

令和5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

食品行政における国際整合性の確保と食品分野の国際動向に関する研究

研究分担報告書

分析・サンプリング法部会及び残留農薬部会における国際規格策定の

検討過程に関する研究

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

COVID-19により様々な社会活動が制限される中、Codex 委員会は2020年の会合開催中止を経て新たな活動様式を模索し、バーチャル会合を開催するとともに電子的作業部会(EWG)による議論を継続してきた。そして2023年からは従来の対面による会合を全面再開した。再開後の新たな取組として、議場における議論の様子はブロードキャスティングされるようになり、Codex 委員会の重要な要素である包括性にもパンデミック下での経験が活かされている。

本研究では、2023年6月に開催されたCodex 分析・サンプリング法部会(CCMAS)第42回会合及びCodex 残留農薬部会(CCPR)第54回会合の議論を主に解析し、わが国がとるべき対応について検討した。また、昨年度開発した農薬残留物ばく露評価の国際標準文書となる“Environmental health criteria 240(EHC 240) 第6章”の翻訳を食事記録調査の専門家によるレビューを受けて更新した。さらに、国内におけるCodex 文書の活用を更に促進するための取組として、動物用医薬品残留物管理のための分析やサンプリングの規定を含む“Guidelines for the design and implimentation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals;食品生産動物における動物用医薬品使用に伴う国家規制食品安全保証プログラムのデザインと実施のガイドライン(CAG 71-2009)”を翻訳した。これら翻訳は、国立医薬品食品衛生研究所安全情報部内のHPに掲載予定である。その他、厚生労働省職員の研修に協力し、世界フードセーフティーデーの周知活動にも取り組んだ。なお、厚生労働省や農林水産省等と協働により当研究班が作成した2023年世界フードセーフティーデイレーフレットの翻訳版は、厚生労働省、農林水産省、並びにFAOのウェブサイトに掲載された。

CCMAS 第42回会合においては、Codex 食品添加物部会(CCFA)、油脂部会(CCFO)、汚染物質部会(CCCF)、食品衛生部会(CCFH)、食品表示部会(CCFL)等からの付託事項や提案された分析法の承認が議論された。CCCF から提案されたアフラトキシン分析

法の性能規準に関しては、CCCF による提案を検討後、分析の実行可能性を考慮した性能規準に修正した後に承認した。修正承認された性能規準については、複数成分の和アプローチの新たな例として、情報提供文書 “Criteria Approaches for Methods which Use a Sum of Components”に収載されることとなった。サンプリング法に関しては、CCCF から提案されたアフラトキシン検査のためのサンプリングプランを除き、“サンプリングの一般ガイドライン”(CXG 50-2004)が改訂中であることを理由に承認されなかった。“推奨される分析並びにサンプリング法”(CXS 234-1999)の点検と見直しに関連して 2018 年から継続していた粉乳における水分分析法の承認を巡る議論は、現在採択されている ISO 5537|IDF 26 を Type I としたまま、新たな常圧加熱乾燥法を Type IV として追加承認することで決着した。その他、CXS 234 の点検に関しては、油脂及び加工果実・野菜分析法パッケージの点検と見直しを完了し、次回会合に向けて、魚類製品及び果物ジュース分析法の点検と見直しを開始することとなった。その他、測定の不確かさの情報提供文書の開発が完了し、Codex 委員会の HP に掲載されることとなった。CXG 50 の改訂作業も完了した(2023 年 11 月に開催された第 46 回 Codex 総会において最終採択済み)。CXG 50 の改訂にあたっては、当初の改訂目的であったユーザーフレンドリーな文書とすること、また輸出入時検査における適正なサンプリングの実行の観点からわが国からも多数の意見を提出した。CXG 50 本体の改訂作業は完了したが、当該ガイドラインと組み合わせて使用されることになる情報提供文書の開発が継続中である。そのため、引き続き積極的に議論に加わる必要がある。

CCPR 第 54 回会合の議論を経て、2004 年から開始された“食品及び飼料の Codex 分類”(CXA 4-1989)の改訂作業が完了した。この改訂作業の完了にあわせ、CXS 4-1989 を農薬等の MRLs 設定のために食品と飼料を分類した唯一の参照文書とするために“MRL 適用並びに分析部位に関するガイドライン”(CXG 41-1993)を廃止し、CXS 4-1989 に統合することも合意された。CXS 4 の改訂に関する議論の一部として EU は、当該食品分類中に絶滅危惧種が含まれていることを指摘し、その削除を求めたが主張は受け入れられなかった。また、CXS 4 の前文に絶滅危惧種への配慮を意図する文章の挿入を提案したがこれも受け入れられなかった。このように EU は、自国域内での議論が背景にあると想像される、農薬の MRL 設定においてこれまで扱われてこなかった分野横断的な新規課題への取組への発言を強めており、今後の動向に注意が必要である。MRL 設定に関しては、39 種類の農薬と種々の食品・飼料との組み合わせについて議論され、多くの農薬と食品・飼料との組合せについて MRLs 案の新規承認や見直しと Codex MRLs (CXLs)の廃止が合意された。CXLs の廃止が合意された農薬の中には、わが国において MRLs が設定されている農薬も含まれており、国際整合の観点からは検討が必

要になると考えられる。農薬と動物用医薬品の両方として使用される化合物については食品動物用医薬品残留部会(CCRVDF)との合同 EWG において継続検討することが合意され、該当する化合物に一貫した MRLs を設定するための考え方や方法が決められる可能性がある。先進国と発展途上国との間で立場が大きく異なり議論が膠着していたデータ提供等において製造事業者等のサポートが得られない化合物の管理については、CCPR の内部文書並びに情報提供文書の 2 つが開発されたことを受け、4-year rule の適用に改めて合意が示された。しかし、開発された文書に沿ったデータ支援の実行可能性は不透明であり、今後再度議論となる可能性も考えられる。その他、JMPR による評価農薬数の増加を目指して、JMPR と CCPR の実施手続き等の強化についても議論が進められているが、新たな MRL 導出や CXLs の削除は、MRL 設定の基本原則において国際標準を参照するとしているわが国における MRLs 設定への影響も少なくない。今後の動向に注視し、必要に応じて積極的な意見提出等が望まれる。

世界は常に動いている。Codex 部会の議論等を解析することによるわが国政府への助言提供並びに食品安全に関する国際動向情報の国内向け発信、また政府職員の能力向上のための協力を今後も継続しなければならない。

研究協力者 (CCMAS 連絡協議会構成員)

一般社団法人食品衛生登録検査機関協会	藤原真一郎
公益社団法人日本食品衛生協会食品衛生研究所	井上 誠
一般財団法人東京顕微鏡院食と環境の科学センター	平井 誠
一般財団法人日本穀物検定協会	森田剛史
一般財団法人千葉県薬剤師会検査センター	山口考幸
一般財団法人食品環境検査協会	横峯真吾
一般財団法人化学研究評価機構	早川雅人
アジレント・テクノロジー株式会社	瀧川義澄

研究協力者

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部	松田りえ子
	藤原 綾

A. 研究目的

食品は、ヒトの生存と健康な生活に不可

欠であり、近年の加工や輸送等技術の発達を背景にその流通はグローバルなものとな

った。わが国の食卓にも様々な国で生産された食品が日常的に並ぶ。ロシアによるウクライナ侵攻以降、わが国においても食品価格の高騰が続いており、それはまるで、グローバルに流通する食品が食卓に並んでいる様を映し出す鏡のようでもある。

食品価格の高騰は生活者の負担増に留まらず、食料安全保障の問題に改めて目を向けさせる契機となった。わが国においても「食料安全保障強化政策大綱」が令和5年12月に取りまとめられるなど、取組が進められてもいる。食料安全保障の取組への必要はわが国だけのものではなく、世界各国の、特に人口が増加し国力が増大している食料輸入国にとっても同様であろう。そのような輸入国の意識の高まりすなわち食料確保への要求は、輸出国の施策にも大きな影響を与える。従って、現在の食料安全保障への意識の高まりは全世界的なものであると見て良い。食料安全保障の捉え方には様々あるが、食品の安全性の保証と公正な貿易への取組は、食料安全保障の側面からも重要な要素である。

食品の安全性の保証すなわち消費者に起こる可能性のある健康危害の未然防止と公正な貿易への取組は、一国だけではなく各国に共通する国際的な課題である。FAO/WHOにより設置された国際政府間組織である Codex Alimentarius Commission(以下、Codex 委員会という)は、まさにこの食品に関する2つの国際的な課題に取り組むために様々に議論をし、国際食品規格を含む各種 Codex 文書を策定する場である。わ

が国も Codex 加盟国として、食品の安全性と公正な貿易に関する国際整合を推進させるため、また国内の実態や状況を国際的な枠組みにおいて反映させるために、積極的に議論に加わる必要がある。

本研究では、2023年6月13日～6月16日までの4日間の本会合、そして6月20日の報告書採択の日程で行われた Codex 分析・サンプリング法部会(Codex Committee on Methods of Analysis and Sampling; CCMAS)第42回会合、及び2023年6月26日～7月1日の日程で行われた Codex 残留農薬部会(Codex Committee on Pesticide Residues; CCPR)第54回会合により取り上げられた議題から選択し、各種 Codex 文書の改訂や新規開発、並びにその他討議文書の作成に関する議論を解析し論点を明らかにすることを通じて、わが国がとるべき対応について検討することを目的とした。なお、CCMAS 第42回会合はハンガリー・ブダペスト市において、CCPR 第54回会合は中国・北京市において従来の通りの対面方式にて開催され、会合の様子はブロードキャスティングされ自由に視聴可能であった。

