の変更は今後の課題
  - 果実における残留基準値の適用部位の国際整合←実施済み
- 使用基準の記述の国際標準化←ガイドライン案に明記
- OECD TG 509に準じる作物残留試験の実施

- 本研究班の枠組みで翻訳←ガイドライン案に反映
- 作物残留試験実施の要件のガイドライン化←ガイドライン案に明記
- 残留基準値設定へのOECD Calculatorの活用と、そのための試験例数として、3例以上が必要←基本原則に明記。実施済み
- 残留が最も高くなる使用基準に整合していない作物残留試験結果を比例性の原則を活用して、MRL設定に活用←実施済み
- 例数を増加させるために、海外で実施した作物残留試験であっても、条件に適えば残留基準値設定に利用←基本原則に明記。厚生労働省の研究班で、海外で作成したデータをどの程度使用できるかについて研究
- 使用方法が同じ場合には、異なる剤型での作物残留試験結果の読替え←ガイドライン案に明記
- 作物残留試験の結果の記述の国際標準化(OECDフォーマットの利用)←特に複数回の測定や複数の試料をどの時点で採取した場合←ガイドライン案に明記

### 3. 厚生労働省がMRL設定するための具体的なガイドラインである「食品中の農薬の残留基準値設定に関するガイドライン」の原案作成

これまでの、農林水産省の内規などによる透明性に欠ける方法論ではなく、透明性を確保しつつ、国際標準に可能な限り従って残留基準値を設定できるようなガイドラインの案を作成した。データ要件についてはガイドラインの別添資料とした。ガイドラインは、原則的に国際標準に従うとともに、わが国における不可避の状況についても反映することとした。

このガイドラインにより、国内における残留基準値の設定がより国際標準に近づくとともに、わが国の農薬メーカーによるJMPRへのデータ提出もより容易になる。また、代謝試験の評価や残留物の定義などについては、わが国には過去に文書化された評価方法はなかったため、本文書はわが国で初めの明文化したものとなる。

過去の方法からの大きな変更については、厚生労働省担当室との協議を経ている。

この中で、畜産物の残留基準値については、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。これについては両省の了解済みである。

今後、厚生労働省がガイドライン案を参考にして、ガイドラインを作成し、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。

### 4. 厚生労働省が国際的に整合した方法でMRLを設定するための具体的かつ実践的な研修と、国際整合性に関わる個別の残留評価における課題への対応

上記の代謝試験の評価に関する研修及び残留物の定義の決定に関する研修以外に、食品群の活用や、個別の農薬の評価に関する研修やリモートにおける相談を実施した。

#### E. 研究発表

特になし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 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

### 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 評価書に記載される。

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」に記載される。本研究課題において、1、2 年度は、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。最終年度は、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、研究対象を 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。

### B. 研究方法

本研究課題において、1、2 年度は、2015 年～2018 年に発行された JMPR 報告書に **General considerations** として報告された検討課題のうち、FAO パネルの評価に関連する課題を選択した。議論の動向を調査するにあたり、関連の深い CCPR の討議文書及び報告書、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会(JECFA)の報告書等も参考にした。最終年度は、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。抽出された検討課題の多くは、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)<sup>240</sup> の改訂作業に関連していたことから、本研究では EHC 240 の改訂に関係する課題を選択し、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、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/>

< Codex >

- Codex Alimentarius

<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/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. FAO パネルによる評価に関連した課題

FAO マニュアルの改訂に関連する可能性がある新規課題として、次の課題を選択した。

- 1) マイナー作物の MRL 設定に必要な作物残留試験の最低数
- 2) 試験地での使用パターンにより予測される残留比較モデル
- 3) IESTI 計算式の見直し
- 4) IESTI モデルの更新状況(large portion データ)
- 5) 動物飼料に関連したハザードに関する FAO/WHO 合同専門家会合の勧告
- 6) 果菜類(ウリ科以外)のグループ MRL の設定プロセス
- 7) 生涯よりも短期の暴露推定

#### 1-1. マイナー作物の MRL 設定に必要な作物残留試験の最低数

FAO マニュアル(FAO Plant production and protection paper 225, p47)によると、STMR、HR 及び MRL の設定に用いる作物残留試験(以下、作残試験又は試験)の最低数については、現時点で国際的な合意はなく、国レベルで農薬登録や適正な MRL 設定に要する試験の最低数を決めている。

JMPR も MRL 等の設定に要する試験の最低数を特定していないが、一般的には最低 6~8 試験は必要だとしている。ただし、マイナー作物(minor crops)については、必要な試験数を減らすことにより農薬企業から JMPR への作残試験データの提出を促進することを目的として、MRL 設定に要する試験の最低数を設定した。その設定の経緯は次の通りである。

第 44 回 CCPR(2012)において、マイナー作物/特定作物の MRL 設定に必要な作残試験について、摂取量データに基づく 3 つのカテゴリーに合意した。

- Category 1 - No data in FAO Stat and No GEMS Food Cluster data = 3 trials
- Category 2 - < 0.5% worldwide and < 0.5% in all of the clusters = 4 trials
- Category 3 - < 0.5% worldwide and > 0.5% in one or more clusters = 5 trials

これは、グローバル(FAOSTAT Food Supply Quantity)と地域的(GEMS/Foods cluster diets)な消費パターンに従ってマイナー作物をカテゴリーに分類するというものである。その後も CCPR では適切な試験の最低数に関する議論が継続され、第 46 回 CCPR(2014)では、頑健な MRL 設定のためにデータ提供者は可能な限り多数の試験データを提出すべきであると強調しつつも、先に合意したように、グローバルと地域的な消費パターンに従ってマイナー作物をカテゴリーに分類し、消費の観点で重要度が低い品目の場合は MRL 設定に要する試験数を減らすという段階的アプローチが適当であるのか、JMPR に対してコメントを求めることとなった。

