

令和5年度厚生労働科学研究費補助金 食品の安全確保推進研究事業

残留農薬規制における国際整合を推進するための研究

研究分担報告書

農薬 MRL 設定に関する国際標準とその動向に関する研究

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

研究要旨

厚生労働省は、残留農薬規制の一環として農薬の最大残留基準値(MRL)を設定し検査体制を構築している。食品がグローバルに流通する今日においては、国際的な水準で国民の健康を保護し食品の商取引の公正性を確保するために、MRL 設定や検査体制の国際整合が必須である。そのため厚生労働省は、これまでに実施した研究の成果も踏まえて「食品中の農薬の残留基準値設定の基本原則について」を策定し、令和元年に公開した。本基本原則が策定されたことにより、各論に課題があるものの、総論としてはわが国においても国際標準といえる MRL の設定が可能となった。しかし、科学の進捗や社会経済的な変化を背景として新たな課題が生じた特定されることによって、国際標準の MRL を設定するための方法や考え方も変わっていく。従って、将来の MRL 設定への影響を見通しつつ現在行われている国際的な議論の動向を把握する必要がある。

本研究においては、将来的な MRL 設定の方法や考え方に影響を与える議論の中心である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues;JMPR)に焦点を合わせ、JMPR が発行する報告書に含まれる一般的検討事項の内容を翻訳するとともに議論を整理し論点を明らかにした。その結果、国際短期ばく露量推定に関する議論や MRL の外挿に関する議論、水田における後作物に含まれる農薬残留物に関する議論等において、今後のわが国の残留農薬規制において検討すべき課題が示唆された。

A. 研究目的

厚生労働省は、農薬残留物規制の一環として農薬の最大残留基準値(MRL)を設定し検査体制を構築している。食品がグローバルに流通する今日におい

ては、国際的な水準で国民の健康を保護し食品商取引の公正性を確保するために、MRL 設定や検査体制の国際整合が必須である。そのため厚生労働省は、これまでに実施した研究の成果も踏ま

えて「食品中の農薬の残留基準値設定の基本原則について(以下、基本原則とする)」を策定し、令和元年に公表した。

本基本原則においては、MRL 設定時に考慮する各種データには可能な限り経済協力開発機構(OECD)が発行するガイドラインに従った要件を課すことや、Codex 委員会による食品分類や規格基準値等を参考にすることが明記されている。また、本基本原則においては、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)による MRL 導出のための基本的な考え方と方法が採用されている。そのため、本基本原則が策定されたことにより、各論の課題は残されているものの総論としては、わが国においても国際標準といえる MRL の設定が可能となった。しかし、科学の進捗や社会的な変化を背景として新たな課題が生じそして特定されるとともに、国際標準といえる MRL 設定のための考え方と方法も変わっていく。

上記の通り、MRL 設定のための考え方や方法は 1 度合意等されたら 2 度と変わらないという性質のものではない。新たな科学的知見の蓄積や課題の発生あるいは特定、議論の深まりなどを経て更新されていくものである。このことは、JMPR の FAO パネルが MRL 導出の基本となるデータの要件や解析方法並びに考え方をまとめたマニュアル

「Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of

maximum residue levels in food and feed」(FAO Plant Production and Protection paper 225)に基づく評価を継続するうちに、科学的な進捗に合わせて新たな課題を特定し、その課題への取組を通じてマニュアルを改定することに端的に表れている。

本研究においては、将来的な MRL 設定における考え方に影響を与える議論の中心として JMPR に焦点を合わせ、JMPR が発行する報告書に含まれる一般的検討事項を中心にその内容を翻訳するとともに整理し論点を明らかにした。

B. 研究方法

2019 年から 2022 年までの 4 年間に開催された JMPR 会合の報告書 (2019 年報告書、2019 年 追加報告書、2021 年報告書、2021 年追加報告書、2022 年報告書)を HP*から入手した。Covid-19 拡大予防対策のため、2020 年の JMPR 会合は開催されていない。

入手した 5 つの報告書について、各報告書の一部として必ず含まれる一般検討事項(General consideration)を対象に、将来の MRL 設定に影響を及ぼす可能性のある議論を抽出し、翻訳するとともに解説並びに論点の整理を試みた。なお、JMPR は FAO パネル(FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and Environment)と WHO パネル (the WHO Core Assessment Group)とに分かれる。FAO パネルは、農薬

の残留に関わる各種データの評価を担当し MRL 導出を主な役割とする。また MRL 導出の一環としてばく露量を推定し評価する。WHO は農薬残留物の毒性評価を担当し、健康に基づく指標値(Health-Based Guidance Values; HBGVs)の確立を主な役割とする。本研究では、厚生労働省が実施する MRL 設定とばく露量評価に直結することから、FAO パネルから報告された一般的検討事項のみを対象とした。

*(<https://www.fao.org/pest-and-pesticide-management/guidelines-standards/faowho-joint-meeting-on-pesticide-residues-jmpr/reports/en/>)

C. D. 結果及び考察

CD-1. JMPR 報告書(2019 年－2022 年)において取り上げられた一般検討事項の整理

まず、検討対象とした 5 つの JMPR 報告書の一般検討事項として取りあげられた議論について報告書ごとに列記する。

2019 年報告書

1. the Environmental Health Criteria (EHC) 240 の更新
2. 複数の化学物質に対する複合ばく露
3. 食品中の化学物質の遺伝毒性評価に関するガイダンス
4. 国際短期ばく露推定量(International Estimate of Short-Term Intakes; IESTI)計算式を評価するための急性ばく露量の確率論的モデリングの結果
5. 残留農薬を対象とした最大耐容量

(maximum tolerated dose; MTD)に基づく評価から動態学的最大容量(kinetically-derived maximum dose; KMD)に基づく評価への移行に伴う毒性学的な解釈のためのガイダンスの必要性

6. クロルピリフォスに関する意見
7. 毒性学的な履歴管理データ(HCD)の適切な使用に関する EHC 240 ガイダンスの修正の可能性
8. 最大残留濃度の推定におけるモニタリングデータの使用

2019 年追加報告書

1. 臨時に追加開催された JMPR 会合について

2021 年報告書

1. JMPR 会合をバーチャルに開催することの利点と課題
2. IESTI 計算式
3. 毒性学的な履歴管理データ(HCD)の適切な使用に関する EHC 240 ガイダンスの改定に関する必要性の最初の検討
4. 非線形配置動態の評価と解釈に関するガイダンス
5. サブグループ 027A ハーブ(草本植物)に外挿するために葉菜類残留物データを使用することへの勧告

2021 年追加報告書

1. JMPR の臨時会合をバーチャルに行ったことのフィードバック

2022 年報告書

1. ヒト腸内細菌叢に対する農薬残留物の影響に関するデータへの要求
2. 非線形体内動態(KMD)
3. in vitro 突然変異アッセイにおいて陽性となった結果の解釈とフォローアップ
4. 農薬と動物用医薬品の残留物、食品添加物、汚染物質の安全性評価のためのリスクに基づく決定木アプローチ
5. in vitro の動物実験の不必要な使用
6. オクラを対象とした MRL の確立
7. バックログを減らすための JMPR 手続きの強化
8. 残留物の定義に関する OECD ガイダンスの更新
9. 水田における稲作後に輪作される作物における残留物に関する情報
10. ピラゾール共通代謝物

CD-2. 厚生労働省による MRL 設定 (ばく露量推定を含む) に直接関連する事項の抽出と論点の整理

JMPR が 2019 年から 2022 年までに発行した報告書により報告された一般検討事項の中から、厚生労働省の MRL 設定(ばく露量推定を含む)に直接関連する事項を抽出して以下に整理し論点をまとめた。各事項の翻訳を別添 1 に示す。

CD-2-1. 国際短期ばく露量推定の計算式に関する議論

短期ばく露量の国際的な推定値(Internatioal Estimate of Short Term Intake; IESTI)を得るための計算式(IESTI 計算式)

が国際的に使用されている。JMPR において MRL 案を導出する際の短期ばく露評価において使用される IESTI 計算式が国際標準であり、“Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed”(FAO Plant Production and Protection paper 225)に収載されている。わが国においても可能な場合には国内の農薬使用に起因する残留量を考慮して同一の計算式を用いて短期ばく露量を推定し、対応する HBGV である急性参照用量(Acute Reference dose; ARfD)との比較を通じて MRL の妥当性、すなわち農薬を適正に使用した結果としての残留物濃度の指標がヒトの健康危害への懸念につながらない値として設定されていることを確認している。

本 IESTI 計算式は EU における短期ばく露量の推定にも使用されており、長期並びに短期のばく露量推定が可能なスプレッドシート(PRIMo)に搭載されている(<https://www.efsa.europa.eu/en/applications/pesticides/tools>)。しかし、EU において使用される IESTI 計算式には、先述の国際標準の IESTI 計算式からの変更点が含まれる。例えば、国際標準の IESTI 計算式においては、作物残留試験において得られた残留物濃度の最高値(HR)が使用されるが、EU の IESTI 計算式においては、HR の代わりに MRL の値が使用される。この IESTI 計算式に関する国際標準と EU 標準との違いを背景に、国際標準の計算式を EU 標準の計算式により置き換えることが意図され、