その他の関連研究として、昨年度開発した“Environmental health criteria 240(EHC 240) 第6章”の翻訳版を、正確性の向上を目的とする食事記録調査の専門家によるレビューを受け更新した。また、国内における Codex 文書の活用促進の一環として、動物用医薬品残留物検査における分析並びにサンプリングの規定を含む“Guidelines for the design and implimentation of national

regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals;食品生産動物における動物用医薬品使用に伴う国家規制食品安全保証プログラムのデザインと実施のガイドライン(CAG 71-2009)”を翻訳した。

さらに、より安全な食品への意識向上を目指した国際的な啓発活動である世界フードセーフティーデーの周知も本研究の目的とした。加えて、Codex 委員会を含む国際交渉の場において実際に活動する可能性のある政府担当職員による基礎的な知識(Codex 委員会における手続き上の知識、交渉上の知識、また特に科学的知識)の習得のための研修会の企画と実施への協力も目的とした。

B. 研究方法

B.-1 CCMAS を対象とした研究の方法

CCMAS を対象とした研究では、CCMAS 第 42 回会合時に使用された討議文書、並びに提出された各国コメントや議場配布文書(Conference Room Document; CRD)を含む関連文書、また会合報告書(Rep23/MAS Corrigendum)等の収集と解析、さらにわが国のコメント案等の作成に係る検討を主たる研究方法とした。

本研究の遂行に必要な関連情報として、AOACI、IDF、AOCS、NMKL、IUPAC、EURACHEM といった分析に関する国際的な組織が発刊する書籍、分析法集、ガイドライン、インターネット上に公開されている情報等に加えて、ISO といった標準化を

任務とする組織が発行する規格を用いた。

B.-2 CCPR を対象とした研究の方法

CCPR を対象とした研究では、CCPR 第 54 回会合時に使用された討議文書や提出された各国コメント、CRD を含む関連文書、また会合報告書(Rep23/PR54 Corrigendum)等の収集と解析を主たる研究方法とした。

Codex 手続きマニュアル(28 版)、Codex 委員会が発行する各種規格及びガイドライン、国内の規格やガイドライン、各国政府機関の HP や公開文書、その他学術論文や専門書は、CCMAS と CCPR の両部会における議論の解析に共通して用いた。CCMAS と CCPR 以外の各 Codex 部会の情報は、Codex ウェブサイト等を通じた入手に加え、国内に組織されている Codex 連絡協議会への出席と傍聴を通じても入手した。なお、CCMAS と CCPR を含む Codex 委員会の下に設置される各部会が作成する各種文書は、下記 URL から入手可能である。

<http://www.codexalimentarius.org/>

本年度の研究においては、上記 CCMAS 第 42 回会合並びに CCPR 第 54 回会合での議論の解析に加え、昨年度開発した“Environmental health criteria 240(EHC 240) 第 6 章; 食品に含まれる化学物質を対象とした食事性暴露評価”(以下、EHC240)の翻訳を、食事記録調査の専門家のレビューを受け、正確性の向上と読みやすさの観点から更新した。また、後述の通り、CCMAS 第 42 回会合において、“General guidelines on

sampling; サンプルングの一般ガイドライン(CXG 50)”の改訂作業が完了したことも踏まえ、Codex 食品残留動物用医薬品部会(Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods)が開発した、動物用医薬品残留物のモニタリング検査に使用する分析法並びにサンプルング法の規定を含む“Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals;食品生産動物における動物用医薬品使用に伴う国家規制食品安全保証プログラムのデザインと実施のガイドライン(CAG 71-2009)”を翻訳した。

B-3 厚生労働省職員研修に関する研究方法

これまでの研究に引き続き、厚生労働省担当職員の食品安全行政に係る国際的な対応能力の向上に必要な、分析とサンプルングに関する重要事項の研修に使用する教材を、新たに入手した知見また特定した課題を踏まえて更新した。特に、今年度の研修においては、引き続きの課題とした測定の不確かさ並びに業務管理要領に加え、CXG 50 の改訂による影響を課題として取り上げることが検討された。更新した教材を使用し、Web 会議システムを併用した厚生労働省主催の研修会において講師を務めた。

B-4 World food safety day 周知に関する取

組

毎年 6 月 7 日を World food safety day (世界フードセーフティーデー)とすることが 2018 年の国連総会で採択された。2023 年 6 月 7 日の世界フードセーフティーデーに向けて“Food standards save lives”をテーマとする啓発活動のためのリーフレット“A guide to world food safety day 2023”が FAO と WHO の協働により作成された。本リーフレットにも示されているが、世界フードセーフティーデーのスローガンは、引き続き“Food safety is everyone’s business”である。本研究班は、厚生労働省並びに農林水産省等と協働してこのリーフレットをわが国の公式版として翻訳し、FAO、厚生労働省、農林水産省 HP に掲載するなど食品安全への理解の啓発に努めた。

C.D. 結果及び考察

C.D.-1 CCMAS 第 42 回会合で行われた議論の解析

本年度の研究対象となり得る議題の確認を可能とするために、REP23/MAS Corrigendum による記載を翻訳の後に参照し、2023 年 6 月 13～6 月 16 日にかけて開催された CCMAS 第 42 回会合の議題一覧として表 1 に示した。会合開催時に配付されていた CX/MAS 23/42/1 により示された仮議題一覧とは記載様式を含め若干異なるため、注意されたい。

本年度研究においては、基本的に表 1 に示した議題に沿ってまたそれらの中から抽出して、今後の CCMAS による議論やわが

国の施策への影響を考慮し、特に必要と判断した議論について解析して論点をまとめるなどした。その結果を以下に示す。

C.D.-1-1 議題3 Codex 規格における分析条項並びにサンプリングプランの承認

議題2において周知された Codex 食品添加物部会(CCFA)、油脂部会(CCFO)、汚染物質部会(CCCF)、食品衛生部会(CCFH)、食品表示部会(CCFL)からの付託事項とあわせて、Codex 規格における分析条項並びにサンプリングプランの承認について議論された。以下、部会ごとに議論の概要を示す。

CCFA:

CCFA 第51回会合において、食品添加物の一般規格(the General Standard for Food Additives; GSFA)中での硝酸並びに亜硝酸を対象としたリスク管理アプローチを取ることが合意された。このことを受け、①乳製品、肉、魚介類を含む様々な食品中で硝酸と亜硝酸イオンを検出するための分析法の性能規準の設定、②設定された性能規準を満たす分析法の情報提供が CCMAS に付託された。これらの付託事項に対して CCMAS は、米国を議長国とする電子的作業部会(EWG)を設置し、以下について検討することに合意した。

- ・CCFA から提供された文書(CX/FA 21/52/7 Appendix 5, Annex2)に挙げられている食品マトリクス中の硝酸並びに亜硝酸イオンを定量するための分析法の性能規準の設定。

- ・硝酸イオンと亜硝酸イオンの定量に関して、各イオンを別々に検出することが可能

かあるいは同時検出のみが可能かについて。

- ・上記の個別定量あるいは合一した定量の違いが、分析法の精度と精確さに影響を与えるかについて。

CCFO:

Codex 委員会により推奨される分析法とサンプリングプランの唯一の参照元となる規格である“推奨される分析並びにサンプリング法”(CXS 234-1999)の点検作業に伴い、CCMAS が CCFO に対して求めていた確認等への回答が以下の通り得られた。

- ・CCMAS の提案に従い、分析法のタイピングをし直すことについて合意する。

- ・個別名称のある植物油規格(CXS 210-1999)に含まれる Crismer 値並びに Halphen 試験は現在も有効であるため規格を維持するよう要請する。

- ・魚油における無機ヒ素、食用油脂における総ヒ素の分析法に関して性能規準を適用することについて合意する。

CCCF:

CCCF 第15回会合において、魚におけるメチル水銀濃度の最大基準値(ML)の設定にあわせ、検査のためのサンプリングプランを策定するにあたり各国に情報提供を求めること、並びに CCMAS による CXG 50 の改訂状況を考慮することが合意された。このことについて CCMAS に情報提供がされた。なお、メチル水銀のサンプリングプランについては、各国からの情報提供と CXG 50 の改訂完了を踏まえ、CCCF 第17回会合において検討することについても説明された。

その他 CCCF 第 15 回会合において議論された事項として、①鉛及びカドミウムを対象とした分析法について検討された性能規準案の承認、②既に CXS 234 に収載済みであることから銅イオン並びに亜鉛の分析法を含む汚染物質の一般規格である CXS 228-2001 の廃止を CCMAS に求めることへの合意が伝えられた。さらに③ REP22/CF15(Appendix VIII Part II)に挙げられた分析法の CXS 234 からの削除、④分析法の削除に伴う性能規準を満たす分析法の例示、⑤ナチュラルミネラルウォーター類における鉛及びカドミウム分析法を対象とした性能規準に置き換えることの適切性の評価等が依頼された。なお、上記①と③並びに④は密接に関連している。すなわちこれらは、従来は EP22/CF15 (Appendix VIII Part II)に挙げられた個別分析法(例えば油脂中の鉛分析法)が CXS 234 に収載されていたが、それらの承認を取り消して性能規準値により置き換えるとともに、当該性能規準値を満たす分析法として改めて例示するという一連の作業となる。

上記の合意や依頼への対応を含む CCMAS における議論の結果は以下の通りである。

- ・鉛及びカドミウムを対象とする分析法の性能規準として Appendix II Part A を承認する。
- ・その結果として CXS 228 及び CXS 234 に含まれ性能規準によってカバーされる品目中の鉛及びカドミウムを対象とする分析法を廃止する。