この質問に対して JMPR(2014)は、次の

ような意見を述べている。「十分な試験データが提供されているかについては、グローバルや地域的な消費量に基づくアプローチの利用よりもむしろ、当該品目に予測される残留にありそうな濃度範囲を十分に反映できる程度にデータが充足しているのかを専門家が科学的に評価して判断するものである。MRL の推定は残留値の数が少なくなるにつれて信頼性が下がるがため、理想的には、少なくとも 15 試験を要求すべきである。CCPR が提案したカテゴリーに該当する品目リストを考慮すると、一般的に、カテゴリー 2 と 3 についての作残試験の最低数は現行の JMPR procedure と大きく異なっていない。実際に、JMPR はデータ提供者から得られたデータに頼っており、しかも、これらはしばしば各国規制機関の登録要件に応じて作成されている。一般的に、マイナー作物とされる品目以外については、もし独立した作残試験が 6~8 より少ない場合には、JMPR は、作物の特徴、農薬の動態、GAP そして類似の作物に由来する支持データの利用可能性を考慮して、ケースバイケースで評価している。作残試験において残留はもともと可変的なものである。そのため、頑健な MRL 推定を支持するのに必要な試験数は増やす必要があるだろう。」

この JMPR の意見を受けて 第 47 回 CCPR(2015)では、改めてマイナー作物を分類する 3 つのカテゴリーと MRLs 設定のために必要な作残試験の最低数を次のように決定し、ガイダンスを Codex Procedural manual に収載することで合意した。

- Category 1 - No data in FAO Stat and

No GEMS Food Cluster data : to be considered on a case by case basis

- Category 2 - < 0.5% worldwide and < 0.5% in all of the clusters : minimum of 4 trials
- Category 3 - < 0.5% worldwide and > 0.5% in one or more clusters : minimum of 5 trials

JMPR(2015)は上記の CCPR の合意事項の報告を受け、マイナー作物の MRL 設定に要する試験データのクライテリアを統一するためのアプローチを歓迎した。JMPR は 2015 年会合において次のように述べている。「2016 会合ではカテゴリー1 及び 2 に該当する作物については各々の GAPs に従った独立した 4 試験、カテゴリー3 に該当する作物については 5 試験を、MRL の根拠として利用する予定である。ケースバイケースの場合には、追加の事情を考慮した上で、より少ない数の試験でも受け入れられるであろう。(例:過剰な頻度で処理したあとの不検出の残留)」

最終的に、このマイナー作物の MRL 設定に要する作残試験の最低数に関するガイダンスは、CCPR と JMPR がともに利用するクライテリアとして Codex Procedural manual : Section IV: Risk Analysis の“Risk Analysis Principles Applied by the Codex Committee on Pesticide Residues”に ANNEX D として掲載された。ガイダンスには、マイナー作物のカテゴリーと必要な試験の最低数に加えて、下記の 2 つの表を CCPR の Information document として Codex ウェブサイトに掲載すること、また提供された試験が JMPR 要件を満たし頑健な MRL 設定に十分であるかは専門家の判断に基づ

き JMPR が決定できることが記されている。

- ◆ CCPR Information document(2015)  
[http://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/codexalimentarius/committee/docs/INF\\_CCPR\\_e.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/codexalimentarius/committee/docs/INF_CCPR_e.pdf)
- ✓ Table 1: Crops for which worldwide consumption values are above the threshold of 0.5% of the total daily consumption/ capita
- ✓ Table 2: The three categories of crops for which worldwide consumption values are below this threshold of 0.5%

## 1-2. 試験地での使用パターンにより予測される残留比較モデル

JMPR は、農作物における農薬の最大残留濃度の推定と、食事暴露量の評価に適切な残留濃度を選択するために、作残試験で得られた残留データを評価する。その評価では、製品ラベルに示された critical GAP(最大条件)での使用が反映されたデータが選択される。ただし高い頻度で、多数の試験地での使用パターンに cGAP に係わるパラメータに相違がある。例えば、投与率、再投与期間、投与回数、収穫前期間(PHI)である。JMPR は、これらの相違が収穫時の残留に意味のある影響(すなわち ±25%)を及ぼすのかどうか見極めるには、これまで専門家の判断を利用してきた。残留が非常に短期間である又は長期間である場合には、パラメータの違いが影響を及ぼすのかの判断は大抵容易であるが、その他の場合には、これらの相違による影響はより不明瞭となると JMPR は報告してい

る。JMPR の 2017 年 会 合では、パラメータの変更が収穫時の残留に与える影響を判断する際の支援となることを目的に、投与率、再投与期間及び PHI が異なる場合に収穫時に予測される残留量を比較するシンプルなモデルを紹介した。JMPR は 2017 年の評価において、このモデルをシクラニリプロールの評価で利用した上で、今後、利用を重ねることによって得られる多くの経験をもとに改訂すべきであり、インプットするパラメータや対象の妥当性(例：作物のタイプ)に関する欠点を見極めることもできると報告した。

2017 年のシクラニリプロールの詳細な評価内容については、本厚生労働科学研究課題の平成 30 年度分担研究報告書「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(研究分担者：渡邊敬浩)」にまとめられている。