2016 年に開催された Codex 残留農薬部会 (CCPR) 第 48 回会合にオーストラリアとの共同で EU が疑義を呈したことにより議論が開始された。

EU は CCPR による IESTI 計算式の変更を強く主張した。具体的には、IESTI 計算式に含まれるパラメータの変更や複数の計算式の統廃合を提案した。しかし、公衆の理解を得ることが目的として強調され、かつ提案には科学的に妥当とは考えることのできない内容が含まれており、さらには IESTI 計算式の変更の影響として既存の Codex MRLs (CXLs) が失われる可能性も明らかとなった。そのため、議論は紛糾した。そのような状況の中、わが国は IESTI 計算式に含まれるパラメータ等に関する検討は、リスク管理機関である CCPR の所掌範囲外であり、リスク評価機関である JMPR の所掌であることを指摘した。このわが国の指摘により、議論の方向性は大きく変わり、実質的な IESTI 計算式の変更に関する検討は JMPR においてされることとなった。CCPR 第 49 回会合において、本議論に関する作業は以下に限定することも決められた。

- ・現在の IESTI 計算式から生じる利点と課題、またそれらのリスク管理、リスクコミュニケーション、消費者保護目標と食品の取引に対するインパクトの実例となる注解を見直し提供する。

- ・ JMPR 事務局を通じて、リスク評価者に提供することを目的に、その他の情報とともに、農産品のバルキングとブレン

ディングに関する適切な情報を収集する。

その後、会合ごとに議論の進捗は異なったものの、CCPR による IESTI 計算式に関する議論は、2022 年にバーチャルで開催された CCPR 第 53 回会合まで継続した。CCPR 第 53 回会合において JMPR 事務局は、“(IESTI 計算式の見直しによる)改善効果が認められる場合もあるが、JMPR のリスク評価の一部として使用されている現在の IESTI 計算式は、総じて、消費者の保護を確実にし、勧告された MRLs への信頼を提供するという目的に合致しているとした 2019 年会合の結論を確認した”。と説明した。これに対し EU は反発しつつも FAO/WHO 専門家グループにより議論がされる場合には貢献の意思があることを表明し、また EU においては引き続き検討を続けることを説明した。最終的には CCPR 第 53 回会合の議長を務めた Prof. Guibiao Ye により、2021 年の JMPR 報告をもって本議題については当面の間、議論を中止することが宣言された。しかし、今後、改めて議論される可能性は残されている。

IESTI 計算式の変更に関する EU の主張の多くは科学的ではなく、かつ国際社会において共有され得る特段の必要性や利点が認められなかったことから、何ら成果をみないまま議論は中止された。しかし、EU の主張には、集団の平均体重当たりの消費量の代わりに個人の体重当たりの消費量を IESTI の計算において使用すべきとの

科学的に正しい主張も含まれており、そのような点については、わが国におけるばく露量推定においても、積極的に検討していくべきと考える。

この IESTI 計算式の改定に関する議論について、2019 年並びに 2021 年 JMPR 報告書には以下の報告がある。

2019 年報告書により報告された「IESTI 計算式を評価するための急性ばく露量の確率論的モデリングの結果」

要点：7 つの国の食品消費量と 47 農薬との組合せについて確率論的な方法により急性の食事性ばく露量が推定された。その結果の多くは、消費者の健康が十分に保護されていることを示していた。

2021 年報告書により報告された「IESTI 計算式の変更に関する JMPR の見解」

要点：JMPR は、多食者を対象とした急性の食事性ばく露量(消費者のみを対象としたばく露量の 97.5 パーセンタイル値)の確率論的なベンチマーキング研究に基づき、JMPR のリスク評価の一部として使用されている現在の IESTI 計算式が消費者を確実に保護するという目的に適合しており、勧告された MRL の採択が公衆衛生上の懸念につながらないと予測されることへの信頼を提供する、とする 2019 年 JMPR の結論を確認した。その上で、CCPR により明確にされるべき定量的な消費者保護レベルがないことが課題であるとも指摘した。IESTI 計算式に含まれるパラメータに関連して、個人の単位体重当たりの食品消費量の使用など合理的な内容が提案さ

れていることもあり、入力のパラメータとして最も適切で科学的に頑健なデータについて確実にするガイダンスを開発するための FAO/WHO 専門家グループの設置が提案された。なお、JMPR が提案した専門家グループの設置予定がないことが CCPR 第 53 回会合中に WHO 事務局により発言されている*

*渡邊の個人的な記録による。

CD-2-2. 複数の化学物質に対する複合ばく露

MRL 設定においては、毒性評価とは別に、農薬残留物の物理的・化学的特性試験、作物代謝試験、家畜代謝試験、作物残留試験等、様々な試験により得られたデータが多角的に検討され、MRL 案が導出される。その後、消費者の健康危害への懸念が生じないことをばく露評価によって確認した後、導出された MRL 案を MRL として設定する。このばく露量評価においては、ばく露評価を目的とした残留物の定義により規定された農薬残留物を対象に、短期ばく露量並びに長期ばく露量を点推定する(決定論的に推定する)ことが求められる。上述の通り、現在のばく露評価においては、1 つの農薬から生じ定義された残留物を対象としたばく露量推定が求められている。このようなばく露評価に加えて、米国や欧州には複数の化学物質に対する複合ばく露を評価すべきとする意見がある。

2019 年報告書により報告された「複数の化合物に対する複合ばく露」

要点：欧州において 2015 年～2019 年に実施された Euromix プロジェクトでは、多数の化学物質への複合ばく露を課題とし、リスク評価のためのアプローチと方法論の開発が進められた。また、2019 年には、FAO/WHO 専門家によるコンサルテーションが行われ、該当する HBGV の 10%を超える場合には、複合ばく露によるリスク評価を実施する必要があること等を含む勧告が出された。さらに 2020 年に改定された EHC 240 の第 6 章には、複合ばく露量を推定するための方法論として確率論的アプローチが有効であると記述されるとともに、累積リスク評価のためのガイダンスが含まれた(EHC240 の第 6 章に含まれた累積リスク評価のためのガイダンスの翻訳は別添 2 に示す)。

JMPR により新規評価されたピフルブミドのばく露量が該当する HBGV の 10%を超えたために複合ばく露評価の対象になったが、ピフルブミドを含む化合物のグループが存在しなかったため評価は行われていない。しかし、複合ばく露への懸念があり、基本的なアプローチと考え方は既に示されているため、今後の農薬残留物の評価における実施が不可欠となる可能性がある。

CD-2-3. 最大残留濃度の推定におけるモニタリングデータの使用

農産品(食品)の MRL 設定においては、残留物濃度が最大になる使用方法(cGAP)に従い農薬を投与した結果として得られ

る作物残留試験データを使用することが基本である。ただし、過去には農薬としての使用が認められていたものの現在は使用が禁止されているにも関わらずその持続性の高さから環境中に存在し汚染物質のように扱わざるを得ない物質 (DDT やクロルデン等)の残留物濃度(extraneous residue levels)と、MRL 設定対象がスパイス類の場合の最大残留物濃度の推定には、モニタリングデータの使用が認められている。

2019 年報告書により報告された「最大残留濃度の推定におけるモニタリングデータの使用」

要点：作物残留試験の実施には、大きな費用が必要となる。MRL 設定に係る経済的負担は、発展途上国等が CXLs を自国の基準値として採用する動機の 1 つになっている。この構造の中で、作物残留試験が行われていないが CXLs の設定が望まれる食品が課題となることは容易に想像される。しかし、JMPR は extraneous residue levels 並びにスパイス類を対象とした最大残留濃度の推定以外にはモニタリングデータの使用を認めないとした合意を確認し、作物残留試験データを使用して乾燥唐辛子並びにカレーハーブの MRLs を導出した。国際整合の観点からは、わが国においても、extraneous residue levels の推定やスパイス類を対象とした MRLs 設定のための最大残留濃度の推定のために、モニタリングデータの使用が可能である。しかし、該当するデータが十分に蓄積されている

かは不明である。また、extraneous residue levels で管理すべき農薬残留物には汚染物質管理の考え方である ALARA(As low as reasonably achievable)の原則を適用すべきとも考えられる。そのため、データの蓄積と定期的な解析の結果に基づき、MRLs の見直しを実施することが適当であるとも考える。

CD-2-4. サブグループ 027A ハーブ(草本植物)に外挿するために葉菜類残留物データを使用することへの勧告

世界中に存在する全ての農作物について作物残留試験を実施することは、労力や費用の観点から現実的ではない。特に、流通量や消費量が少なく、主要ではない農作物(マイナー作物)の作物残留試験の機会通常少ない。特定の食品(生鮮農産品)について取得された作物残留試験データに基づき、その食品を対象とする MRL を設定することが原則であるが、原則に従い設定された MRL を農薬の残留の仕方や程度が類似している他の作物に由来する食品に適用する場合がある。これを外挿(extrapolation)と呼ぶ。ある食品を対象に設定された MRL がどのような食品に外挿可能かを判断するための指標が代表作物であり、代表作物選択の原則が

「Principles and Guidance on the Selection of Representative Commodities for the Extrapolation of Maximum Residue Limits for Pesticides to Commodity Groups」(CXG 84-2012)に示されている。