- ・承認された性能規準を満たす例となる分析法については、次回会合において検討するために各国に情報提供を依頼する。

CCCF 第 16 回会合における議論に伴い、穀類及び幼小児用食品を含む穀類製品における総アフラトキシン検査のためのサンプリングプランの承認、及びアフラトキシン分析法の性能規準の承認が求められた。これらに関する議論の概要は以下の通りである。

- ・CCCF から提案されたサンプリングプランを承認した。また、承認済みのサンプリングプランが、これまでと変わらずに改訂された CXG 50 の範囲に含まれているかを確認するために、“食品並びに飼料に含まれる汚染物質並びに毒素に関する一般規格”(CXS 193-1995)に収載されているサンプリングプランの評価を CCCF に要請することに合意した。

- ・4 分子種の分析値の和を求めるアフラトキシン分析法の性能規準については、会合前に開催された物理的作業部会(PWG)において「複数成分の和アプローチ ; the sum of components approach」を採用することが合意された。また、その一方で、CCCF からの提案について検討し、各 ML に対して複数の性能規準値のセットを設定することになるため脚注を除外した。脚注を除外する代わりに、複数成分の和のアプローチを使った単一セットの性能規準値を計算するための基礎として、4 分子種の比率は 1:1:1:1 であるとした。これは、CCCF が作成した脚注に含まれるオプションの 1 つが

意味することであった。

- ・PWG により提案された見直し済みの性能規準値を承認した(Appendix II, Part 1)。

- ・新たに設定された性能規準値を満たす分析法に関する情報を求めるための回覧文書(CL)の発出を Codex 事務局に要請した。

- ・性能規準値の見直し理由を CCCF に伝えることに合意した。また、CXS 193 に含まれる既存の性能規準を置き換えるために、全ての該当品目を対象として複数成分の和のアプローチを用いてアフラトキシン分析法の性能規準値を設定すべきであると勧告することに合意した。

- ・新たな例が検討されたことを踏まえ、複数成分の和に関する情報提供文書(Criteria approaches for methods which use a sum of components;複数成分の和を使用する分析法を対象としたクライテリアアプローチ)、並びに Codex 手続きマニュアルに含まれるガイダンスを更新することが合意された。更新により、以下の説明が追加されることになる。

「ML の定義に含まれる複数の成分が一定の比率で存在せず、個別成分の重み付け係数を含めることで、LOD/LOQ あるいは最小適用濃度範囲の妥当性が結果的に確認できなくなってしまう場合には、LOD(例えば $0.2 \times \text{ML}/n$)そして LOQ(例えば $0.4 \times \text{ML}/n$)あるいは最小適用濃度範囲(例えば $\text{ML}/n \pm 2 \times \text{SR}$)の性能規準を設定するために、 ML/n を使用すべきである。ここで n は、ML の定義に含まれる成分の数である」

CCFH:

CXS 234 を Codex 委員会の枠組みにおける分析法とサンプリングプランの唯一の参照元とするために、個別規格として現在存在している「放射線照射食品検出のための分析法一般規格(CXS 231-2001)」に収載されている分析法の点検が試みられた。しかし、今次会合までに得られた方法と適用に関する情報が不十分であったために、現時点では CXS 234 に収載されている分析法を承認せず、結果として、CXS 231 中の分析法を維持することに合意した。また、CL により情報提供を求め、次回会合(CCMAS 第 43 回会合)において PWG によりレビューすることに合意した。

CCFL:

現在、CCFL において、表示すべきアレルゲンリストの更新による包装済み食品の前面表示の一般規格(CXS 1-198)の点検、並びに予防的アレルゲン表示に関するガイドラインの開発が検討されている。これに伴い、CCMAS に対して標準化済み分析法並びにサンプリングプランに関する助言が求められている。この CCFL の要請に関する CCMAS の議論の概要は以下の通りである。

- ・現時点での回答準備が十分ではないため、米国を議長国、英国を共同議長国とする EWG を設置して、妥当性確認された分析法の選択あるいは妥当性確認に関する最善の取組について議論する討議文書を作成することとされた。討議文書の作成に関して検討すべきとされた事項は以下の通りである。なお、CXG 50 によりカバーされる

ため、サンプリングプランについては検討しないとされた。

- ・アレルゲン分析法に関連して、標準化され、調和のとれた用語と定義。
- ・CX/FL 23/47/5 Appendix I に挙げられた優先度の高いアレルゲンを対象に利用可能な分析法とその妥当性確認の状況。それら分析法がどのようなもの(マトリクス、加工)に対して妥当性確認されているのか。
- ・分析法の評価と妥当性確認に必要な情報。
- ・分析において潜在的な交差反応性があった場合のための確認法。
- ・その他の最善な取組をまとめたガイダンス文書への参照。

CCNFSDU:

フォローアップフォーミュラ規格 (Standard for Follow-up formula for Older infants and Product for Young Children; CXS 156-1987)は、年長乳児及び年少幼児を対象とした規格であり、第 46 回 Codex 総会 (CAC)において最終採択された。第 46 回 CAC より先に開催された CCMAS 第 42 回会合に対して CCNFSDU は、CXS 156 の改訂に合わせて追加となった年少幼児向け製品も対象食品となるように CXS 234 の修正を要請した。これに対して CCMAS は、現在 CXS 234 に収載されている分析法はフォローアップフォーミュラーを対象としているため、年少幼児向け製品(product for young children)への適用可能性が不明であるとして、次回会合において検討することとした。

Standard for Infant Formula and Formulas

for Special Medical Purposes Intended for Infants (CXS 72-1981)に関連する分析法として CCNFSDU より提案されていたビタミン B₁₂、総アミノ酸(タウリンとトリプロファンを除く)並びにトリプトファン分析法は、提案の通り承認された。

Codex スパイス・料理用ハーブ部会 (CCSCH):

インドが宿主国を務める CCSCH において、現在、スパイスや料理用ハーブの規格策定が精力的に進められている。これら食品規格の策定にあわせて分析条項の設定やその実効に必要な多数の分析・サンプリング法の検討も行われており承認が CCMAS に求められている。しかし、CCSCH により提案される分析法には不明な点が多く承認に至っていない。今次会合においても CCSCH から提案された分析法について検討されたが承認はされず、必要な確認を求めることとなった。なおサンプリングプランに関しては、CXG 50 の改訂作業中であることを踏まえて全て承認されなかった。後述するが、今次会合における議論を経て CXG 50 の改定作業は終了した。さらにその後開催された第 46 回 CAC により最終採択され発行した。CCSCH を含む各部会から今後提案されるサンプリングプランは、改訂 CXG 50 に沿って検討されることとなる。

分析条項を含むスパイス・ハーブ規格と CCMAS による確認事項を組み合わせ以下に示す。

Standard for dried roots, rhizomes, and bulbs -

dried or dehydrated ginger (CXS 343 – 2021) 及び Standard for dried floral parts - cloves (CXS 344-2021) and Standard for dried leaves – dried basil (CXS 345-2021)

- ・ISO 927 は“全姿の虫の死骸”に対しては Type I で、“生きた虫”に対しては Type IV としての承認が求められている。このタイピングの違いは何か？

- ・MPM-V8 は、“哺乳類/その他の排泄物”に対しては Type IV で提案されている。一方で、ISO 927 もこの対象に適用可能のようだが Type I として提案されている。この“哺乳類/その他の排泄物”に対して、Type IV を提案する理由は何か？

Standard for dried floral parts: saffron (CXS 351-2021)

- ・味覚強さ、匂いの強さ、色の強さの規格に対して ISO 3632-2 が特定され、Type IV として提案されている。この規格分析法はサフランに特異的なものだが、なぜ Type I ではなく Type IV として提案されているのか？

Standard for dried or dehydrated chilli pepper and paprika (CXS 353-2022)

- ・“生きた虫”に対して 2 つの分析法が挙げられ、いずれも Type I として提案されている。これらの分析法は同一か。もし違うのであれば、一方を Type I として承認し、もう一方は除外しなければならない。

Draft Standard for spices derived from dried fruits and berries (Part A – allspice, juniper berry and star anise)

- ・“全姿の虫の死骸”と“虫の一部”の規格

に対して、Type I と Type IV の分析法が提案されている。Type I と Type IV の両方を提案することは可能であるが、その理由を示さなければならない。これら 2 つの条項に対して Type I と Type IV の分析法承認を求める理由を説明できるか。

「CCSCH 規格間の比較」

- ・“哺乳類/その他の排泄物”の分析条項に対して ISO 927 が挙げられているが、CXS 343-2021(乾燥した根、根茎、鱗茎、乾燥あるいは脱水したショウガ)に対しては Type IV、CXS 352-2022(乾燥種子、ナツメグ)に対しては Type I として提案されている。同一の分析条項に対する同一の分析法に対してタイピングが異なる理由があるか。

- ・ある規格では“mould visible”とされ、別の規格では“visible mould”とされているが、大きな違いはあるのか。規格を通じた一貫性のために、単一名称の使用は可能か。

- ・規格を通じて、分析条項群にいくつかの違いがある。例えば、乾燥カルダモンのドラフト規格においては、“全姿の生きている虫/死骸”とされる一方、CXS 343-2021 においては、“全姿の虫の死骸”と“生きている虫”とが分けられているが、これは意図的なものか。

上記により、Codex 各部会から付託された分析・サンプリング法の承認等に関する議論の概要を示した。下記により、その他地域調整部会から付託された事項に関する議論の概要を示す。

Codex アフリカ地域調整部会(CCAFRICA)

乾燥肉規格(CXS 350-2022)の分析・サン

プリング法条項に関して、以下が合意された。

- ・ Appendix II, Part I に掲載された分析法を承認すること。
- ・ 改訂 CXG 50 に沿ったサンプリングプランの策定を要求すること。

Codex アジア地域調整部会(CCASIA)