### 1-3. IESTI 計算式の見直し

残留農薬の MRL の毒性学的な許容について、以前は生涯暴露を推定し、許容一日摂取量(ADI)と比較することで決定されていた。しかし 1990 年代初め、いくつかのケースで食品中の化学物質の残留には 1 回又は 2~3 日の暴露でもリスクがあることが明らかになり、それをどのように評価するのかに関心が集まった。さらに果実や野菜における急性毒性のある農薬(有機リン系、カーバメート系)の残留に関する研究によって、ランダムではあるが比較的高濃度の残留を生じる場合があることも明らかになった。そのような状況のもと、1997 年の FAO/WHO 専門家会合(WHO/FSF/FOS/97.5)で農薬への急性又は

短期の食事暴露を計算するための方法として「IESTI (International Estimate of Short-Term Intake)」が報告され、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。その後の修正を経た IESTI 計算式は FAO マニュアルの Chapter 6. Estimating dietary intake of pesticide residues の“6.3 Short-term dietary intake”(FAO 225, p127)に記載されている。

FAO マニュアルには、IESTI 計算式が下記の 3 つのケースに分けて提示されている。

#### Case 1 :

果実・野菜の 1 ユニットが 0.025 kg 以下であり、一食にいくつも食べるような場合。post-harvest の穀類、油糧種子、豆類も該当する。

$$IESTI = LP_{\text{person}} \times (HR \text{ or } HR-P) / bw$$

#### Case 2 :

果実・野菜の 1 ユニットが 0.025 kg 以上の場合。

・ Case 2a : 1 ユニットの重量が LP よりも少ない場合

$$IESTI = \{U_e \times (HR \text{ or } HR-P) \times v + (LP_{\text{person}} - U_e) \times (HR \text{ or } HR-P)\} / bw$$

・ Case 2b : 1 ユニットの重量が LP よりも多い場合。

$$IESTI = LP_{\text{person}} \times (HR \text{ or } HR-P) \times v / bw$$

#### Case 3 :

加工された品目で、混合された状態のもの。pre-harvest の乳や穀類、油糧種子、豆類も該当する。

$$IESTI = LP_{\text{person}} \times STMR -P / bw$$

(略語：FAO マニュアルから転載)

- **LP<sub>person</sub>**: Highest large portion reported (97.5th percentile of eaters), in kg food per day
- **HR**: Highest residue in composite sample of edible portion found in the supervised trials used for estimating the maximum residue level, in mg/kg
- **HR-P**: Highest residue in a processed commodity, in mg/kg, calculated by multiplying the highest residue in the raw commodity by the processing factor
- **Bw**: Average body weight for a population age group, in kg, provided by the country for which the large portion, LP, was used
- **U<sub>e</sub>**: Unit weight of the edible portion, in kg, median value provided by the country where the trials which gave the highest residue were carried out
- **V**: Variability factor - the factor applied to the composite residue to estimate the residue level in a high-residue unit; defined as the residue level in the 97.5th percentile unit divided by the mean residue level for the lot.
- **STMR**: Supervised trials median residue, in mg/kg
- **STMR-P**: Supervised trials median residue in processed commodity, in mg/kg

IESTI は JMPR だけでなく、残留農薬に関する基準値設定を担う各国の担当機関も採用している。これまで、IESTI 計算式は JMPR により改良が重ねられてきたが、

必ずしもそれらの JMPR の修正が IESTI を利用している全ての国のリスク評価機関で導入されているわけではなく、JMPR と各国で調和(ハーモナイズ)されていないのが現状である。EU を例にすると、JMPR と同じ IESTI 計算式を導入しているが、計算式に使用する変動係数(v)に JMPR は 1 か 3 を用いるのに対し、EU ではいくつかの品目について 5 や 7 を使用している。このように、計算式は同じでも、JMPR と各国のリスク評価機関で使用するパラメータが異なるといった相違が生じている。

そのような状況を受けて、現在、IESTI 計算式の見直しに関する議論が CCPR と JMPR で進行している。これまでの経緯は次の通りである。

2015 年 9 月 8~9 日(スイス・ジュネーブ)、残留農薬への短期暴露の推定に使用する IESTI 計算式の再考(Revisiting of the International Estimate of Short-Term Intake)に関する EFSA 科学ワークショップが WHO/FAO 協賛で開催された。この科学ワークショップの全体的な目標は、IESTI 計算式のパラメータを評価することだけでなく、異なるリスク評価機関の間でパラメータや計算式を調和させる狙いで計算式そのものについても評価することであった。さらに、各国の残留農薬モニタリングや強制検査で確認された残留を評価するのに IESTI 方法論が妥当であるかも検討した。

科学ワークショップから EU 及び Codex メンバーへの勧告は次の通りであった。

- 全てのケースで STMR と HR を MRL に変更する
- 変動係数 3 を使用する



- 計算式からunit weightを削除する
- 残留定義の違いについては換算係数 (conversion factors: CF)を使用し、加工による残留濃度の変化については加工係数(processing factors: PF)を使用する
- 一人当たり(LP<sub>person</sub>)ではなくg/kg体重(LP<sub>bw</sub>)ベースとし、食事調査の摂取量データの分布からP97.5 large-portion valueを導出する
- IESTI計算式について

- ・ 現行計算式のcase 1と3を次の通り変更する：

$$IESTI = LP_{bw} \times MRL \times CF \times PF$$

- ・ 現行計算式のcase 2aと2bを次の通り変更する：

$$IESTI = LP_{bw} \times MRL \times v \times CF \times PF$$

IESTI計算式は、元来、cGAPに従った作残試験の残留データを用いたMRL設定における暴露評価のために設計されている。従って、計算式は、モニタリングデータを用いた、決められた集団の急性暴露量を計算するようには設計されていない。この点についても計算式の利用の可能性について議論された。さらに、変動係数が必要とされない品目リストの作成が勧告された。ただし、科学ワークショップの参加者の間では、kg体重あたりのlarge portionデータが現時点では入手できないため、勧告された変更を行うよりも先にデータの蓄積が必要であろうとの認識だった。変換係数と加工係数については、食品検査担当やその他の関係者が利用できるようにデータベースに集積すべきであると勧告した。