要点：本議論では、ハーブ類への MRL 外挿が意図され、外挿元となる作物(生鮮農産品)の選択について検討されている。

JMPR は外挿先となるハーブ類また外挿元の候補であるレタス、ハウレンソウ、マスタードグリーンについて集められた多数の農薬残留物データの解析結果に基づき、予想されたレタスあるいはハウレンソウではなく、マスタードグリーンを代表作物として選択した。

初期投与による残留物の付着量に着目するなど、データの解析方法に見習うべき点もあるが、この議論の本質は、代表作物の選択においても機械的な当てはめを行うのではなく、データに基づく考察が必用であることを JMPR が示したことにある。代表作物としての妥当性が十分に立証されている主要な生鮮農産品に関して、今回のような議論が起こる可能性は低いかもしれない。しかし、データを適切に解析しその結果に基づき判断するという基本的な姿勢からは、新規の議論が行われ MRL 設定に影響する可能性がある。

CD-2-5. 農薬と動物用医薬品の残留物、食品添加物、汚染物質の安全性評価のためのリスクに基づく決定木アプローチ

2000 年代の初頭、動物用医薬品残留物のリスク評価に関して、データパッケージの不足等により通常実施される評価が実施できない場合への対策が FAO/WHO 食品添加物専門家会議(JECFA)で議論された。その後、ワークショップ等の機会を

経て、2006 年に開催された JECFA 第 66 回会合において、動物用医薬品の安全性評価のための包括的なアプローチとして決定木の開発が決められた。その後、新たなリスク評価手法の導入とリスク評価対象の拡大を伴いながら、決定木の開発は進められた。現在は、JECFA、JMPR そしてばく露評価の 3 つの委員会(committee)の専門家で構成される EWG を設置し、2023 年あるいは2024 年の最終化を目途として、決定木アプローチの更なる開発が JECFA により勧告されている。

要点：食品安全分野におけるリスクアナリシスの原則に従い、リスク評価者はリスク管理者と機能的な独立性を維持しつつもコミュニケーションを取る必要がある。このリスクアナリシスの原則も含むリスク評価のための決定木の開発が最終段階を迎えようとしている。現時点版の決定木が 2022 JMPR 報告書の Figure 2.4.1*に示されているが、上記のリスクアナリシスの原則をベースに、リスク評価のためのデータへの要求、HBGVs の設定、ばく露量の推定と評価、ばく露評価における TTC アプローチやばく露マージンの考え方等が要素となっている。2006 年に決定木の開発が決められた時点では、これら要素のいくつかはリスク評価上の要素としては考えられていなかったと思われる。このように新たなリスク評価の要素を取り込んだ最新の決定木が、動物用医薬品残留物の他に農薬残留物、食品添加物、汚染物質等に対象を拡大しつつ、

食品の安全性評価の道筋の判断に使用されていくものと考えられる。食品安全行政の一貫性を保つために、多様な物質を対象とする横断的なリスク評価のための決定木が、わが国においても活用されることが期待される。

*翻訳版は本報告書別添 1-6 を参照

CD-2-6. 水田における稲作後に輪作される作物における残留物に関する情報

水稻を栽培した後の水田において他の作物を後作した場合、後作物に含まれる残留物の評価が現在の FAO マニュアルでは考慮されていない。このため、2022 年に開催された JMPR はベンズピリモキサンについて一切の MRL 案を勧告しなかった。現在の FAO マニュアルの見直しにより、MRLs、STMR、HR の推定において後作物による土壌からの農薬残留物の吸収を検討することが必要となる。

要点：現在のわが国においては、後作物には農薬残留物が含まれないようにすることを前提としており、後作物に含まれる残留物を管理するための MRL 設定の考え方やデータ評価のシステムがない。一方、JMPR においては、後作物由来のばく露評価が求められるなど、後作物に含まれる農薬残留物がリスク管理対象とされることに加えてリスク評価の要素としても強く意識されるようになっている。わが国においても OECD ガイドラインを参照するなどして、国際整合した後作物における農薬残留規制の導入が求められる

ところである。後作物における農薬残留物のリスク管理の詳細は、本研究班清家分担報告書を参照のこと。

CD-2-7. その他の事項

本研究においては、今後の MRL 設定に影響を与える可能性のある議論を JMPR 報告書の一般検討事項から抽出して翻訳するとともに論点を整理した。JMPR 報告書にはこの一般検討事項の他に、JMPR が導出し CCPR に勧告した MRL 案に対する加盟国からの懸念事項を扱う「CCPR により提示された特定懸念事項への回答 ; Response to specific concerns raised by the Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR)」も含まれる。この項目において報告されている特定の MRL 案を対象とした Codex 加盟国の懸念とそれに対する

JMPR による回答により構成される議論の検証を通じて、わが国における今後の MRL 設定に役立つ情報を抽出できる可能性がある。次年度以降の研究においては、そのような可能性についても検討する。

E. 研究発表

1. 論文発表

富田耕太郎, 渡邊敬浩, 中村公亮 ; 第 53 回コーデックス残留農薬部会(CCPR53), 食品衛生研究, 73(4),29-39 (2023)

富田耕太郎, 島田直朗, 渡邊敬浩 ; 第 54 回コーデックス残留農薬部会(CCPR54), 食品衛生研究, 74(2),33-45 (2024)

2. 学会発表

特になし

別添 1-1

2019 年 JMPR 報告書により報告された「IESTI 計算式を評価するための急性ばく露量の確率論的モデリングの結果」

短期ばく露量の国際的な推定値(the Internatinoa Estimate of Short-term Intake; IESTI)のレビュープロセスの一部として、国の食品消費量調査と公的なモニタリングプログラムにより得られた農薬残留物濃度とを組み合わせた確率論的なアプローチに基づいて、異なる集団/国を対象とした食品中の 47 農薬残留物に対する急性の食事性ばく露量評価が WHO により実施された。

JMPR では、オーストラリア、ブラジル、カナダ、欧州 4 カ国(チェコ、フランス、イタリア、オランダ)そして米国の結果を含む評価のプレゼンテーションが行われた。2 つのモデリング試行に基づく ARfD に占める割合として表現された、ARfD を超過した急性経口ばく露量推定値の評価が報告された。

最初の試行においては、2 つのアプローチに対して同一の残留物の定義を使用して、確率論的なモデルから得られた急性の食事性ばく露量推定値と IESTI の結果とが比較された。確率論的なモデルにおいては、2 つのシナリオが施行された。農薬が 10%使用された場合、すなわち定量されないサンプルの 10%のみが農薬残留物を含むと想定される場合(90%のサンプルの濃度をゼロとし 10%のサンプルの濃度が LOQ であると想定する場合)と、農薬が 100%使用されたと想定する場合(全ての農産品に農薬が投与されており、定量できないサンプル 100%の濃度を LOQ とする場合)である。適切な場合には、消費された食品を生鮮農産品に変換するために、国の食品消費データに対して変換係数が適用された。結果は成人(16 歳以上)並びに小児(6 歳以下)について報告された。

確率論的なモデルからは、検討した全ての国と集団について、該当する ARfD を超過するリスクがないことが示された。急性の食事性ばく露量の 97.5 パーセンタイル値は、成人については ARfD の 10%未満であり、小児については 50%未満であった。IESTI の結果との比較からは、IESTI 計算式は急性のリスクに対して保護的であると考えられた。

2 番目の試行においては、Codex MRLs の保護レベル(LoPs)を、上記のような実際の残留物濃度の分布ではなく、個人の食事調査における各農産品に対する濃度の値として使用することにより評価した。LoPs は、推定された急性の食事性ばく露量推定値が ARfD を超える個人の割合として示されている。この試行において、急性の食事性ばく露量の推定値は、全ての食品が MRL の値で農薬残留物を含み MRL 設定されている各食品の報告された消費量で消費される最悪の場合のシナリオを表すものである。

この試行では、急性の食事性ばく露量の推定値は、消費した全ての食品に MRL の濃度で農薬残留物が含まれており MRL 設定されている各食品が報告された量で消費された最悪の場合の値を表している。ARfD を超過する急性の食事性ばく露量が推定されなければ LoP は 100%になる。食品消費量が得られている任意の食事調査について、全集団あるいは特定のサブ集団を対象とした LoPs を計算することも可能である。

LoP を評価するために、国の食事調査に含まれた個人を対象に得られた各農薬残留物に対する非常に保守性の高い急性の食事性ばく露量推定値が、該当する ARfD と比較された。このシナリオにおいては、14 の農薬について LoP は 100%であり、計算された急性ばく露量が ARfD を超過することはなかった。その他の農薬についての LoP は、22 農薬について 99%未満、7 農薬について 90-99%であった。残りの 4 つの農薬については、試行された 4 つの集団のうち少なくとも 1 つの集団において、LoP が 90%を下回った。IESTI 計算式は LoP を評価するためには設計されていない。

提示された情報に基づき、全ての食品に MRL の濃度で残留物が含まれるとする極めて保守的な想定がされていることを考慮すると、LoP が 100%を下回っていることは、実際において承認された農薬の使用方法が ARfD の超過につながることを必ずしも意味していないと JMPR は結論した。JMPR は、単一食品の残留物濃度には MRL、その他の食品の濃度にはモニタリングデータを想定することによって LoP のより現実的な評価ができる可能性について示唆した。