バチルス属による発酵ダイズ製品の地域規格(CXS 354R-2023)* の分析・サンプリング法条項に関して、以下が合意された。

- ・ Appendix II, Part I に掲載された分析法を承認すること。
- ・ 改訂 CXG 50 に沿ったサンプリングプランの策定を要求すること。なお、品目規格からサンプリングプランが欠けている事は、規格の採択や発行の妨げにならないことが Codex 事務局により確認された。

植物の葉にくるんだ調理済み米の地域規格(CXS 355R-2023)* の分析・サンプリング法条項に関して、以下が合意された。

- ・ Appendix II, Part I に掲載された過酸化物質の分析法を Type IV として承認すること。
- ・ 米からの油の抽出法に関する妥当性確認データを取得し、タイピングを再検討するために CCMAS への提出を要請すること。

Codex 北アメリカ・南西太平洋地域調整部(CCNASWP)

発酵ノニジュースの地域規格(CXS 356R-2023) の分析・サンプリング法条項に関して、以下が合意された。

- ・ Appendix II, Part I に掲載されたスコボレチン並びにデアセチルアスペルロシド酸の分析法を Type IV として承認すること。
- ・ ブリックス値の分析法として、AOAC983.17/EN12143/IFUMA8/ISO2173 を

Type IV として承認すること。

地域規格(CXS 33R-2020)により規定された生鮮並びに乾燥カバ產品に含まれるカバラクトン並びにフラボカバインの同定のための HPTLC の SOP の見直し検討についても付託されていたが、この SOP に関しては最終決定に関する記述が不足していたため承認せず、修正を CCNASWP に要請することが合意された。

*第 46 回 CAC により最終採択された。

C.D.-1-2 粉乳製品を対象とした水分分析法の議論

2018 年に、CXS 234 の点検と見直し作業の一環として乳・乳製品類の workable package の検討が本格的に開始された。この乳・乳製品類の workable package の検討が開始された直後に、粉乳の水分分析のための Codex 法である ISO 5537|IDF 26 に疑義が生じた。このことは、2019 年に開催された CCMAS 第 40 回会合の報告書(REP19 MAS)により確認することができる。本報告書の 17 段落目には以下の記述がある。

「水分分析のための ISO 5537|IDF 26 は高度な分析法であり、粉乳の分析に限定されている。この分析法以外にも、妥当性確認済み、かつ利用可能な分析法が他にもある」。報告書には明記されていないが、この疑義を呈した国はウルグアイである。このウルグアイによる疑義の提示により、約 4 年間続くことになる粉乳の水分分析法の承認に関する議論が開始された。

本議論には、CCMAS が分析法を承認するにあたり熟慮すべき性能、実用性、適用性の課題に加え、それら分析法の要件に対

する意見が加盟国の社会経済的状況を背景により変わりうることの難しさ、また包括性にも配慮しなければならないといった様々な観点が含まれている。また後述するが、4年間の議論における結果として Type I と Type IV 分析法を共存させたことによる新たな課題への懸念もある。今後も同様の議論並びに分析法承認がされる可能性もある。そこで、参考となることを期待し、粉乳製品を対象とした水分分析法について行われた4年間の議論をまとめた。

C.D.-1-2-1 粉乳製品を対象とした水分分析法の議論・起点(ウルグアイの最初の主張)

ウルグアイは、CCMAS 第40回会合において、CRD15も提出している。CRD15により示されたウルグアイの主たる意見は以下の通りである。「ウルグアイは、ISO 5537|IDF 26への懸念を有している。この分析法は、Codex 委員会により確立された、分析法選択のための一般的なクライテリアのいくつかを満たしていない。この分析法には、33 mL/min の流速で空気を試料に通じながら 87℃で5時間乾燥させることが記述されている。この記述に従い分析するためには、特別な装置と消耗品が必要となる。そのような装置や消耗品の使用、また分析実施のための条件は、同一規格の古い版においては必要ではなかった。使用する空気の品質と流速を測定する必要もあり、そのためには国際的に認識されたトレーサブルな校正によって証明しなければならない。しかし、そのような校正は多くの国において実施されていない。ISO 5537|IDF 26には、全粉乳と脱脂粉乳を対象

とした併行精度と再現精度のデータしか含まれていない。それら粉乳試料から得られた水分の分析値は、Codex が規格した粉乳製品の水分規格値に比べて低い。そのため、当該分析法が他の粉乳製品に対して同様の性能を発揮する証拠はない。ISO 5537|IDF 26の実用性と適用性には、1度に分析可能な試料数が少ないことや特殊な消耗品を使用すること、さらに使用済み消耗品の廃棄による環境負荷などの点において問題がある。ISO 5537|IDF 26規格の前身となる古い規格に規定された分析法は、一様にいくつかの乳製品群に適用可能であったが、ISO 5537|IDF 26はそうのように適用することができない。粉乳のCodex規格における水分量は、古い規格に規定された分析法の結果から決められたものであり、ISO 5537|IDF 26によって決められたのではない。古いIDF規格分析法の原理は、強制対流式オープンにより102℃で加熱し、質量減少分を測定するというものであった。この古いIDF規格を更新しISO 5537と統合する際に、特定のオープンを使用して87℃で加熱することに乾燥条件が変更された。ウルグアイは、これらが許容されるのであれば、分析法としては同等であるとして定義されるべきと理解している。」

C.D.-1-2-2 粉乳製品を対象とした水分分析法の議論・主張国の拡大

上記のウルグアイの意見も踏まえ、CCMAS 第40回会合においてEWGを再設置し、引き続き乳・乳製品類の分析法を対象とした点検と見直し作業を継続することが決められた。EWG(議長国；米国、共同

議長国;ニュージーランド)による点検と見直し作業が行われた後、Codex 事務局から回覧文書(CL 2020/29/OCS-MAS)が発出され意見が募集された。この回覧文書の要請に応じて加盟国等から提出された意見が CX/MAS 20/41/4 Add.113)にまとめられている。この文書に含まれるウルグアイのコメントを、CCMAS 第 40 回会合において配付された CRD15 に含まれるコメントとの重複は割愛の上、要約して以下に示す。

「ラテンアメリカの国々においては、粉乳の水分分析に使用される ISO 5537|IDF 26 の利用が制限されていることが明らかとなった。このことは、CCMAS 第 40 回会合、及び CCLAC 第 21 回会合において示されてきている。ISO 5537|IDF 26 の適用性が主として制限されていることが特定されており、特に特殊な装置の入手と分析条件が制限要因となる。特殊な形状をしたオープンが装置として必要であるが、南アメリカでの入手は困難である。南アメリカにおいては、空気の組成検証は困難もしくは非常に高価である。Codex 委員会は、ISO 5537|IDF 26 を Blend of skimmed milk and vegetable fat in powder form、Reduced fat blend of skimmed milk powder and vegetable fat in powder form、Cream powder を対象とする Codex 法としても採択しているため、これら粉乳製品を対象とした妥当性確認が必要である。既に説明しているとおり、Codex 法は実用性と日常的に使用可能な適用性に基づき選択されるべきであるが、ISO 5537|IDF 26 のラテンアメリカの国々における使用は制限されている。」

このようにウルグアイの主張は第 40 回

会合で提出された CRD15 から大きく変わらないが、ISO 5537|IDF 26 への懸念があるのは自国だけではなく、南米地域(CCLAC)であると主張を拡大している。またウルグアイは CX/MAS 20/41/4 Add.1 において、疑義を呈するだけではなく代替えとなる分析法を提案し、複数の粉乳製品を対象に、単一試験所において取得した性能評価データを提出した。

C.D.-1-2-3 粉乳製品を対象とした水分分析法の議論・IDF による反論

ウルグアイが提案した IDF 26A に基づく代替え分析法(以下、ウルグアイ法とする)は、一般的な常圧加熱乾燥法であり、一見すれば、ISO 5537|IDF 26 に比べて実用性と適用性に優れ、より望ましい分析法のように見える。しかし、IDF 26A を廃止し ISO 5537|IDF 26 規格を策定した IDF は、ウルグアイ法を頑なに認めようとしなかった。

IDF は、CCMAS 第 41 回会合に CRD 6 を提出し「ISO 5537|IDF 26 をそのまま維持するという EWG の勧告を支持する」と意見した。さらにその理由を、CRD 6 の Annex に追加情報として示した。追加情報の主要な内容を以下に示す。

全般的事項

・粉乳に水分量が規格されているのは、製品の品質を微生物学的なまた化学的な観点から保つために適切な「自由水」を測定するためである。全ての水分の測定が目的ならば、カールフィッシャーの原理に基づく分析法の採用が適当である。

ウルグアイの意見や主張への応答

・ISO 5537|IDF 26 の実行に必要な装置を自作している試験所もあるが、大部分の試験所はメーカーから購入している。現在もお装置の購入は可能であり、高価でもない。分析可能な試料数は追加ユニットの購入により増やすことができる。特殊な消耗品は、硬質ポリプロピレン製のカラムとフィルターに限られている。使用すべき消耗品の記述は明確であり、複数メーカーからの購入が可能である。ISO 5537|IDF 26 には、使用する空気の品質と流量の管理に関するガイダンスも含まれている。

・ISO 5537|IDF 26 は、IDF 26A の欠点を克服するために 20 年以上前に開発された。IDF 26A の併行精度と再現精度は、許容することができないほどに大きな値であった。その原因は、ドライオープンンの操作に係るクリティカルポイントの管理不足にあった。ドライオープンンの場合、換気を十分に行うことができない。また、試験環境の湿度が、例えば夏と冬とで違うことも水分量のばらつきの原因になる。