この科学ワークショップの勧告を踏ま

え、JMPR(2015)は現行の計算式と提案された計算式を比較するためのWHO/FAO作業部会を設置するよう助言した。

一方第48回CCPR(2016)では、EU及び豪州が IESTI 計算式の見直しを新規作業とすることを提案した。EUは、特に残留農薬の急性暴露評価を国際的に調和させることが重要であるとし、JMPRでも計算式の見直しの必要性を検討していることに言及した。CCPRでは、電子作業部会(議長国：オランダ)を設置して現在も議論が続けられている。

その後、第49回CCPR(2017)では、IESTI計算式の見直しによる、リスク管理とリスクコミュニケーション、並びに消費者保護と公平な貿易への影響についてはCCPRの検討範囲であるが、IESTI計算式のパラメータのレビューと、計算式で得られた結果を実際の暴露の確率分布に利用することについてはリスク評価者(JMPR)の検討範囲であると、議論すべき論点と役割を整理した。その上でCCPRは、JMPRの検討範囲とした内容についての議論と、その結果に基づく助言をJMPRに依頼した。

これを受けJMPR(2018)では、IESTI計算式のレビューの一環として、異なる集団/国について食品中の47農薬に関する急性食事暴露評価を、確率論的アプローチと各国の摂取量調査結果及び公的モニタリング計画で得られた残留濃度に基づきWHOが実施すべきであるとの意見を表明しており、いくつかの国の暫定結果が段階的に紹介されている状況である。

#### 1-4.IESTIモデルの更新状況(large portion

## データについて)

JMPR の 2003 年 年会合において、評価プロセスの調和と円滑な進行のために、食品摂取量計算ができる自動スプレッドシートアプリケーション(IESTI モデル)を採用することで合意した。IESTI モデルは、WHO コラボレーションセンターとして活動しているオランダ RIVM が作成したものであり、Excel スプレッドシートには各国から報告された最大の摂取量データ(LP: large portion)が組み込まれ、可能であればそれら摂取量は Codex 品目とリンクされている。IESTI モデルには FAO マニュアルの IESTI 計算式が用いられており、急性参照用量(ARfD: acute reference dose)が設定されている農薬の残留について、STMR(-P)と HR(-P)をモデルに入力すると、LP に基づく暴露量の推定値が自動的に計算される。

IESTI モデルは、より多くの国の LP データを含めて充実させ、その質の管理を行うために 2012 年 に更新された。LP の更新は適宜なされており、2017 年 年会合では米国とカナダの最近の LP データが更新され、EFSA PRIMo model rev2 に入力されているベルギー、デンマーク、アイルランド、イタリア、リトアニア、ポーランド、スペイン及び英国の LP データが組み込まれた。現行モデルは、オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、欧州 12 ヶ国、日本、タイ及び USA に関する LP データが入力されているとのこと。

2018 年 年会合で JMPR は、LP データの最後の募集が 2012 年であることから、2019 年には新たな募集を行うべきであるとの意向を示した。ただし、国と国とを比較で

きるようにするためにも、適切な値(摂取者における一人一日当たりの摂取量の 97.5 パーセントイル値)を得るのに適した手順書を準備する必要があることにも言及した。今後のデータ募集に備えるため、IESTI 計算式の見直しの動向も踏まえた上で、わが国の摂取量データを提出できるよう準備しておく必要がある。

IESTI モデルは、下記の WHO ウェブサイトで公表されている。

### ◆ Tracking contaminants in food (WHO)

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

## 1-5. 動物飼料に関連したハザードに関する FAO/WHO 合同専門家会合の勧告

2015 年 5 月 12 日から 15 日にかけて、イタリア・ローマにおいて、飼料及び食品の安全性と公平な貿易の確保に関する FAO/WHO 専門家会合が開催された。専門家会合の目的は、飼料に関連したハザードの知見について現状を改めて確認することであった。議論内容は飼料全体に関連するものであったが、その中に CCPR と JMPR の作業に関連した事項もあり、次のようなハザードの特定と勧告がまとめられた。

専門家会合において、CCPR と JMPR に関係するハザードに関する報告は次の二つである。

- a) 化学物質ハザードとしての有機塩素系及びその他の農薬：飼料生産に使われる植物に使用する特定の農薬について、動物性製品への移行と代謝及び毒性を、農薬の認可や飼

料及び動物由来食品の MRL 設定よりも前に調べるべきである。既存の認可手続きや MRL 設定では、最終的に飼料になる可能性がある全ての植物製品の範囲を必ずしも反映していない。もし範囲外の植物製品が飼料に使用されるものに加工されるのであれば、その植物製品に含まれていた残留物が濃縮される。

- b) 関連性が高くなりつつある飼料生産技術による飼料ハザード及び製品：飼料原料として、昆虫、もともとヒトの食用に製造された食品 (former food)、食品加工副生成物、バイオ燃料の副産物、水生植物や海洋資源などの使用に関心が集まり、生産や利用も増えている。

CCPR と JMPR に対する専門家会合の勧告は次の通り。

- ・ CCPR 及びメンバー国は、飼料に懸念される農薬について MRL を設定すること。
- ・ メンバー国、FAO 及び WHO は、飼料中の残留農薬のリスク評価を支援するために、規制当局に対して、企業に関連データを要請するよう働きかけるべきである。特に、飼料として使用される副産物も含めて、これまで評価されたことがない飼料原料に関連した飼料中の残留農薬を検討すること。