JMPR は、十分なデータと適切な道具が将来的に利用できるようになった際に、急性の食事性のばく露量評価のための確率論的なアプローチについて検討すべきであることについて合意した。

別添 1-2

2021 年 JMPR 報告書により報告された「IESTI 計算式の変更に関する JMPR の見解」

JMPR は、ARfD の設定が必要であると考えられた化合物の食事性のリスク評価を実施するために、急性の食事性ばく露量を推定する。この取組は 1999 年から行われており、それら推定値を得るために短期ばく露量の国際的な推定値(IESTI)の計算式を使用している。IESTI 計算式が開発された後にも、JMPR による複数回の修正が行われているが、その修正の全てが各国のレベルで採択されているわけではない。

IESTI 計算式の修正が議論された 2015 年開催の EFSA/FAO/WHO ワークショップの後、2015 年の JMPR においてワークショップの結論が検討され、現在の IESTI と提案された IESTI との間で結果を比較するための FAO/WHO 作業グループの設立が CCPR に対して勧告された。2016 年に CCPR は、リスク管理、消費者保護目標そして貿易への影響の観点から、IESTI 計算式の利点と課題の評価を開始した。その後開催された CCPR の会合において、IESTI 計算式に関する 4 つの作業文書が検討された。CCPR 第 52 回会合は、最新の討議文書

(CCPR52 CX/PR 21/52/15)を以下の事項について検討するために JMPR に送付した。

- ・現在の IESTI 方法論の利点と課題。JMPR の権限に関する事項について討議文書の表 2 に特定されている課題を解決するために可能な方法の検討。
- ・確率論的なばく露量推定値に対する IESTI 計算結果のベンチマーキング。CL 2021/42-PR に対して提出された意見並びに Crépet et al .(2021)の論文によって報告された急性の確率論的なばく露評価の最終版の検討。
- ・IESTI 計算式に含まれるパラメータのレビュー。FAO/WHO 並びに文献に発表された知見。大きな分量(large portion)、単位重量、変動係数(LP、U、Ue、VF)といったいくつかの入力値をどのように導出するかについての更なるガイダンス開発の必要性に関する議論。
- ・IESTI Case 3 に該当するバルキングとブレンディングに関する情報。当該情報は、Case 3 に従ってばく露量計算をする食品リストの見直しが必要かどうかを JMPR が決定する上で助けになるものでなければならない。

現在の IESTI 方法論の利点と課題

CCPR の作業文書は、現在の IESTI 計算式の利点を認識している。

“現在の IESTI 計算式は、透明性が高く、実施が容易であり、再現性があり、そして国の食品消費パターンを考慮した保守的な仮定を使用している。リスク管理者の視点からは、IESTI 計算式の使用は、MRL が勧告されている特定の食品の消費により該当する ARfD を超過する農薬残留物に急性にばく露されるリスクがあるかについての明確な答えを提供する。”

課題は以下の通り特定されている

“IESTI の計算に使用される変数に対するデータの不確かさの水準、リスクコミュニケーションの難しさ、各国の MRL が Codex MRLs(CXLs)と完全に調和していない可能性のある事実”

2019 年の JMPR は、IESTI 計算式は適切であり、JMPR における農薬残留物の評価の一部として急性の食事性ばく露量を推定する目的にかなっていると考察した。JMPR は、入力情報の質が改善されるだろうとした。各国により提案された、単位重量(Ue)の除去や作物残留試験残留濃度の最高値(HR)の代わりに MRL の値を残留物濃度として使用するといった IESTI 計算式の課題は、以下に述べる FAO/WHO 作業グループからのアウトプットを待って、今後、JMPR により検討される可能性がある。

リスク評価において検討される全ての集団が十分に保護されることを確実にするために、IESTI 計算式においては保守的な想定が使用されている。JMPR によって最大残留濃度が推定された場合、ARfD が設定されている農薬に関しては、各農薬残留物と食品との組合せごとに別々に IESTI は計算される。生鮮の果実あるいは野菜品目の単位重量、農薬の投与(プレあるいはポストハーベスト)そして、市場流通前のバルキングとブレンディングのレベルに応じて、適切な IESTI 計算式(Case1、2、3)が選択される。IESTI の計算は、分布データではなく食品消費量と農薬残留物濃度のデータとして単一の値を使用する決定論的な計算により行われる。そして、食事性ばく露量の分布に関する情報は提供されず、暴露量推定値の不確かさを定量することはできない(FAO/WHO 2020)。

確率論的なばく露量推定値に対する IESTI 計算結果のベンチマーキング

現在の IESTI 計算式が十分な消費者保護を提供している程度について検討するために、独立した FAO/WHO 研究の結果が検討された。Crépet et al. (2021) による本研究では、確率論的な急性のばく露量推定値に対する IESTI 計算値のベンチマーキングが行われた。JMPR は、リスク管理機関である CCPR は今日まで、JMPR により行われている農薬残留物のリスク評価において満たされるべき特定の保護水準を指定していないことを指摘した。

Crépet et al. (2021) は、確率論的な食事性ばく露評価を行うことによって、農薬残留物を含みそうな全ての食品からの農薬残留物に対する急性の食事性ばく露量を評価した。研究は国の食品消費量と農薬残留物モニタリングデータに基づき実施され、第二段の実際の急性の食事性ばく露量の「現実世界の」推定値として提供された。Codex MRLs (CXLs)、ARfD が設定されており、規制用途食事性リスク評価用の残留物の定義が同一である、47 農薬がまず選択された。十分な数のモニタリングデータのあった 38 農薬について、8 カ国の成人並びに小児を対象とした急性の食事性ばく露量推定値が報告された。

本研究の目的は、全ての地域における国々を対象とした包括的な評価を提供することではない。Crépet et al. (2021) は、対象国の食品消費量データセットのいくつかが不完全であったとしても、対象とする残留物を含む全ての食品からの寄与を考慮に加えたより現実的な急性の食事性ばく露量評価が可能であることを示した。

Crépet et al. (2021) は、使用が認められている全ての食品に各農薬が 100%使用されているという想定に基づく非常に保守的なシナリオを用いた場合でさえも、検討した全ての国と集団(全集団、97.5 パーセントの消費者のみ) について、該当する ARfD を急性の食事性ばく露量が超過する確率がないことを示した。確率論的な急性のリスク評価の結果に基づき、著者等は、検討した 8 カ国の成人あるいは小児に対する評価すべきリスクはないと結論した。このベンチマーキング研究の結果は、例えば US EPA の農薬残留物モニタリングデータを使用した研究(Cleveland et al. 2019)のような、その他の研究によっても支持されている。当該研究において著者等は以下のとおり結論している。

“代替となる方法論の選択が、確率論的な推定値と IESTI 計算式との間にある大きなマージンにインパクトを与える、あるいは既存の IESTI 計算式が保守的であり健康に対して保護的であるという全般的な結論を変更することは予想されない”

Crépet et al. (2021) は、急性の食事性ばく露量の推定に使用したのと同じ消費量データを使用して保護の水準 (LoP) 分析を行っているが、消費される全ての食品に選択された 47 農薬のそれぞれについて CXL のレベルで農薬残留物を含むことが想定とされた。著者らにより、LoP は、極めて起きそうにないことであるが、CXL の濃度で残留が起こった場合に全ての食品源からの急性ばく露量推定値が ARfD 以下となる人 x 日の割合として定義された。この分析において、いくつかの国における小数の年齢集団を対象としたわずかな例を除いて、LoP は概ね常に 100%であった (see Table 5 in Crépet et al. 2021)。JMPR はこのモデルで使用されている非常に保守的な想定に基づき、公衆衛生上の懸念には当たらないと結論した。

JMPR の今次会合(2021 JMPR)は、ベンチマーキング研究の報告書に基づき、現在の IESTI 計算式は急性のリスクに対して十分に保守的であるとした 2019 年 JMPR の結論を確認し

た。

JMPR は、急性の食事性ばく露量の確率論的な推定値は、CXL のような農薬残留物の基準値が適切な水準で消費者を保護していることを検証するために、一般には規制後に使用されることを指摘した。JMPR は、作物残留試験から得られる分析結果は極めて限定的であるため、規制前に確率論的な評価を行うことは不適切ではないかと考察した。

IESTI 計算式に含まれるパラメータのレビュー

IESTI 計算式に含まれる入力パラメータのガイダンス提供の観点から、JMPR は IESTI の評価において最も適切で科学的に頑健な入力パラメータ(LP、U、VF)の使用を確実にするために FAO/WHO 専門家グループの設置を提案した。提案された FAO/WHO 専門家グループにおいて議論される課題の例としては、以下が考えられる。