・これらのクリティカルポイントが ISO 5537|IDF 26 からは除かれている。はるかに標準化された条件、すなわち一定の温度、一定の空気の流れと相対湿度の下で、試料を乾燥させることができるようになった。ISO 5537|IDF 26 の試験条件は、IDF 26A と平均して同等な結果が得られるように最適化されている。

・粉乳及び脱脂粉乳の試料を使用した試験室間共同実験により、ISO 5537|IDF 26 と IDF 26A の性能が比較されている。その結果、ISO 5537|IDF 26 により最善の精度が達

成できると結論されている。

・さらに 2020 年に、IDF と ISO/TC 34/SC 5 は、whey powder、dairy permeate powder、cream powder、powdered infant formula を試料とした試験室間共同実験を行い、ISO 5537|IDF 26 の妥当性を追加で確認した。

以上の通り、IDF により提供された追加情報の内容を要約すると、「ISO 5537|IDF 26 に必要とされる装置や消耗品は入手可能であり、性能の観点からは、他の分析法を選択する余地がない。また、追加の試験室間共同実験の実施により、Codex 委員会が規格する粉乳製品の全てを対象として妥当性が確認された。」となる。この CRD 6 により示されたコメントと追加情報によって、南米諸国と IDF の対立がいつそう明確になった。

C.D.-1-2-4 粉乳製品を対象とした水分分析法の議論・ウルグアイによる反論

これまでに述べた通り、ISO 5537|IDF 26 の実用性の低さと別の分析法による置き換えに関するウルグアイの主張は南米諸国の主張となり、その主張を一向に認めようとしない IDF の主張・意見と対立した。

CCMAS 第 41 回会合の議場においても同じ主張と反論が繰り返し替えされるばかりであり進展がなかった。ウルグアイは、分析法に関するこれまでの主張を繰り返した。また、南米諸国において分析が実施できないことによる貿易への影響が懸念されることも主張した。さらに、より一般的な水分分析法として、減圧加熱乾燥法である

AOAC927.05 法を特定し、本分析法が Type I 分析法としてより望ましいと主張することへの方針転換も図った。会合中にされた AOAC927.05 法への方向転換は、いかにも急で準備不足の印象であったが、ウルグアイ法の基礎となる IDF 26A の性能が ISO 5537|IDF 26 に比べて劣るとの情報が IDF から提供されたための判断であったと想像する。この方針転換に対して IDF は、AOAC927.05 法を Type IV 分析法として承認することを提案した。ISO 5537|IDF 26 を Type I 分析法として維持するために、代替えとなる分析法を Type IV 分析法として承認することが、IDF による妥協案であったものと理解できる。しかしこのような議論を経ても、南米諸国と IDF との意見は折り合わず合意には至らなかった。そのような中、分析法承認を検討する PWG の議長国である米国が、長年にわたり CXS 234 に収載されている Type I 分析法の代替えを評価するためには、性能評価データを考慮する必要があることを説明し、必要なデータを決められたルールに従って会合開催 60 日前までに提出することを求めた。また、CXS 234 への収載に当たっては、利用可能性やコストについても検討されるべきであるとの見解を示した。CCMAS 第 41 回会合の報告書には、適切なデータの提出を待つ AOAC927.05 法が目的に合致しているか PWG により検討することが結論として示されている。

C.D.-1-2-5 粉乳製品を対象とした水分分析

法の議論・CCMAS 第 42 回会合による議論

2023 年 6 月に開催された CCMAS 第 42 回会合における議論は、ウルグアイ、ブラジル、アルゼンチンによる、意外な共同提案から始まった。

討議文書 (CX/MAS 23/42/3 Add.1) の Appendix II として、ウルグアイ、アルゼンチン、ブラジルは、AOAC927.05 法以外の分析法を提案した。CX/MAS 23/42/3 Add.1 は、会合前に開催される PWG による検討のための文書であり、ウルグアイらによって提案された分析法は、Annex II に詳細に記述されている。提案された分析法は、AOAC927.05 法を提案する前に、代替え分析法として提案されていたウルグアイ法とほぼ同一の常圧加熱乾燥法(加熱温度 102℃)であった。ただし、この分析法が CX/MAS 20/41/4 Add.1 により最初に提示された際の試料量が 1-3 g であったのに対して CX/MAS 23/42/3 Add.1 により提示された際の試料量は 1-1.5 g であった。AOAC927.05 法の規定に合わせて、試料量に変更されたものと想像される。

個人的には、ウルグアイらは、CCMAS 第 41 回会合の結論を踏まえて、AOAC927.05 法の実用性と適用性を主張し、その証拠として妥当性確認に必要な性能評価データを提供するものと予想していた。そのため、ウルグアイ法の承認を再度求めたことについていささかの驚きを感じた。しかし、AOAC927.05 法は減圧加熱乾燥法である。そのため実用性が問題となり、CCMAS 第 41 回会合終了後の検討により再度、ウルグア

イ法の承認を求める案が南米諸国に再浮上したものと想像する。また、ウルグアイ法の承認提案には、国際試験室間共同実験により取得した性能評価データが附属していた。国際試験室間共同実験により取得された性能評価データは、CCMAS が分析法の承認を検討するにあたり、最も適切なデータとして扱われる。これは、国際的な使用が意図された Codex 法に対して、それが可能であることのより直接的な証拠となるためである。CCMAS で最も尊重されるデータが附属したこの提案は、戦略的に考えられた結果かもしれない。

ウルグアイらは、試料量を変更したウルグアイ法を、blend of skimmed milk and vegetable fat in powder form、reduced fat blend of skimmed milk powder and vegetable fat in powder form、dairy permeate powders、milk powders and cream powders、whey powder を対象とする水分分析のための Type I 分析法として承認することを改めて求めた。

同じく CX/MAS 23/42/3 Add.1 中で、IDF もまた、代替え分析法の使用に批判的な意見を呈し、ISO 5537|IDF 26 を Type I 法として維持し続けることを再び主張している。また、IDF 26A の精度が受け入れることができないほどに低くかったこと、及びより頑健で精度のよい分析法が必要であったことを説明している。さらにこれまでの説明に加えて、ISO 5537|IDF 26 により達成可能になった性能とその原理についてさらに詳しく説明している。その他、代替え分析法の使用者に対しては、得られる分析値

が ISO 5537|IDF 26 により得られる分析値に対してトレーサブルであることを確実にするように求めた。これは、どのような分析法を用いるかは使用者に任されるものとする一方で、最終的には ISO 5537|IDF 26 を用いなければならないと主張しているに等しい。そうすることで、公的な目的のために分析が行われる場合、特に係争の解決が必要とされる場合において、ISO 5537|IDF 26 が選択されると説明されている。

以上の説明や主張を繰り返すだけでなく、IDF は、6 つのマテリアルを対象に新たに実施した国際試験室間共同実験の結果を提供した。さらに、ウルグアイらが実用性の不足要素として指摘していた ISO 5537|IDF 26 に使用する特殊な装置の管理に関するガイダンスを開発し、2023 年中の規格改正によって示すことを説明した。国際試験室間共同実験は 2021 年に実施され、8 つの国の 14 試験所が参加したと説明されている。本共同実験では、rennet whey powder、acid whey powder、whey permeate powder、milk permeate powder、cream powder、powdered infant formula が試料とされたことも説明されている。さらに初期に実施された skim milk powders 並びに whole milk powders を対象とした共同実験の結果とあわせ、併行限界と再現限界の値がそれぞれ 0.15 %と 0.25%になったことが示されている。

C.D.-1-2-6 粉乳製品を対象とした水分分析

法の議論・CCMAS 第 42 回会合による結論

会期前に開催された PWG による議論は長時間に及んだ。しかし、ISO 5537|IDF 26 を Type I 分析法として維持するか、あるいはウルグアイ法を Type I 分析法として新たに承認するかのいずれについても合意に至らなかった。その他、ISO 5537|IDF 26 を Type I 分析法と維持する一方で、ウルグアイ法を Type IV として追加承認することも提案された。しかしこの提案に対しても、PWG は合意に至ることができなかった。このような状況のまま、議論は議場に引き継がれることとなった。

議場においても、ウルグアイ、アルゼンチン、ブラジル、ペルー、チリらによる南米諸国と IDF との意見が対立する中で、先の見えない議論が続けられた。長時間続く議論の中でも、ウルグアイらは、水分分析法承認の議論から派生した論点として、分析法承認の際は手続きマニュアルに従い、性能だけではなく分析法の適用性や実用性そしてコストも検討すべきであることを主張した。その一方で、PWG による提案を受け入れ、ウルグアイ法が Type IV 分析法として承認されることで ISO 5537|IDF 26 を利用できない国においても分析が可能になり、そのことは Codex の原則である包括性の確保につながるとコメントした。これに対して、IDF と ISO は、議場配布資料(CRD 7)を提出し、ウルグアイ法の欠点を指摘しつつ、係争が起こった場合にそれを解決するためにも ISO 5537|IDF 26 を Type I 分析法として維持することを繰り返し主張した。

IDF の他にも、英国、ドイツ、オランダ等の国から、ウルグアイ法を Type IV 分析法として追加承認することへの慎重な意見が提出された。PWG の議長国である米国もまた、ISO 5537|IDF 26 を唯一の Codex 法として維持することを支持した。Codex 委員会の枠組みにおいて、定義分析法としての特徴をもつ 2 つの分析法が、Type が異なるとはいえ、Codex 法として併存することの原理的な矛盾や、仮に併存した場合に生じる新たな課題への考慮があったものと推測する。また、IDF 26A の精度に問題があったために ISO 5537|IDF 26 によって置き換えられたことが説明されたこともあり、より精度のよい分析法を採用すべきとの考えがあったことも想像される。