この勧告を受けて JMPR(2015) は次の意見を述べている。

「JMPR は、何年もの間、国際的に貿易

されるさまざまな動物飼料について農薬の MRL を設定しており、今後も継続していく。JMPR は飼料に関する専門家会合の作業を歓迎し、現時点では検討されていないが、飼料の原料として利用されるバイオ燃料の副産物を対象にした MRL の推定に向けた追加の加工試験が必要であるという意見に同意する。しかし、追加の加工試験は、規制当局が求めた場合にのみ実施されるであろう。動物飼料として利用されるバイオ燃料の副産物を対象にした MRL の設定を促進するために、CCPR では、追加の飼料品目を Codex 食品分類に追加することの議論を望むかもしれない。」

現在、Codex 食品分類(CAC/MISC 4-1993)において動物飼料の一次品目(CLASS C Primary animal feed commodities)として記載されているのは次のタイプ/グループである(下線は Group Code)。

- ◆ Type 11 Primary feed commodities of plant origin
  - Group 050 AL : Legume animal feeds
  - Group 051 AF : Straw, fodder and forage of cereal grains and grasses (including buckwheat fodder) (forage)
  - Group 051 AS : Straw, fodder and forage of cereal grains and grasses (including buckwheat fodder) (straws and fodders dry)
  - Group 052 AV : Miscellaneous Fodder and Forage crops (forage)
  - Group 052 AM : Miscellaneous Fodder and Forage crops fodder)

CCPR では、Codex 食品分類の見直し

進められている。2015年の専門家会合の勧告を受けて、将来的には、上記の既存の飼料品目に加えて、バイオ燃料の副産物のような新規の飼料原料となり得る品目の追加についても議論が必要になる可能性が考えられる。

- ◆ Codex 食品分類：

Codex Alimentarius Vol.2 Pesticides Residues in Food 2nd Edition, Codex Classification of Foods and Animal Feeds(CAC/MISC 4-1993)

- ◆ Joint FAO/WHO Expert Meeting on Hazards Associated with Animal Feed (12-15 May 2015)

FAO Headquarters, Rome, Italy

<http://www.fao.org/3/a-az851e.pdf>

## 1-6. 果菜類(ウリ科以外)のグループ MRL の設定プロセス

Codex では、農薬の残留基準の設定のための食品分類に関する文書「Codex Alimentarius Vol.2 Pesticides Residues in Food 2nd Edition, Codex Classification of Foods and Animal Feeds(CAC/MISC 4-1993)」(以下、Codex 食品分類とする)が作成されている。この食品分類は、貿易される食品・飼料(commodity; 以下、農産品とする)に関する限り完全なリストであること、そして農薬の残留の類似性にに基づき食品・飼料をグループ化することを意図しており、そのグループ化に関する原則と基準は次の通りである。

1. 農産品での農薬の残留の可能性が似ている

2. 形態が似ている
3. 生産方式、生育習性などが似ている
4. 可食部
5. 農薬の使用に関する GAP が似ている
6. 残留の挙動が似ている
7. (サブ)グループトレランスの設定には柔軟性を与える

Codex 食品分類には、各農産品が学名等も含めて正確に説明されており、農薬の最大残留基準の設定では、対象となる農産品やその MRL 適用部位を特定するのに非常に重要な意味を持つ。また、Codex では全ての農産品について個別の作物残留試験の実施が経済的にみて正当化できない可能性も認識しており、個別ではなく農産品の“グループ”について MRL を設定するというやり方が導入されている。これは、グループ又はサブグループ内から代表となる農産品(representative commodities)を選定した上で、代表農産品の作物残留試験で得られた残留濃度データを、作物残留試験が行われていない同グループ又はサブグループに含まれるその他の関連の農産品における残留濃度を推定するのに利用するというものである。代表農産品は、商業上の重要性和形態的な類似性、残留特性などにに基づき選定される。選定の原則は次の3つがあり、代表に選定するには少なくとも最初の2つを満たさなければならないとされている。ただし、これらの原則はグループ MRL が設定される農産品全てが同様の農薬の使用パターン又は GAP に従っ

ているという想定のもとで適用される。

- 残留物の濃度が最も高くなるだろう農産物を代表とする。
- 生産と消費がともに、あるいはそのいずれかが主要な農産物を代表とする。
- 形態、生育習性、害虫に関する問題、可食部がグループ又はサブグループに含まれる関連農産物と最も類似した農産物を代表とする。

現在 CCPR では Codex 食品分類の全般的な改訂が進められており、その議論に合わせて、残留農薬のグループ MRL に関連した、同じグループ又はサブグループで残留を外挿するための代表農産物の選定に関する原則及びガイダンス(CXG 84-2012)の改訂も検討された。CXG 84-2012 には、食品分類をもとにした代表農産物の選定例と外挿の対象農産物が別添の Table としてまとめられている。この表に記された代表農産物はあくまで「選定例」であり、農薬が使用される国や地域での状況を踏まえてケースバイケースで選定の判断をできるという柔軟性が備えられている。JMPR による評価においても代表農産物の選定はケースバイケースであり、選定例として示されたもの以外の農産物を代表に選ぶことがあるが、その場合には、その正当性を入手可能なデータに基づき CCPR に示すことになっている。

この CCPR における野菜の農産物グル

ープ(commodity groups)の改訂について、JMPR(2017)が一つの疑問を呈している。その疑問とは、代表農産物と残留の類似性がない、又はありそうにない農産物が同じグループに含まれているのではないか、という点である。問題になったのは、トマト(tomatoes)と peppers のサブグループである。本研究報告では、この課題についての議論の経緯を順に以下にまとめる。