- ・LP(g/day)と一般化された体重データを使用するのではなく、個人の体重当たりで表現された単一消費日食事記録から計算された LP_{bw} (g/kg bw)の使用。
- ・その食品の消費者について、95%信頼区間で食品消費量の 97.5 パーセンタイル値を導出するために必要な食品消費量データポイントの最小数を決定することが可能であり、その研究(Hamilton et al. 2004, EFSA 2014, Ambrus and Szenczi-Cseh 2017)においては最低でも 120 データポイントが必用とされていること。
- ・小さなデータセットを用いた単一食品消費量の高パーセンタイル値の導出が食品消費量データによってサポートされていない場合における、消費頻度の小さな食品の LP あるいは LP_{bw} の導出に関するオプションの開発(FAO/WHO, 2020)。
- ・各国から FAO/WHO に対して個人の記録レベルでの(要約データではなく)消費量や体重のデータを提出するための基準データ様式の確認。これには、実際に消費された食品からどのように生鮮農産品としての食品消費量が導出されたかの詳細が含まれる。
- ・農薬残留物の濃度を一貫した方法によって特定できるようにするために、WHO 食品消費量データベース(FoodEx2 食品分類システム)を Codex の食品分類システムに紐付けるための合意された手順の開発。この手順には複合原材料の食品を原材料に分解するためのレシピの使用が含まれる。
- ・生鮮農産品の単位重量の導出と使用に関するオプションの開発。これには、IESTI 計算式からこのパラメータを除くオプションの外挿が含まれる。実際は、多くの国が単位重量データを提出しないため、少数の国から報告される限られたデータから JMPR が単位重量を導出することがしばしばである。
- ・作物中の農薬残留物濃度の変動に関する利用可能な文献のレビュー。いくつかの国から提出された相当数の研究データ、並びにいくつかの異なる作物における単一ユニットにおける農薬残留物濃度を測定した作物残留試験において投与された農薬に基づくものとして、現在の JMPR は変動係数として 3 を使用することを支持している(Hamilton et al., 2004; EFSA 2015; Ambrus and Szenczi-Cseh 2017)。

2015 年の EFSA/WHO/FAO の報告書に概要がまとめられた現在の IESTI 計算式に対する

変更点の1つは、HRの代わりにMRLを使用することの提案であり、そうした場合、より保守的な推定がされることになる。JMPRは、作残試験データにおいて提出される限られた数の残留濃度のデータポイントがHR変数の不確かさ水準に寄与することを知っている。対照的に、MRLはOECD MRLカリキュレーターにより計算されるため、選択された作残試験における残留物濃度の値の全ての分布を考慮している(OECD 2020)。JMPRは、IESTI計算式に含まれるいくつかのパラメータを修正することによる全体的な影響が、いくつかの研究(Breysse et al. 2018, Richter et al. 2018, van der Velde-Koerts et al. 2018)において検討されていることについて言及した。これらの研究は、Case 2aの計算式から単位重量のパラメータを除くような他の変更との組合せにおいて、残留物濃度の最高値としてMRLsを使用することが、ある程度、数値的に相互補完していたことを示している。IESTI計算式のCase 3においてSTMR/STMR-PをMRLに置き換えることの影響を検討した研究は、現在のIESTI計算式のCase 3がバルクになった/ブレンドされた食品における残留物濃度に対する想定を保守的なものとしており、消費者保護の観点からは適切である。STMR/STMR-Pの値をMRLの値で置き換えることは、それらの食品に対する急性の食事性ばく露量について潜在的に不必要であり、著しい過剰推定になる可能性がある(van der Velde-Koerts et al., 2018)。JMPRは、急性の食事性ばく露量推定値がARfDの値に逼迫している化合物と食品の組合せに関しては、2015年のEFSA/WHO/FAO報告書に概要がまとめられているとおりにIESTI計算式を変更することのインパクトがより大きくなることを指摘した。

IESTI Case 3に関連するバルキングとブレndィングに関する情報

ほぼ全ての食品における農薬残留物への急性の食事性ばく露量の評価に、JMPRは作物残留試験から得られる残留物濃度の最高値(HR)を使用している。例外となるのは、収穫前に農薬が投与されたが消費される前に複数の生産者により十分にバルキングとブレンドされている食品、及び加工に先立ちあるいは加工中に十分にバルキング/ブレンドされている加工食品である。

これら食品については、ばく露量評価のために中央傾向濃度を使用することがより適切であり、JMPRは残留物濃度の中央値(STMRあるいは加工食品の場合にはSTMR-P)を使用している。CCPR第50回会合(2018年)は以下に合意している。

“JMPR事務局を通じて、リスク評価者の作業に還元されるようにするために、バルキングとブレンドに関する情報を統合する”

IESTIを算出するために使用されている計算式に対する変更の必要性を評価するための現在進行中の作業の一部として、引き続き開催されたCCPR第52回会合(2021年)は以下に合意している。

“更なる評価/検討のために、IESTI計算式のCase 3に関連するバルキングとブレンドの情報をJMPRに送る。その情報は、IESTI Case 3に従ってばく露量を計算するとされている食品リストの見直しの必要性があるかどうかを決断するためのJMPRにおける議論を支援するものであるべきである”

JMPRはバルキングとブレンドに関するデータをレビューする機会並びに何らかの発見を食事性リスク評価の実践に組み込む機会を歓迎した。しかし、JMPRが利用可能であったのは、利用できるデータのリストに限られていた。この問題はJMPRにデータが提供

された際に再検討されるだろう。

結論

JMPR は、多食者を対象とした急性の食事性ばく露量(消費者のみばく露量の 97.5 パーセントイル値)の確率論的なベンチマーキング研究に基づき、JMPR のリスク評価の一部として使用されている現在の IESTI 計算式が消費者保護を確実にするという目的に適合しており、勧告された MRL の採択が公衆衛生上の懸念につながらないと予測されることへの信頼を提供するとする、2019 年 JMPR の結論を確認した。

JMPR は、2015 年の EFSA/FAO/WHO 会合において議論された IESTI 計算式の変更が消費者保護に関連してリスク評価の結論を変化させるとは予測されないが、ベンチマーキング解析に基づくある程度の保守性を追加で導入することを指摘した。また、JMPR は CCPR により明確に示されるべき定量的な消費者保護レベルがないことが、IESTI 計算式の保守性に関する適切なレベルの決定に係る課題を提示していることについてもさらに指摘した。

JMPR は、IESTI 計算式の使用を可能とする入力のパラメータとして最も適切で科学的に頑健なデータについて確実にする、ガイダンスを開発するための専門家グループを FAO/WHO が設置し、単位重量と残留濃度のパラメータに関する IESTI 計算式への潜在的な変更の影響をさらに検討することを提案した。

別添 1-3

2019 年 JMPR 報告書により報告された「複数の化学物質に対する複合ばく露」

規制当局は、食品中の物質のリスク評価に複数の化学物質へのばく露に関する考慮をますます含めるようになっていく。欧州においては、2015 年～2019 年に実施された Horizon 2020 により資金提供された Euromix プロジェクトにつながっており、複数の化学物質への複合ばく露により晒されるリスク評価のためのアプローチと方法論が開発されている。Euromix の主要課題の 1 つは、そのような評価に取り組む異なるアプローチを調和させるための機会を特定し促進することであり、調和のためのワークショップを 4 回開催した。それぞれの物質に関して利用可能なデータのレベルによらず、化学物質への複合ばく露を段階的に評価するためのデータベースと方法論を提供するために、EuroMix によってウェブベースのツールボックスとハンドブックが開発された。ばく露とハザードの両方をツールによって扱うことができる。詳細は以下を参照のこと。www.euromixproject.eu。

Euromix を補完するように、2019 年 4 月 16 日から 18 日にかけて FAO/WHO 専門家によるコンサルテーションがジュネーブで開催された。このコンサルテーションには、複数の化学物質への複合ばく露のリスク評価のためのガイダンスを開発するために EU 加盟国並びに非 EU 加盟国から 15 人の専門家が参加した。最終的な目標は、JECFA や JMPR 等の FAO/WHO 専門家会合、及びそれらに価値を見いだす可能性のある他の専門家による検討のためのガイ

ダンスを発行することであった。本コンサルテーションの報告書は以下により閲覧可能である。www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/Euromix_Report.pdf。

参加者は、勧告の対象となる物質を非DNA反応性変異原物質に限定することに合意した。非DNA反応性変異原物質については、食品に含まれる化学物質の変異原性評価のためのガイドランスを検討するWHO作業グループにより取り扱われるべきであることが示唆された。参加者は、食品に含まれる複数の化学物質に対する複合ばく露によって生じるリスク評価のために提案されるアプローチを開発した。食品に含まれる化学物質を対象とする評価について提案されたアプローチは以下の通りである。