Type IV 分析法としての承認をウルグアイらが認める方針を示したことにより、硬直していた議論に出口が見えた。しかし既に述べたとおり、ウルグアイ法の Type IV 分析法としての承認に慎重な意見を提出する国もあった。そのため、結論に至るためには、追加の要素が必要であった。この追加要素となったのが、同一の品目と分析条項との組合せについて、Type I 分析法と Type IV 分析法が同時承認されている事例が特定されたことである。特定された事例は、特定の動物性脂肪(Named Animal Fats)と固化する温度(Titre)の組合せを対象とする ISO 935 法と AOCS Cc 12-59 法の承認である。前者が Type I 分析法として、後者が Type IV 分析法として承認されている。なお、これら承認された分析法には「ある地域にお

いては、AOCS Cc 12-59 法が望ましい。ISO 935 法に比べ AOCS Cc 12-59 法は実際の適用が異なるため、Type IV 分析法として承認された」との注釈がつけられている。この特定された事例を前例として、粉乳水分分析法の承認の議論は結論を迎えることになった。

CCMAS は、ISO 5537|IDF 26 を Type I 分析法として維持したまま、ウルグアイ法 (CX/MAS 23/42/3 Add.1 Annex II に記述された分析法) を Type IV 分析法として追加承認した。追加承認したウルグアイ法には、「ISO 5537|IDF 26 の校正と本分析法に使用する装置の利用可能性のため(due to accessibility to equipment and calibration of the method ISO 5537|IDF 26)」との注釈をつけることとなった。

C.D.-1-2-7 粉乳製品を対象とした水分分析法の議論・潜在的な課題

Type I 分析法と Type IV 分析法を同時に承認してはいけなとする明確なルールがないことが、今回の議論を通じて確認された。しかし、Type IV 分析法は暫定的な承認を前提とする。慣習的に使用されており、性能評価データはないが実績があり、その分析法が失われることによる貿易の影響が大きい場合などは、それらを理由として Type IV 分析法が継続承認されることもあるだろう。しかし、そのような特殊な理由がない場合においては、可能な限り速やかに見直され別の Type 分析法として再承認されるべきである。ましてや、Type I 分析

法としての特徴を有する 2 つの分析法を、一方を Type I 分析法としてもう一方を Type IV 分析法として承認することは定義に矛盾しており、比較可能な分析値が得られる保証もないために係争の原因ともなりかねない。

今回、CCMAS は玉虫色の判断をした。前例となる事案があり、生じかねない貿易上の不均衡の回避を考慮した判断であったことも理解できる。しかし、係争の原因となる可能性、また係争時に使用する分析法選択に係る困難な課題を残すことになったとも考える。

C.D.-1-3 議題 4:CXS 234 の見直しと点検

CCMAS 第 42 回会合においては、継続検討されてきた油脂類分析法、穀類・豆類分析法、加工果実・野菜分析法の見直しと点検の結果をもとに PWG で検討が行われ、勧告が CRD 02 として議場に示された。

油脂類分析法

油脂類分析法に関しては、CRD 02 により提案された分析法を承認した。承認された分析法の中には、Type I 分析法と Type IV 分析法が同時承認されることになった AOCS Cc12-59 に関する注釈が含まれる。CCFO による規格見直しが進められているため、オリーブオイル並びにオリーブポメスオイル規格(CXS 33-1981)に関連する分析法の見直しについては保留された。それ以外の分析法に関しては、その採択/廃止を第 46 回 CAC に諮ることで合意した。

穀類・豆類分析法

穀類・豆類分析法に関しては、追加のフォローアップが必要な分析法(Appendix XI Group2 CRD02)が特定されるとともに、CAC/RC**分析法を国際的に妥当性確認されている分析法により置き換える必要性について言及があった。

**一時期、Codex 委員会が独自に分析法のナンバリングシステムを作成していた頃の名残である。現在はシステムそのものがなく、記述のみが個別品目規格の一部などに残っている。

その他として、現在の CXS 234 に収載されている分析法の更新並びに置き換え(Appendix XI, Group3 CRD02)が SDOs によって提案されたが、本作業のスコープ外であるとして対処しないことで合意された。キノアを対象とした分析法については、提出される予定の妥当性確認データを EWG においてさらに検討すべきことが確認された。

穀類・豆類分析法の見直しと点検に関する結論は以下の通り。

- ・結論の得られた分析法については、その採択/廃止を第 46 回 CAC に諮ることで合意した。

- ・ Appendix II, Part 3 に特定された分析法のレビューを続けるために、カナダを議長国とする EWG を再設置する。

- ・ 情報提供文書(Comprehensive guidance for the process of submission, consideration and endorsement of methods for inclusion in CXS 234)に沿って、PWG による検討のために新しい分析法の提供を CL により求めること。

加工果実・野菜分析法

加工果実・野菜分析法については EWG による検討を完了した。

その上で、以下の留意事項が示されている。

- ・ 次回会合並びに PWG において検討するために、米国が性能規準の設定を検討する一方で、安息香酸、ソルベート、カルシウム、スズの分析法は CXS 234 に残すこと。

- ・ 性能規準による置き換えが部会により合意されているため、CCMAS による検討のための表から、特定の加工果実・野菜における鉛分析法を削除すべきであること。

上記の通り、油脂類分析法並びに加工果実・野菜分析法の見直しと点検が完了したことから、以下の EWG を設置し更なる見直しと点検を進めることとされた。

- ・ 魚類製品分析法の見直しと点検のための EWG (議長国：ノルウェー)

- ・ 果物ジュース分析法の見直しと点検のための EWG (議長国：ドイツ)

C.D.-1-4 議題 5: 情報提供文書:測定の不確かさのガイドライン(CXG 54-2004)

CCMAS 第 39 回会合において、測定の不確かさ(MU)のガイドライン(CXG 54-2004)の改訂作業が開始され、前回会合となる CCMAS 第 41 回会合において最終化され、第 45 回 CAC による最終採択を経て発行された。この CXG 54 の改訂作業中に、CXG 54 の理解と実践を促進するための追加情報と説明を情報提供文書として

提供することが合意された。情報提供文書の原案は CCMAS 第 41 回会合において初めて示され、その後の議論を経て CX/MAS 23/42/7 APPENDIX I に修正版が示された。

修正版における主な変更箇所は以下の通りであった。

- ・数カ所の校正上の修正を行い、モンテカルロ法に関する説明を加えた。
- ・濃度に依存する精度に関する場合について新しい説明を加えた。
- ・ベリフィケーション試験の必要性に関する説明を加えた。
- ・サブサンプリングに関する新しい説明を加えた。
- ・エクセル構文と基礎となる数学的表現を明確にするために、標準偏差の信頼区間に関する部分を書き直した。
- ・改訂された ISO 5725-3 並びに新たな ISO TS 23471 規格に記載されている手順のタイプの要約文章を追加した。

その後も CL2023/14-MAS を通じて提出された意見に基づき修正が重ねられ、完成した版(Appendix III)を Codex ウェブページに掲載することが合意された。なお、修正の最終段階の議場における議論において、ある状況下では既にある MU の推定値を検証するための適切な代替方法であることから、モンテカルロシミュレーションに関する文章を追加して欲しいとの意見が提出されたため、異なる MU の成分が適切に計算やモデルに含まれる限り、モンテカルロ法が適切な方法になり

得ることが説明されることになった。

また、Codex 委員会における手続き事項として、「情報提供文書は Step Procedure にはのらず、従って CAC により採択されないが、部会により内部使用され、部会の合意があれば Codex web page 上で一般に公開されること」、また「必要とされた場合には随時改訂されるものであること」が Codex 事務局により確認された。

C.D.-1-5 議題 6: サンプルングの一般ガイドライン(CXG 50-2004)の改訂

EWG の議長国である NZ とドイツにより、CXG 50 改訂の背景並びに進捗状況について以下の通り説明された。

- ・現在の CXG 50 は非常に長く、理解と実践が難しいために、ほとんど使用されていない。
- ・個別品目規格に含まれるサンプリング条項に CXG 50 が反映されていない。
- ・上記を踏まえ、ユーザーフレンドリーなガイドラインに改訂することが CCMAS 第 39 回会合において合意された。

わが国は、本ガイドラインをユーザーフレンドリーな文書にするための改訂が新規作業として合意されたことを踏まえ、引用規格等文書の更新に伴う更新はしてもガイドラインの構造を大きく変更することや、新たな統計学に基づくサンプリング理論を取り込むことには反対の立場で、積極的に意見を提出してきた。しかし、ガイドラインの改訂に中心的な役割を果たしてきた NZ の大幅改訂への意思は堅

く、サンプリングプランの策定を支援するアプリケーションである「サンプリング APP」の開発に代表されるように、CXG 50 は刷新された。しかしそのような大幅な改訂にあっても、NZ の意図する過度に生産者保護に傾いた検査体制の構築につながる誤った認識をもたらさないために、最終的な議論においてもわが国は、「再検査」に関する記述の削除を求め、また一貫性を保つための用語修正等に積極的に意見を提出した。提出した意見の一例として、再検査の記述削除を求めた意見を以下に示す。

「Japan proposes to delete “reinspection”. Reinspection is not a part of sampling or statistical consideration, but may be necessary when parties involving import and export enter dispute over the analytical results. Thus, it is important to avoid duplication of work and inconsistency with other Codex texts, especially CXG70.」なお、「再検査」について当初提案されていた記述は以下の通りである。

「When the results of the original inspection of a given lot are considered suspect due to sampling, lot reinspection can be carried out. Reinspection is therefore a possible option that could be used for the resolution of disputes. It is important, if possible, to rule out other causes before concluding that faulty sampling is the cause.」