トマトのサブグループについては、トマトとチェリートマト(Cherry tomato)が作物残留試験の結果を入手できた農産物である。JMPR(2017)では、同サブグループに含まれる他の農産物について評価は行っていないが、その中には果実の成長、果実の大きさ(例：ハックルベリーHuckleberries)に違いがあり、果実をくるむ外皮をもつもの(例：ブドウホオズキ Cape Gooseberry)があることなどに言及して、トマト又はチェリートマトにおける残留はその他の農産物における残留の代表とはならないであろうと指摘した。そして、これら作物の相対残留データがないため、トマトについてデータを入手できたら、下記の農産物について個別に MRL を勧告すると決定した。

- VO 2700 Cherry tomato *Lycopersicon esculentum* var. *cerasiforme* (Dunal) A. Gray
- VO 0448 Tomato *Lycopersicon esculentum* Mill.; Syn: *Solanum lycopersicum* L.

peppers のサブグループについても同様に、JMPR(2017)は、オクラ(okra)での残留が peppers とは異なるということが入手可能な情報から示唆されている点に言及した。JMPR は、peppers、ローゼル(roselle)、オオツノゴマ(martynia)における残留を比較した試験は知らないが、生育習性、大きさ、形状の違いから、Bell 型及び non-Bell 型 peppers における残留は、その他の農産品(例：オクラ、オオツノゴマ、ローゼル)における残留の代表にはならないであろうと考えている。これら農産品の相対残留データがないため、Bell 型及び non-Bell 型 peppers についてデータを手に入れたら、次の農産品について MRL を勧告すると決定した。

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

しかし、上述の JMPR(2017)の結論を受け取った第 50 回 CCPR(2018)では、いくつかの国が当該農産品のグループ MRL が勧告されなかったことに懸念を表し、JMPR にて再度検討が行われることになった。これを受け JMPR(2018)では、Codex 食品分類の農産品グループに関する原則と基準を再確認した上で、各農産品における残留の可能性を比較するための指標を決定し、問題となったサブグループの代表農産品について次のような結論を出している。

#### 比較の指標

農薬の葉面散布による残留は初回散布の沈着に大きく左右されるため、異なる農産品についての残留の可能性を比較する場合には、葉面散布による投与当日の残留(つまり投与後 0 日の初期残留濃度)が良い指標となる。JMPR は、1 kg ai/ha の投与率に対してノーマライズされた初期残留濃度のデータベースを構築するために、公開されている論文や EU のドラフト評価書のような公的に利用可能なその他の情報とともに 1993-2017 年の JMPR 評価書を利用した。

#### サブグループ・トマト(VO 2045)について

トマトに関するデータは、入手できた様々な情報からは、大きさで分類するのが難しく、チェリートマトやその他のトマトと区別することが出来なかった。ノーマライズされた初期残留濃度の中央値の比較を比較したところ、サブグループのトマト(012A)が 0.52 mg/kg(n=213)、ブドウホオズキが 0.47 mg/kg(n=2)であった。限られたデータだが、このように同程度の初期残留濃度が得られたという結果は、2017 年 JMPR 会合で示された代表農産品とすることへの懸念を払拭し、トマトに関する残留データをサブグループ全体に外挿することを支持している。

#### サブグループ・peppers(VO 0051)について

ノーマライズされた初期残留濃度の中央値の比較では、オクラの 7.4

mg/kg(n=108)が、他の農産品である peppers chili の 1.8 mg/kg(n=9)、Bell 型 peppers の 0.74 mg/kg(n=40)、non-Bell 型 peppers の 1.1 mg/kg(n=4)よりもはるかに高かった。このデータは、同じ cGAP に従って処理されたとしても、peppers における残留がオクラでの残留を反映しそうにないことを示唆している。食品分類の原則と基準に照らし合わせてオクラを peppers と比べると大きさや形状に違いが見られることから (peppers はつるつるしているのに対し、オクラは畝がありわずかに毛が生えている)、peppers とオクラでは残留の可能性が異なるものと考えられ、前回の JMPR 会合での結論を追認した。しかしながら、この結論を受け取った第 51 回 CCPR(2019)では、MRL 設定においてオクラをサブグループ peppers から外すことに複数国から懸念が示されたため検討をさらに継続することとなり、まずは検討のためのオクラの残留農薬に関するモニタリングデータと作物残留試験データの提出がメンバー国に呼びかけられた。データ提出についてはケニアがその意思を表明している。データ収集にあたり、現行では MRL 設定にモニタリングデータのみを使用することは GAP 情報などが得られないスパイスに限られていること、今後、グループ及びサブグループ内での残留農薬の外挿において他にどのような科学的根拠を検討すれば良いのか、また異なる農作物でのモニタリングデータと作物残留試験データに何らかの相

関性があるのかなどを JMPR が検討できるようにするためにデータが必要であることが確認されている。従って、本件に関する議論は現時点では中断され、データ収集が行われているところである。

#### サブグループ・ナス(eggplants)

現行では、GAP が等しくナスの残留データがない場合には、トマトをナスに外挿することが勧告されている。ノーマライズされた初期残留濃度の中央値の比較では、ナスが 0.97 mg/kg(n=28)であるのに対して、トマトは 0.52 mg/kg(n=213)であり外挿するには値が低すぎる。Bell 型 peppers の 0.74 mg/kg(n=40)、non-Bell 型 peppers の 1.1 mg/kg(n=4)の方がナスの値に近く、peppers が、外挿のための代表農産品により適していることを示していることから、JMPR(2018)は、サブグループ・ナスに外挿するのにあたり GAPs に問題がなければ、peppers から外挿できると合意した。