- ・ある個別の化合物に対する推定された食事性ばく露量がHBGVを超過する、あるいはばく露マージン(MoE)が低く懸念されると考えられる場合には、現在の取組のとおり、その化合物はリスク管理者(CCFA、CCCF、CCPR、CCRVDF)により参照され適切に考慮されるべきである。
- ・その化合物が、複数の化学物質に対する複合ばく露のリスク評価において既に検討されている確立した化学物質のグループに属する場合には、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のグループは、構造(例えば、有機リン系)、毒性的な影響、作用機序(MOA)に基づくだろう。
- ・その化合物が確立された評価グループに含まれない場合には、専門家の最善の知見をもって、複数の化学物質に対する複合ばく露のリスク評価に含める必要性を判断すべきである。
- ・実質的なカットオフとして、その化学物質に対する推定された食事性のばく露量が、全集団に関して、該当するHBGVの10%未満である場合には、その化合物について複合ばく露評価をさらに検討する必要はない。
- ・少なくとも1つの集団において推定されたその化学物質に対する食事性ばく露量が該当するHBGVの10%を超える場合には、複数の化学物質に対する複合ばく露のリスク評価にその化合物を含める必要性について検討すべきである。
- ・リスク評価グループに含まれている化学物質に関しては、ハザード同定と特徴づけのための標準的な手順に従うべきであり、適切な場合には相対効力係数の導出が含まれる。
- ・食事性ばく露量推定に関して、確率論的なアプローチが推奨され、理想的には、国ごとに個人の食品消費量と濃度データが使用される。短期ばく露と長期ばく露とについて、異なるアプローチが必要とされるだろう。
- ・平均/中央値の濃度と個別の国の平均食品消費量、あるいはWHOクラスターダイエットを使用した消費量に関して利用可能な食品の平均の量を想定して、一般集団(消費者と非消費者)を対象とした長期の食事性ばく露量の平均値を計算すべきである。
- ・複合ばく露が懸念されるそれらの化学物質については、反対の証拠が無い限り、用量加算性を想定すべきである。(調整された)ハザードインデックスあるいは相対抗力係数のような標準的な方法を使用して複合リスクは評価すべきである。

- ・主要なリスクの引き金は同定されるべきである。それには、リスクの全体に最も寄与する化学物質、推定された総食事性ばく露量に最も寄与する化学物質、そして、各化学物質からのばく露に寄与する食品が含まれる。

- ・農薬残留物に関しては、JMPR の専門家が総合的な証拠を使用して、その物質とその他の農薬の複合効果に関する毒性学的な証拠があるかを判断すべきである。その判断は、構造類似性、MOAs/有害性発現経路(AOPs)に対する毒性プロファイル、及び共有された有害な効果に基づくべきであり、必用な場合には、国あるいは地域レベルで行われた評価を参照する。化学物質間の相乗的な相互作用の可能性については、ケースバイケースで考えるべきである。

- ・その物質が同じ化学物質のグループに属すると結論された場合、共ばく露(ともに存在した場合あるいは内部ばく露)の可能性を評価すべきである。農薬残留物を対象としたこの目的のために有効となる可能性のある情報には、適正農業規範、使用方法、食事性ばく露量の平均に関する既存のデータ、毒物動態(内部ばく露)、そしてバイオモニタリングデータが含まれる。

- ・どの化学物質がグループ化されるかを考える際、複数の用途で 사용되는化合物(例えば動物用医薬品としても農薬としても使用される化合物)や、汚染物質になり得る既に使用されていない持続性の農薬 (POPs)についても考慮する必要がある。

参加者は、今後の JECFA や JMPR の会合においてこれらアプローチが評価されるべきであり、適用の 2-3 年後に、必要があれば、実際的なカットオフを含め評価並びに見直されるべきであると勧告した。合意が得られかつ適当であれば、複数の化学物質に対する複合ばく露に関するリスク評価のためのアプローチは、FAO/WHO EHC 240 の改定にあわせて第 6 章の食事性ばく露評価及び第 7 章のリスクの特定に含められるべきである。

JMPR は現在の会合において初めて評価されている化合物の長期食事性ばく露量推定を基に、このアプローチを試行することに合意した。ADI の上限値の 10%を超過する食事性ばく露量が推定された唯一の化合物はピフルブミドであり、複数農薬を対象とした複合ばく露のために確立した評価グループには属していなかった。

別添 1-4

2019 年 JMPR 報告書により報告された「最大残留濃度の推定におけるモニタリングデータの使用」

JMPR は、第一に、GAP に従って行われた作物残留試験により得られたデータに基づき最大残留濃度(maximum residue levels)を推定する。そして、JMPR が推定した最大残留濃度は

MRLs として Codex 総会に勧告される。しかし、外因性の最大残留濃度(extraneous maximum residue levels)の推定の基礎としては、モニタリングデータが使用される。

数年にわたり、CCPR は、途上国にとって重要な農産品を対象とした MRL 設定の可能性について検討してきた。2004 年に開催された CCPR 第 36 回会合では、スパイス類に対する MRLs はモニタリングデータに基づき設定されることが合意された。これは、スパイスの生産方法が多様であり、GAP 情報が利用できないためである。スイートペッパー/唐辛子と茶を対象とする農薬のいくつかは CXL が既に設定されていることを示して、CCPR は、モニタリングデータに基づく MRLs 設定の目的からは、チリペッパー、茶、ハーブ類を“スパイス類”には含まないことに合意した(Codex による食品分類によらずに)。これらの農産品に関しては、最大残留濃度推定のために GAP と該当する作物残留試験データを使用すべきである。CCPR 第 36 回会合は JMPR に対して、適切であれば加工/脱水係数を使用して、乾燥唐辛子に対して設定されている MRL の観点から、ペッパー類を対象に設定されている既存の MRLs の見直しを依頼した(ALINORM 04/27/24, paras. 235-247)。

2002 年に開催された JMPR は、スパイスにおける最大残留濃度を推定するための残留濃度データを提供するための選択的サーベイに関するガイドラインを策定した(JMPR Report 2002, Section 2.7)。2004 年に開催された JMPR は、上記の CCPR 第 36 回会合の依頼に応じてスパイス類を対象としたモニタリングデータを評価するための原則並びに方法論を開発し、モニタリングデータに基づきいくつかのスパイス類の最大残留濃度を推定した(JMPR Report 2004, Section 2.6 and 4.27)。その後、2015 年に開催された JMPR までに、原則と方法論は見直された(JMPR Report 2015, Section 5.30) (FAO Manual, 3rd Ed., 2016; Sections 3.9, 5.11, and 11.1)。

今回 JMPR は、乾燥唐辛子(HS 0444 スパイス類)及びカレーリーフ(HH 0729 ハーブ類)を含むいくつかのスパイス類に対するモニタリングデータを受領した。

JMPR は、最大残留濃度を推定するための基礎として GAP に従い実施された作物残留試験が望ましく、モニタリングデータは外因性の残留物濃度並びにスパイス類を対象とした最大残留濃度を推定する場合に限って使用するとした以前の決定を確認した。さらに、乾燥唐辛子を対象とした最大残留濃度の推定に関しては、ペッパー類を対象として GAP に従い行われた作物残留試験のデータが基礎であるべきとした。CCPR 第 36 回会合の決定も指摘しつつ、乾燥唐辛子あるいはカレーリーフに関しては最大残留濃度の推定にモニタリングデータを使用しなかった。

別添 1-5

2021 年 JMPR 報告書により報告された「サブグループ 027A ハーブ(草本植物)に外挿するために葉菜類残留物データを使用することへの勧告」

CCPR 第 55 回会合において、複数の加盟国から、2019 年に開催された JMPR 会合において、“農薬の最大残留基準値を作物群に外挿するための代表作物の選択に関する原則並びにガイダンス(CXG 84-2012)”において CCPR により勧告されている代表作物であるレタス並びにホウレンソウを使用するのではなく、マスタードグリーンにおける残留物濃度がハーブ類に外挿されたことについて懸念が示された。

JMPR は、正当性が示せるのであれば代替代表作物の使用は CXG 84-2012 により認められていることに言及した。JMPR がサブグループ 027 A ハーブ類を対象に残留物濃度を外挿するに当たりマスタードグリーンを選択した正当性を以下に示す。

CXG 84-2012 に挙げられている代表作物選択のための原則は以下の通りである。

- ・代表作物の残留物濃度が最も高くなると考えられる。
- ・代表作物は、生産あるいは消費の観点から最も主要であると考えられる。
- ・代表作物は作物群あるいはサブグループに含まれる関連農産品に対して、形態、生育の仕方、病虫害の問題そして可食部位の点において類似していると考えられる。

事実に基づく外挿の正当性を提供するために、サブグループ 027A ハーブ(草本植物)に属する作物の残留性がレビューされた

噴霧投与した農薬の残留物の大部分は、最初のスプレーによる沈着による。この沈着は、作物の形態と同じように、葉や茎の相対的な表面積、葉の表面の濡れやすさ(表面がワックス性か細かい毛が生えているか等)に依存している。

噴霧投与されたその日の残留物は、異なる農産品を対象とした相対的な残留の可能性の良い指標になる。残留の可能性の順位の大部分は、作物群あるいはサブグループ内において生育による希釈やより長期の投与後期間が残留物に与える影響が相対的に違っていたとしても保持される。

初期スプレーの沈着の測定値は、単回スプレーにより投与したその日の農産品における残留物濃度を集めることにより得ることができる。データベースを拡張するために、JMPR は、より早い段階でのスプレーが観察された残留物濃度に顕著な寄与を与えないと十分な証拠を基に結論できるのであれば、1 回以上スプレーされた作物残留試験からのデータも使用可能であると考えた。JMPR は、1 kg ai/ha の投与率で標準化された初期残留物濃度のデータベースを構築するために、発行済みの論文や EU のドラフト評価書のような利用できる公開情報により補完しつつ 1993 年～2019 年の JMPR 評価書を使用した。