CCMAS 第 42 回会合では、会期内作業部会も開催され、本ガイドライン改定案

に関する集中討議が行われた。わが国も積極的に議論に加わり主張することで、再検査に関する記述は削除されることとなった。その他として、以下を含む多様な観点からの検討が行われた。

- ・バルクロットに関連したサンプリングプランのための用語を、CXS 193 に示された同様のサンプリングプランにおいて使用されている用語と一致させること。

- ・改訂 CXG 50 に含まれる例は、サンプリングプランの設計を支援するために提供されているのであって、限定的な勧告ではないことを明確にするための説明を加えること。

CL に応じて提出された意見、また会期内作業部会での検討結果を踏まえて議場での議論は行われ、以下が結論とされた。

- ・改訂ガイドライン案(Appendix IV)を最終採択のため第 46 回 CAC に送付する。

- ・NZ を議長国、ドイツを共同議長国とする EWG を設置し、サンプリング APP を伴う e-book(情報提供文書)の開発作業を継続する。

- ・関連部会に CXG 50 の改訂を知らせ、ガイドライン改訂の観点から既存のサンプリングプランの見直しを求める。そして、各部会に、サンプリングプランは、ガイドラインに従い開発される必要があり、ガイドラインを参照するものではないことをリマインドする。

CXG 50 の改訂は完了したが、当初の目的を達成し、ユーザーフレンドリーな文書としてよりよい内容になったかは疑問

である。旧版の CXG 50 とは文書のコンセプトそのものが大きく変わっており、改訂版については同時開発されたサンプリング APP との連動によりどのように使用されるかが今後の課題になると予想される。

改訂 CXG 50 により期待されているのは、従来の ISO 規格に規定されたサンプリングプランを選択することから、サンプリング APP を使用して自ら検討し判断してサンプリングプランを設計することへのパラダイムシフトである。サンプリングプランの設計を支援する APP が提供されているため、一見容易なように思えるかもしれない。しかし、生産者と消費者の利益と負担のバランスを考え、それを数値として扱いサンプリングプランを策定するという明確な判断がリスク管理者には求められる。リスク管理者として判断するためには統計学に基づくサンプリングの知識が不可欠であるため、サンプリングプランを策定しようとする各個別品目部会等が新たな CXG 50 をどれほど理解し使いこなせるかは疑問である。サンプリング APP を使用したサンプリングプランの設計に関しては、丁寧なチュートリアルを動画等として継続的に提供するなどの教育が求められる可能性がある。

C.D.-1-6 議題 7: 複数の Type III 分析法の中から Type II 分析法を選択するための規 準に関する討議文書

本議題は、CXS 234 の見直しと点検に伴

い提起された議題であり、複数の Type III 分析法の中から 1 つの Type II 法を選択する規準の明確化が目的である。CCMAS は、性能規準が満たされていれば複数の分析法を Type III 分析法として承認する。一方で Type II 分析法は、それら Type III 分析法の中から 1 つだけ選択される。また Type II 分析法の係争時等における使用が Codex 手続きマニュアルに規定されていることを考慮しても、Type III 分析法の中から Type II 分析法を選択するための規準の明確化は重要である。

CCMAS 第 42 回会合には、CL 2022/23 - MAS に応じて提出された各国意見を反映した文書が提示された。議場では、「多数の試験所において実施可能な分析法が望ましい(例えば、より普及した機器の使用)；有害試薬(重金属や有機塩化物)の使用を必要としない分析法が望ましい」といった文章の追加等について検討された。このような文章の追加が改めて議論される程、先述の粉乳の水分分析法の議論(C.D.-1-2)が本議題にも大きな影響を及ぼした。

CCMAS は“実行性：feasibility”の用語を、手続きマニュアルに使用されている“実用性：practicability と適用性：applicability”の用語で置き換えることについて議論した。しかし、既に手続きマニュアル中の the General criteria for the selection of methods of analysis に示されているクライテリアを繰り返し当該文書に収載し重複させることへの反論があった。

また、検討している文書の目的が複数の Type III 分析法の中から 1 つの Type II 分析法を選択することであるのに対し、複数の Type III 分析法についても the General criteria for the selection of methods of analysis を満たしていることが前提であることが確認され、性能規準の追加は不要との意見も提出された。

このように、粉乳水分分析法の議論の原因となった分析法の実行性や実用性、適用性に関連する意見が提出される中、本文書は Type II 分析法を選択するための確固とした規則を決めるのではなく、Type II 分析法の選択に使用可能なガイダンスの提供を目的とすることが確認された。この確認に基づき本項のタイトルを “Decision rules for choosing a Type II method among multiple Type III methods” から “Considerations for choosing a Type II method among multiple Type III methods” に変更することが合意された。

議論の過程では、選択性並びに精度に関する 2 つのクライテリアを実用性と適用性に置き換えることも提案された。その他にも、“relevant”ではなく“significant”と表現することの適切さや、「精度」の代わりに「精確さ」の用語を使用すること、また「回収」を選択規準として追加すべきであるといった意見が提出された。これらの意見に対し、測定可能な性能パラメータを実行性と適用性によって置き換えることはできないことや、Type III 分析法としての承認時に既に検討されているた

め Type II 分析法を選択する際に実行性と適用性を検討することは適切でないことが指摘された。さらに、回収は Type III を選択する際に既に考慮されており、係争時における使用を考えれば、Type II を選択する際には一致した分析結果を得るための性能規準として精度が重要になるといった意見が提出された。

以上のとおり、様々な意見が提出される中、CCMAS は選択性と精度を規準として残すこと、“relevant”の用語を使用すること、「the method should be practicable and applicable under normal laboratory conditions;分析法は通常の試験室環境下で実行可能であり適用可能であるべきである」との文章を追加することで、Annex V の通りガイダンスを修正し、情報提供文書 “Comprehensive guidance for the process of submission, consideration and endorsement of methods for inclusion in CXS 234”に含めることに合意した。

C.D.-1-7 議題 9: その他の事項、将来の作業

サンプリングの一般ガイドラインや不確かさの一般ガイドラインの改訂作業が完了した現在において、CCMAS が注力すべき新たな作業分野の探索や将来的な部会に関する議論を開始することの有用性について Codex 事務局が言及した。また Codex 事務局は、CCMAS 第 43 回会合で議論する課題を考えること、現在もなお目的に合致しているか、改訂が必要か、あるいは廃止すべ

きかの観点から、他の既存 CCMAS 文書の見直しを検討することを求めた。このような Codex 事務局による説明や要求を踏まえ、今次会合開催中に以下の課題が提案され、次回会合に向けて検討を開始することとなった。

- ・ CXS 234 で使用される名称や様式の調和に関する検討。
- ・ 窒素換算係数の置き換えアプローチに関する検討。
- ・ 同一の品目と分析条項の組み合わせに対して、Type I 分析法の設定と同時に Type IV 分析法が挙げられている場合の検討。

これらの課題の他に、Type I 分析法の同等性評価に関する課題も提案された。しかし、過去に議論され結論することのできなかったことが考慮されたものと想像するが、検討の意思を表明する国は現れなかった。

C.D.-2 CCPR 第 54 回会合で行われた議論の解析

本年度の研究対象となり得る議題の確認を可能とするために、REP22/PR54 による記載を翻訳の後に参照して、2023 年 6 月に開催された CCPR 第 54 回会合の議題一覧として表 2 に示す。会合開催時に CX/PR 23/54/1 により示されていた仮議題一覧とは記載様式を含め若干異なるため、注意されたい。

本年度研究においては、基本的に表 2 に示した議題に沿ってまたそれらの中から抽出して、今後の CCPR による議論やわが国の施策への影響を考慮し特に必要と判断し

た議論について解析した。その結果を以下に示す。

C.D.-2-1 議題 3 Codex 総会及び他の部会からの付託事項

付託事項に含まれないためにこれまではどの部会でも取り扱われてこなかった課題であっても、Codex 委員会における分野横断型の新興課題として検討するための潜在的なメカニズムについて、EU が支持を表明した。新興課題の例には地球規模の環境問題が挙げられており、今後の農薬の最大残留基準値(MRLs)設定にも、遅延等の影響を及ぼしかねないため注意が必要であると考ええる。

本議題の下での CCPR の付託事項に関連する主な結論は以下の通り。

- ・ グループ 14(その他の果物-皮は非食用)並びにグループ 6 (その他の熱帯及び亜熱帯果物-皮は非食用)の MRL 適用部位と分析部位について議題 7(c)で議論すること。
- ・ CCPR と CCRVDF との協働作業について議題 8 で議論すること。
- ・ エチレンオキシドが Codex 委員会における農薬の定義に合致するか否か、また CCCF によって汚染物質として評価される場合に JECFA と JMPR がどのように協調するかについて議題 12 で議論すること。

C.D.-2-2 議題 4 (a) FAO 並びに WHO からの関心事項

FAO 代表は、ワンヘルスの枠組みにおける、また農薬によるリスク低減のための

FAO の活動について説明した。FAO が総合的病虫害・雑草管理、生物農薬、その他の緑の生産に関する取組を推進していることについても言及された。さらに、薬剤耐性や抗菌性物質の使用に関する注意も促された。その他として、農薬によるヒトや環境へのリスク低減に関連して、加盟国を支援するための登録支援ツールキットや、e-ラーニングのコース、マニュアル、ガイドラインやデータベース等の新しいツールを開発していることについても説明がされた。

WHO 代表は、CIFOCoss(FAO/WHO chronic individual food consumption data summary statistics) や GEMS/Food(Global Environment Monitoring System (GEMS)/Food Contamination Monitoring and Assessment Programme)について説明し、データベースをより強固なものとするために該当するデータの提供を加盟国に呼びかけた。また、INFOSAN(Joint FAO/WHO International Food Safety Authorities Network)についても紹介があった。