以上、食品分類に基づくグループ MRL の設定プロセスにおける代表農産品の選択に関する、JMPR の検討の経緯をまとめた。わが国の残留基準設定においても、Codex 食品分類や残留農薬のグループ MRL 設定の考え方を参考にした取り組みが現在進行中である(平成 29 年 6 月 22 日、平成 30 年 7 月 12 日及び平成 31 年 3 月 29 日薬事・食品衛生審議会農薬・動物用医薬品部会)。本報告でまとめた JMPR による

代表農産品の検討は、わが国の食品分類やグループの代表農産品の選定プロセスにとって参考になる。

【厚生労働省】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)

[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji\\_127891.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-yakuji_127891.html)

### 1-7. 生涯よりも短期の暴露推定

JMPR の評価では、CCPR に提案する MRL の設定とともに、その MRL が消費者の安全を十分に確保できるのかについても検討している(暴露評価)。残留農薬への暴露については、これまで、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考慮しており、1 日より長く生涯よりも短い期間の暴露については検討していなかった。しかしながら、慢性暴露になるまでの幅広い暴露期間を通して毒性影響の可能性が変わらない、つまり有害な影響の兆候が暴露される期間に関係しないという事象が動物試験の結果からまれではないことが示されており、食事暴露量が長期的(生涯暴露)には ADI よりも低いですが短期的に ADI よりも高い場合に有害影響が生じる可能性への懸念が示された。そのため JMPR(2014、2015) では、生涯よりも短期の暴露による影響を評価するためのモデル開発が必要であると判断され、専門作業部会の設置が勧告され

た。

この課題については現在も検討中であるが、議論の背景や進捗状況を知っておくことも重要であることから、これまでの検討の経緯について以下にまとめる。

農薬の中には動物用医薬品としても使われる化合物があるため、この課題は JECFA とともに議論が進められている。

JMPR(2015) の勧告を受け、まず JMPR/JECFA 合同作業部会(2017)において検討がなされた。作業部会では、動物用医薬品としても農薬としても両用される化合物について、両方の目的で使用された場合に、1)推定暴露量が ADI を下回るのか、2)JMPR と JECFA がそれぞれ利用している現行の食事暴露評価法で比較可能な推定を行えるのかどうか、3)JMPR と JECFA の現行の食事暴露評価は、各国の推定食事暴露量と比較して、十分に保護的な推定を行えるのかどうか、という視点で食事暴露評価の方法論について議論された。

JECFA と JMPR の食事暴露評価に用いられるデータは、残留濃度についてはともに中央値を使用するものの、食品の摂取量データ (consumption data) は次のように異なる。

JMPR :

IEDI(International Estimate of Daily Intake)

WHO の GEMS/Food クラスタダイエットに基づいている。GEMS/Food クラス



ターダイエットは、FAO food balance sheets をもとに、1人当たりの平均的な一日摂取量を示している。クラスターとは 20 食品の摂取パターンの類似性をもとに世界の国を分類したもので、現在は 17 クラスターからなる。

#### JECFA :

#### GECDE(Global Estimated Chronic Dietary Exposure)

JECFA による残留動物用医薬品の暴露評価には、以前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 300 g、肝臓 100 g、腎臓 50 g、脂肪 50 g(ここまでの家畜部位を合わせて 500 g)、魚肉 300 g、乳 1500 g、卵 100 g、蜂蜜 20 g)を使用していた。このモデルダイエットの食品摂取量と残留濃度の中央値から求められた暴露量が EDI(Estimated Daily Intake)と呼ばれる。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 によるアプローチが提案された。GECDE は、習慣的な多量摂取者を考慮に入れており、ある一つの食品の高用量暴露量(consumer-only の 97.5th パーセンタイル摂取量×残留濃度の中央値)と、それ以外の食品の平均暴露量(total population の平均摂取量×残留濃度の中央値)を合わせたものである。用いられる各国の食品摂取量データは、2 日以上個人の食事記録をもとにして体重 kg 当たりで

示される。97.5th パーセンタイルを用いたのは、提出される食品摂取量データとして一般的な値であることが理由で、90th や 95th でも慢性的な多量摂取として考えることができるとしている。それらの摂取量データの入手には、FAO/WHO の CIFOCOSs(chronic individual food consumption – summary statistics)が利用できる。CIFOCOSs は、26 カ国の 37 調査で得られた個別食品摂取量をもとにした要約統計量であり、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 2012 年に構築され、2018 年に更新された。更新版では、Codex 分類と EFSA の FoodEx2 分類がマッピングされている。

作業部会は、IEDI と GECDE のそれぞれの特徴から、IEDI は子供における暴露には対応しておらず、慢性暴露の推定には適しているが生涯よりも短期の暴露を推定するには向いていないことを指摘し、GECDE の方が生涯よりも短期の暴露を推定するのに適しているとの結論を出すとともに、下記のような勧告をまとめた。

#### 農薬と動物用医薬品に両用される化合物について

1. JECFA と JMPR は、常に、両用による暴露を考慮するように努めること。
2. 近い将来、同じ動物性食品での動物用医薬品の使用と農薬の使用による残

留濃度を、食事暴露評価のために提供される残留データとして追加すべきである。

3. JECFA 及び JMPR は、両用される化合物の暴露評価をより良くするために残留物の定義を統一するように努めること。
4. GECDE モデルを、より正確に各国の推定食事暴露量を網羅するために改良すべきである。

#### 生涯より短期の暴露について

1. 暴露評価とハザード評価をよりの確にリンクさせるため、JECFA と JMPR は、感受性が高い集団とそれら集団に関連する暴露期間を、検討対象の各化合物の毒性ファイルから、明確に同定すべきである。
2. JECFA は、このガイダンスを食品化学物質の今後の評価に導入し、その経験をもとに適宜改良すべきである。
3. JMPR は、毒性学的エンドポイントに応じて、個別食品摂取量データ (individual food consumption data) の利用を検討すべきである。