わずかな数の作残試験データしか存在しなかったため、減衰情報が利用できる場合には、より早い時期に行われたスプレーによる最終残留物濃度(0 日)への寄与を補正するために使用し、さらにデータベースを拡張した。

異なる農産品を対象とした初期残留物沈着の要約を、箱ひげ図として Figure 1 に示した。箱は 50%値(25 パーセンタイルから 75 パーセンタイルの値)を示し、ひげは 95%値を示す。

また太い横線は中央値を示す。

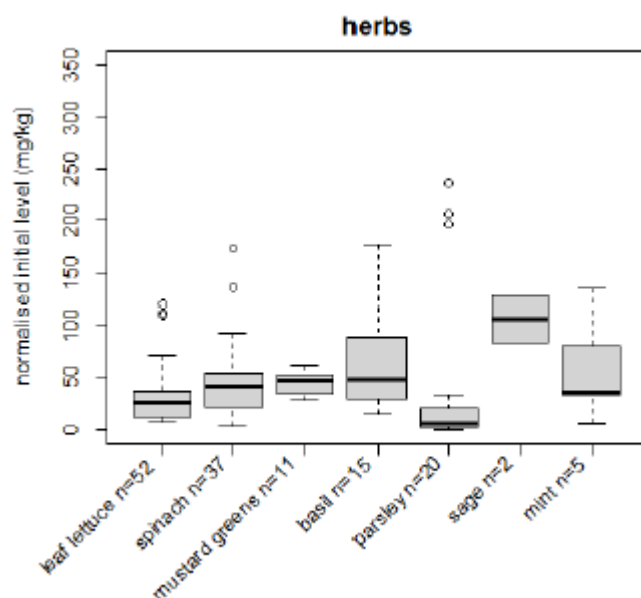


Figure 1 ハーブ、レタス、ホウレンソウ、マスタードグリーンに対する初期残留物濃度(1 kg ai/ha の投与率で標準化済み)

Table 1 は、各作物について観察された標準化済み残留物濃度の平均値と中央値を示す。

Table 1 投与率で標準化された 0 日目の残留物濃度

Commodity	n	Median (mg/kg)	Mean (mg/kg)
Basil	15	47.9	64.5
Mint	5	36.3	58.0
Parsley	20	5.7	38.5
Sage	2	-	106
Leaf lettuce	52	26.4	31.3
Spinach	37	42.0	46.5
Mustard greens	11	46.9	44.9

Basil: clethodim20, cyazofamid14, lambda-cyhalothrin14, oxathiapiprolin15, spirotetramat20 Mint: abamectin15, clethodim20, spirotetramat20 Parsley: acetamiprid2, azoxystrobin19, chlorpyrifos-methyl18, cypermethrin19, deltamethrin19, difenoconazole19, dimethoate18, imidacloprid2, iprodione18, lambda-cyhalothrin19, metalaxyl-M18,19, permethrin18, pirimicarb19, propargite18, spinosad19, spirotetramat21, tebuconazole19, thiacloprid19 Sage: clethodim20, spirotetramat20 Leaf lettuce: beta-cypermethrin23, butocarboxin3, chlorantraniliprole11, chlorothalonil23, chlorpyrifos22,23, cyantraniliprole13, alpha-cypermethrin11, zeta-cypermethrin11, deltamethrin23, dimethoate6,11,23, fluopyram12, iprodione5, pirimicarb10, thiamethoxam12, trichlorfon23 Mustard greens: Spinosad8, thiamethoxam12 Spinach: chlorantraniliprole11, chlorpyrifos17, alpha-

cypermethrin11, deltamethrin9, diazinon4, dimethoate6, fluazifop-P-butyl17, lambda-cyhalothrin17, metalaxyl17, methomyl8, mevinphos7, thiamethoxam12, thiophanate-methyl16

標準化済み 0 日目の一回投与の残留物濃度は、コリアンダー、ディル、マジョラム、タイムについて、それぞれ 13.4、21.1、43.6、そして 51.2 mg/kg であった。

バジル、パセリ、セージ、そしてミントについて利用可能な作残試験データは、サブグループ 027A に属するこれらハーブ類における残留物濃度が、レタスよりもむしろマスタードグリーンに近いことを示していた。

JMPR は、CCPR とその加盟国に対して、MRLs を設定するための代表作物の選択について上記の様な証拠に基づくアプローチを考慮するように強く求めた。

別添 1-6

2022 年 JMPR 報告書により報告された「農薬と動物用医薬品の残留物、食品添加物、汚染物質の安全性評価のためのリスクに基づく決定木アプローチ」

例えばデータパッケージが不完全な場合などにおいて、JMPR 並びに JECFA は、HBGVs や MRLs の設定が適切でない物質についてさまざまな助言を求められることがある。そのような物質としては、現在はずかしくしか使用されていない過去の化合物、商業的なスポンサーがいない一方で加盟国により使用が求められている化合物、使用が認められていないが環境中での持続性のために食品汚染を起こす化合物が挙げられ、また、認可されている化合物の誤用や濫用もありえる。時には、その物質が遺伝毒性発がん物質であると結論されることもある。これらの検討事項の中には、他の部会に比べて一部の部会にとって、より適切なものが含まれる。HBGVs や MRLs が設定されていない状況においては、担当部会に対してそのような化合物のリスク管理に関する意味ある助言を提供するためのアプローチが必要になる。JECFA は、合意された解決策のない承認済み物質ではない汚染物質に対して、そのようなアプローチを開発している。

2000 年代の初頭には、動物用医薬品に関連するこれらの状況に対して可能なアプローチについて議論するためのいくつかの機会があった。その中には 2004 年に FAO と WHO が合同してタイのバンコクで開催した“ADI/MRL が設定されていない動物用医薬品残留物に関する技術ワークショップ”や、2005 年にオランダのビルトホーフェンで開催された FAO/RIVM/WHO ワークショップ“リスク評価の原則と方法の更新：農薬と動物用医薬品の MRL”が含まれる。このような流れは、2009 年の EHC 240 “食品中の化学物質のリスク評価の原則並びに方法”の発行につながっていった。CCRVDF は、2006 年にメキシコのカンクーンで開催された第 16 回会合において、ADI/MRL が設定されていない動物用医薬品残留物に

関する作業グループ報告書を検討した。

この課題は、JECFA 第 66 回会合(2006 年)において、関連するいくつかの活動とともに取り上げられた。JECFA は、包括的なアプローチが必要であると結論し、JECFA 事務局に対して動物用医薬品の評価のための決定木を開発する作業グループの設置を勧告した。このことが JECFA 第 70 回会合(2008 年)において議論された動物用医薬品残留物の安全性評価のための決定木アプローチの開発につながった。このスキームは JECFA により承認され、いくつかの修正が指摘された。指摘に従いスキームは修正され、作業中のものとして、“動物用医薬品の安全性評価のためのリスクに基づく決定木アプローチ”をタイトルとして CCRVDF 第 18 回会合(2009 年)に提供された。CCRVDF は、提案された一般原則に合意し、このアプローチについて更に作業することを支持した。

JECFA 第 75 回会合(2011 年)においてスキームは議論され、いくつかのフォローアップ活動が勧告された。しかしリソースが制限されていたため、これらの活動はすぐに実施されなかった。JECFA 第 78 回会合(2013 年)は勧告を繰り返し、その中には動物用医薬品残留物を対象とした ARfDs の設定に関するガイダンスを開発するための電子的作業部会(EWG)の設置も含まれていた。EWG は設置され、開発されたガイダンスは JECFA により採択された。それ以来、微生物的 ARfD の設定に関するアプローチが開発され、ガイダンスが JECFA により採択されている。

CCRVDF 第 78 回会合(2013 年)において、決定木の更なる開発に関するいくつかの勧告がなされ、その中には予備的リスク評価並びに動物用医薬品残留物を対象とした毒性学的懸念の閾値(TTC)アプローチの使用の実現可能性に関する作業の実施が含まれていた。これらはフォローアップされなかった。文書案のいくつかのセクションに関しては、相当量の追加作業が必要とされた。これら作業の中にはばく露のキャラクタリゼーションとリスク管理が含まれていた。それ以来、ばく露評価に関する相当量の作業が行われてきているが、しかしこれらを決定木に取り込むためどうすべきかについては未だに検討されていない。リスク評価における長所と短所の特徴(不確かさと感度分析)のような、スキームの一部についてのガイダンスは開発されたが、JECFA による採択はまだされていない。

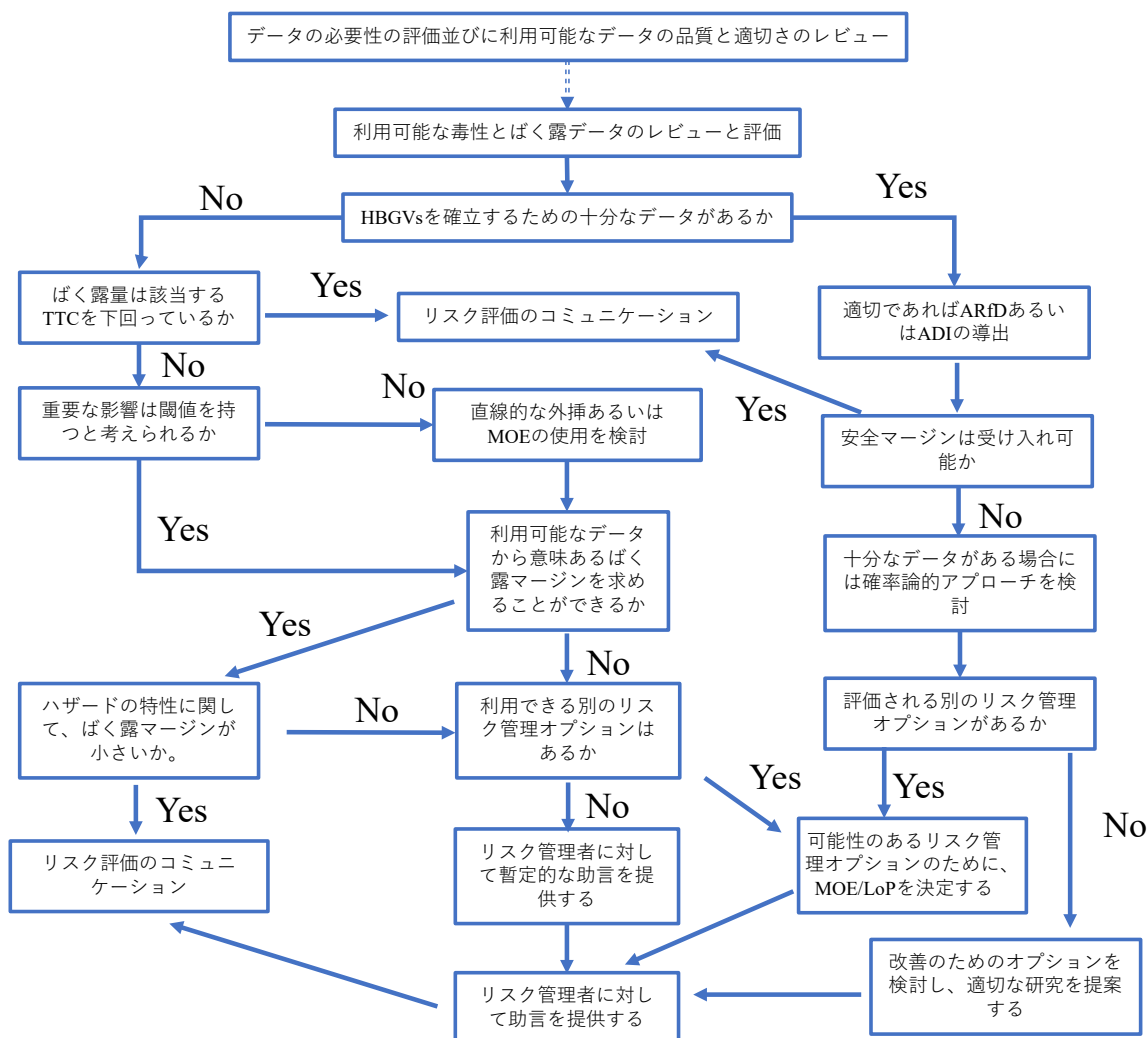
JECFA の 2022 年会合においては、決定木について議論がされ、このようなアプローチへの継続的な必要性があると結論づけられた。JECFA に対するガイダンスとして、最終化し発行すべきであることが合意された。例えば、追加要素を含めるあるいは削除するなど、更なる開発の必要性があった。JECFA は、このスキームは基本的に汎用的なものであり、食品安全に関して Codex 委員会に助言を提供する JMPR のような他の部会にも適用可能であるべきだとした。そして JECFA は、合同事務局に対して JECFA、JMPR そしてばく露評価の 3 つの部会(committees)の専門家で構成される EWG を設置し、2023 年あるいは 2024 年の最終化を

目途として、決定木アプローチを更に開発するよう勧告した。

現在の JMPR においても決定木について議論がされ、原則としては、価値あるものとして合意された。決定木は、農薬残留物の微生物評価や、生涯より短い期間のばく露などの課題を JMPR の評価に取り入れる機会を提供するものであるとされた。JMPR は、JECFA と JMPR の評価に対して一般化することを視野に入れて決定木アプローチを更に開発するために、部会横断の EWG の設置勧告を承認した。

現在の決定木アプローチの概要を以下に示す。

Figure 2.4.1 動物用医薬品残留物のリスク評価における決定木アプローチ



別添 1-7

2022 年 JMPR 報告書により報告された「水田における稲作後に輪作される作物における残留物に関する情報」

JMPR は、最新版の FAO マニュアル “食品並びに飼料中の最大残留濃度を検討するための農薬残留物データの提出と評価”(FAO 2016, 第 3 版)により、水田における処理に続く後作物に関する情報が要求されていないことに言及した。JMPR の今次会合においては、水田米に関する慣行農業の情報並びに国際ハーモナイズドガイドライン(OECD TG 504; 後作物中の化学物質、残留物の試験に関するガイドライン(制限された圃場試験))を考慮して再検討が行われ、水稻を対象とした後作物の可能性が示された。そのため、最大残留濃度、STMR 並びに HR の値を推定する際に、後作物による土壌からの残留物の吸い上げについて考慮する必要がある。2016 年版の FAO マニュアルでは、現在の慣行農業が反映されておらず、水田米に対する農薬の使用を支持するために必要であることから、後作物に関するデータ(隔離された後作物の情報、後作物の圃場試験の条件付き情報)を考慮することが決められた。これに従い、FAO マニュアルは次の版で改定されるだろう。

EHC 240 第6章に含まれる累積リスク評価のためのガイダンス

6.6.8.2 累積リスク評価のためのガイダンス

USEPA (2002, 2003)、IPCS (IPCS, 2009b; Meek et al., 2011) 並びに EFSA (2007, 2012e)によって、累積リスク評価実施のためのガイダンスが懸案とされてきている。最近では、OECDが多数の化学物質に対する複合暴露のリスク評価のための新たなガイダンス(OECD, 2018)を、EFSAが複数の化学物質に対する複合暴露のヒトの健康、動物の健康、そして環境リスクの評価のための調和された方法論に関する新たなガイダンス(EFSA, 2019d)を発表した。これらのガイダンス文書において、累積リスク評価を実施するためには、十分に特徴づけられた共通の作用機序、共通のエンドポイントあるいは共通の標的器官があることが必要であることが指摘されている。異なる化学物質と試験系にまたがって比較する際には、これらのタイプのデータが不足することがあり、それはしばしばデータギャップとなる。そのため、よく特徴づけられていないあるいは新しい化合物に対してこれらのアプローチを適用することは、今日まで自信をもって行われてきておらず、もし適用すれば、食事性ばく露評価並びにリスクの特徴づけのステップに大きな不確かさを持ち込む可能性がある。

JMPRがジチオカーバメートを評価する際(FAO/WHO, 1999a,b)、また、JECFAが塩素化ジベンゾ-*p*-ジオキシン異性体並びに非ダイオキシン様PCBs(FAO/WHO, 2002a, 2016)の評価を行う際に、累積長期食事性ばく露評価のための決定論的モデルが使用された。

確率論的モデリングを使用した累積リスク評価の例には、欧州の異なる国でトリアゾール系農薬の選択されたグループを対象に実施された急性並びに長期累積ばく露評価(Boon et al., 2015)、及び神経系への急性影響のある農薬を対象とした累積リスクの特徴づけ(EFSA, 2020c)、並びに甲状腺への長期影響のある農薬を対象とした累積リスクの特徴づけ(EFSA, 2020d)の2つのEFSAの報告書が含まれる。

USEPAは、一連のガイダンス文書の一部として、総量リスク評価と累積リスク評価のためのオンラインツールボックス(EPA ExpoBox: <https://www.epa.gov/expobox/exposure-assessment-tools-tiers-and-types-aggregate-and-cumulative>)を用意している。現在開発中の累積リスク評価モデルの一部として、欧州委員会は、the Horizon 2020 research programmeの下で、the European Test and Risk Assessment Strategies for Mixtures (EuroMix) project (<https://www.euromixproject.eu/>)に予算を割いている。このプロジェクトは、異なる規制の枠組みにまたがって使用するために、異なる集団にまたがり、多数のソースに由来する多数の化学物質の複合暴露のリスク評価について、段階的なストラテジーを開発することを目的としている。

EuroMix projectはRIVMによってコーディネートされており、開発の最初の段階は、2019年の5月に完了した(Zilliacus et al., 2019) (<https://www.rivm.nl/en/about-rivm/mission-and-strategy/internal-affairs/international-projects/euromix>)。一義的には欧州連合の食品安全並びに規制機関による使用が意図されているが、EuroMixハンドブックとツールボックス(Van

der Voet et al., 2020)は、将来的には欧州連合以外の国が利用できるようになるだろう。ただし、現在のところ、それを可能にするためのメカニズムについては合意に至っていない。JECFAやJMPRのような国際委員会がEuroMixハンドブック並びにツールボックスを使用する可能性を議論するために、2019年4月にFAO/WHO合同の専門家コンサルテーションが実施された。コンサルテーションの結果は、これら委員会が将来開く会合において議論されるだろう (FAO/WHO, 2019d)。