#### 食事暴露評価の方法論について

1. さらに改良した GECDE を、生涯よりも短期の暴露を評価するために使用すべきである
2. 検討対象の化合物への暴露は、CIFOCoss で入手可能な個別食品摂取量調査を利用して評価すべきである
3. 97.5th パーセンタイルよりも、信頼で

きる最大パーセンタイルを全てのケースについて使用すべきである。

#### 食品摂取量データの収集について

1. FAO と WHO は、さらに広範な国と集団をより完全に網羅できるようにするため CIFOCoss データベースの更新を継続すべきである
2. 可能な限り、FAO と WHO は、EFSA の FoodEx2 分類に基づきデータを収集すべきである。FoodEx2 分類は Codex 分類よりも詳細である。
3. CIFOCoss で収集したデータを一次農産品(raw agricultural commodities)のデータに変換するための換算表を開発すべきである。

これらの作業部会による勧告を受け、第 85 回 JECFA(2017)では、毒性学的影響の特性と感受性が高い集団、その集団における暴露期間を考慮して、生涯よりも短期の暴露に関するリスクキャラクターゼーションのための「決定木(案)」を作成した。

この決定木(案)について、JMPR(2018)も毒性学的な視点と、暴露評価に用いる摂取量データの視点から検討を行い、主に次のような意見を出した上で、「決定木(案)」は役立つアプローチではあるが改善の必要性があるとの意見で合意し、今後も議論を継続すべきであると勧告している。

#### 毒性学的な検討

- 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

生じるサブ集団というのは、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。

- 決定木(案)において、毒性学的な懸念がある集団を同定するための判断基準(decision points)に使用した係数3は、97.5th パーセンタイル暴露量と平均暴露量との比率に基づく。複数の試験で得られた基準点(points of departure : PODs)を比較するなら、毒性試験それぞれの強さ(power)を考慮することが必要である。もし暴露よりも毒性をもとにして1桁以内の差であるならば、PODsは類似していると考えべきである。そのため、決定木の見直しとして、判断基準に係数10(3よりもむしろ)の利用を提案する。
- 生涯より短期の暴露について特別な懸念があるのかどうかを評価するには4~104週間で実施されたラット(及びマウス)試験から十分な情報を得られる。
- 毒性が親化合物よりも代謝物の方が高いものがあるが、多くの場合は、代謝物についての長期試験のデータが入手できないであろう。代謝物の親化合物に対する強さについて結論を出すのが可能であれば強さ係数(potency factor)をリスクキャラクター化に用いることができる。よって、決定木は、可能であれば、そして可能な限り、代謝物についても適用すべきである。

- 急性参照用量(ARfD)の検討が必要な化合物については、そのもとになったPODがADIのもとになったものと同じで、子供と成人の急性暴露に懸念がないなら、生涯よりも短期の暴露についての懸念もないだろう。

#### 食事暴露についての検討

- JMPRで従来使用してきたIEDIは、特定の年齢/性別の集団、生涯よりも短期の暴露を評価するために必要であろう多量摂取者の集団に関する情報は提供できない。
- JECFAのGECDEは、生涯よりも短期の暴露による影響が懸念される化合物の評価に適しているだろう。しかしながら、このアプローチをJMPRの一般的な手順に組み込むには、より広範な農薬に関して利用可能であるか確認する必要がある。
- CIFOCoSSデータベースに摂取量データを集約するには、各国から提出される摂取量調査において、食品の一貫したコード化の作業が必要である。WHOが、消費されるものとして報告された食品についてのみ、EFSAのFoodEx2コードを利用するデータベースを現在更新中である。

## **2. WHO パネルによる評価に関連した課題**

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EHC 240は、JMPRと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。

## 2-1. EHC 240 改訂作業が完了した章節

### 2-1-1. 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。

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。

#### <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。

## 2-1-2. 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。

#### 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(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が頻り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、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NOELよりもBMDの方が好まれている。しかし、BMDが頻り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。それに対して今回の改訂版(Second edition)では、PODを求める方法にはNOEL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(NOEL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 による残留農薬の評価でも検討する可能性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として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、ヒト腸内細菌網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

### 2-1-3. 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際の考え方、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。

## 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を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>、99<sup>th</sup>)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。

### 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、パーセント別別の摂取量データを得られる。CIFOCOSss は、Codex 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手に入れる。

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 CIFOCOSss 更新時には、Codex 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 CIFOCOSss 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 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 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)を用いている。

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。

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(参考:本分担課題「1-7. 生涯よりも短期の暴露推定」に詳細を記した)。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。

## 2-2. 検討作業中

### 2-2-1. 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、CCCCF、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化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。
- 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、GAP、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)

#### 2-2-2. 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む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。

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。

#### 2-2-3. 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評価書にGeneral considerationsとして報告されたFAOパネル及びWHOパネルによる評価に関連した検討課題についての調査結果をまとめた。これらの検討課題の一部は現在も検討中であるが、最終結論がまとまった後には、FAOパネルにかかわる検討課題についてはFAOマニュアルに、WHOにかかわる検討課題についてはEHC

240の改訂版に収載されるものと予測される。FAOマニュアルとEHC240は国際的な評価の原則と方法が記されたものであり、わが国の農薬評価及び食品中化学物質のリスク評価の原則を国際的に調和させる上で重要なものである。本研究の調査結果を参考に、議論の背景や経緯を知っておくことは、FAOマニュアルやEHC240に収載された最終的な方法論や原則を理解する上で役立つであろう。

#### **E. 研究発表**

特になし

#### **F. 知的財産権の出願・登録状況**

特になし