EU は、ワンヘルスアプローチの強化に FAO 並びに WHO が継続的にコミットメントすることを歓迎し、FAO/WHO 合同農薬管理会議(FAO/WHO Joint Meeting on Pest Management :JMPM)の活動を取り上げ、特に国連環境計画(United Nations Environment Programme: UNEP)が農薬管理における環境課題の重要性を反映するために JMPM 事務局への正式参加が依頼されていることを強調した。EU はさらに、分野横断型の課題に関する情報共有と協力のために JMPM や

UNEP の事務局を CCPR 会合に招くことや、1 国や 1 地域では扱うことができないために世界規模の環境問題について調和して取組む手段の規定が必要であることについて述べ、さらにそれらについては Codex MRLs (CXLs)の設定においても検討されるべきであり、国際的な強調と調和のとれた作業の課題が含まれるものとした。これに対しスイスは、ヒト、植物、動物そして環境の健全性は相互連携するものであるとして EU の意見を支持した。また、環境問題は CCPR の付託事項ではないが、世界的な環境懸念につながる化合物の使用予防につながる可能性があることから、MRL 設定に関する食品安全と環境問題に関連した分野横断型の課題における協働を検討すべきとした。

FAO 代表は、JMPM の活動に関心が示されたことを意識しつつ、FAO と WHO が将来的に JMPM の作業について CCPR を更新し続けるであろうとした。ただし、環境への懸念に関する事項は CCPR の付託事項ではなく、CCPR はあくまで食品安全の観点から科学的な評価に基づき決定する場であるとの意見も述べられた。WHO 代表は、CIFOCoss は、発展途上国から提出されたものを含む十分なデータにより構築されたデータベースであると述べ、さらにばく露評価の結果をより改善するために、このデータベースに全ての国がデータを提出することが重要であると述べた。

FAO と WHO の他に、FAO/IAEA 合同食品・農業核技術センター(the Joint FAO/IAEA Centre of Nuclear Techniques in Food and

Agriculture)が実施した、作物残留試験の実施を含む途上国におけるキャパシティブルディングといった、CCPR の活動に関連のある様々な活動の報告がされた。

C.D.-2-3 議題 5 JMPR 関連の報告

本議題においては、2022 年に開催された FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR) の報告書に収載された一般考慮事項が JMPR の FAO/WHO 両事務局により報告された。主な報告事項は以下の通りである。

・ヒト腸内微生物叢に対する農薬残留物の影響を評価するために必要なデータについて

JECFA が約 20 年間にわたり、ヒト微生物叢への動物用医薬品の影響を評価していることが紹介された。これらの評価を促進させるために、食品生産用の動物用医薬品を対象としたガイダンス文書である VICH GL36(R)が JECFA 第 66 回会合において採択されている。JECFA は当初、抗菌剤(antibiotics)に焦点を合わせていた。しかし、現在では他の医薬品も有害な影響を持つ可能性が認識されており、JECFA は全ての動物用医薬品に対して、微生物学的な許容一日摂取量(mADI)並びに微生物学的な急性参照用量(mARfD)が必要であるかについて体系的に評価するようになっている。さらに最近の 10 年間の間に、農薬を含む幅広い化合物がヒトの微生物叢に影響を与えることが知られるようになってきており、JMPR においても本課題に取り組む必要があるが、VICH GL 36(R)がその起点になり得る。

JMPR 事務局からは、この課題に取り組むために、専門家による作業グループの設置が進められていることが説明された。これらの報告と説明に対して、EU、インド、ウガンダ、ケニア及び NZ から JMPR による取組への支持が表明された他、Croplife International(CLI)からは必要であれば OECD ガイダンス文書の開発など、共通ルールの策定に向けた検討を要望する意見等が提出された。動物用医薬品と農薬の両方の用途のある化合物(dual-use 化合物)の評価については特に、JECFA から学ぶべきところがあるとの意見が提出された。これに対し JMPR 事務局は、最近の JECFA においては動物用医薬品の評価において細菌叢への影響評価が必要とされていることから、デュアルユース化合物の課題は関連性があるとした。

今後、農薬残留物のヒト微生物叢への影響評価が必要になる可能性が考えられる。わが国においても、JMPR によって設置される専門家グループの議論、ひいては OECD によるガイダンス文書開発の動向に注意しつつ、必要に応じた準備を進めるべきと考えられる。

・動物体内の非線形動態(non-linear kinetics)について

JMPR 事務局によって、非線形動態が農薬の毒性学的な評価において使用可能な方法であることが説明された。既に JMPR 下に専門家グループが設置されており、ガイダンス文書の作成に向けて作業をしているところ、該当するケーススタディが求めら

れていることが述べられた。これまでに報告されているケーススタディが少ないことから、ガイダンス文書の作成に役立つ追加のケーススタディの提出が産業界に呼びかけられた。

・ in-vitro 変異原性試験において陽性となった場合の解釈について

JMPR 事務局は、農薬を含む化学物質の遺伝毒性はハザード/リスク評価の主要な要素であり、多くの規制当局等によってその試験や評価の方法が勧告されていることを説明した。多くの場合、遺伝毒性は in vitro で試験され観察された可能性を in vivo の試験により確認することが推奨されている。しかし、in vivo 試験の選択については確立されていない。JMPR 事務局は、仮に in vivo による確認試験の結果が提出されない場合には JMPR は結論を出すことができずに評価の遅れにつながると指摘し、データ提供者に対して必要に応じた in vivo 試験の実施を促した。これに対してインドから、分野が広いため標的分野の理解が重要であるとの意見が提出された。

・ 農薬並びに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に関するリスクに基づく決定木アプローチ

JMPR 事務局は、健康に基づく指標値 (HBGVs) の設定や MRLs の勧告が適当でない物質への助言を求められることが度々あり、JECFA においては汚染物質に関するこれらの状況に対するアプローチを開発していることを説明した。動物用医薬品評価のための決定木の開発について長年議論され

てきており、動物用医薬品の評価のためのリスクに基づく決定木の更なる開発が求められている。JMPR においてもこの決定木について議論され、作業することへの原則的な合意が得られた。さらに、JECFA と JMPR の作業を一般化させる観点から、会議横断型の EWG を設置すべきであるとの勧告が承認された。EWG は 2024 年 2 月開催の JECFA において初会合を開き、続いて開催される 2024 年 JMPR においても議論する予定であることが説明された。

・ 不必要な in vivo 動物実験

JMPR 事務局は、既存の動物実験の結果や有効な非動物代替試験法がある場合には、不必要な動物実験を避けることが重要であると述べた。

・ オクラに対する MRL 設定

チリペッパーを対象に実施された作物残留試験のデータをオクラ(マルティニア及びローゼルを含む)に外挿するための科学的根拠が得られないために、オクラを対象とした MRL 設定がされない状況が生じていた。これに対してオクラを重要農産品とするアフリカ諸国を中心とする国から MRL 設定が強く要望されていた。これまでも長期にわたる議論が行われてきたが、その議論において提案された「オクラを代表作物としてサブグループ 12 オクラを設定すべき」とするオプションの選択を JMPR が結論としたことが報告された。このオプションは、オクラを対象とした作物残留試験データが得られない限りオクラを対象とした MRL 設定がされないことを意味する。

この JMPR の結論に対してウガンダ、ケニア、タイ、インド、ベニン、及びセネガルが、現在の食品分類を維持してチリペッパーの作物残留試験データの外挿を認めるべきと主張した。しかし、JMPR 事務局は、科学的根拠が得られない以上、食品分類として区別すること適当であり、追加のデータが得られた時点で、チリペッパーの作物残留試験データの外挿を見直すべきであるとの意見を述べた。しかし、オクラを主要作物とする国々はこの提案に納得せず、著しく貿易が阻害され非関税障壁となるおそれがあるといった内容の反論を繰り返した。最終的には、それらの国々の意見に押し切られるように、CCPR がリスク管理機関の判断として、現時点ではオクラを含むサブグループ 12 B の分類や代表作物を変更しないまま、当該サブグループに適用される CXL をオクラに適用することで合意した。また隣接する圃場においてチリペッパーとオクラの作物残留試験を同条件で実施し、CXL 外挿の蓋然性を判断するためのデータを各国から収集して再検討することが決定された。

・ 水稻栽培の後作物における農薬残留物について

JMPR 事務局は、現在の FAO マニュアル (Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed) では、水稻栽培後における後作物に関する情報が求められていないが、慣行農業やその他の国際的なガイドライン(例えば OECD TG 504)を

考慮して、当該マニュアルを見直すことを明らかにした。この見直しにより、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。わが国においても、後作物に含まれる農薬残留物の規制について検討すべき時機にあるものと考ええる。

C.D.-2-4 議題 6 農薬を対象とする MRLs 原案並びに MRLs 案

CCPR 第 54 回会合においては、39 種類の農薬の MRL 原案(予備採択前の案; Step 4 での議論)、及び MRL 案(予備採択後の案; Step 7 での議論)が検討された。また、17 種類の農薬については、既存の Codex MRLs (CXLs)の廃止について第 46 回 CAC に諮ることに合意が得られた。

個別の MRL 原案並びに MRL 案の議論に先立ち、EU は会合ごとに MRL 設定に対する自らの立場を明らかにし、CCPR において行われる MRL 案もしくは原案に対する議論の進展への留保(reservation) *条件を説明する。CCPR 第 54 回会合においても、EU は以下のとおり説明した。

EU MRLs と CXLs の一致に関する現在の EU の方針(policy)は以下の通り。

- ・ EU において MRL 設定された品目であること。
- ・ CXL に比べ現在の EU MRL が低い値であること。

EU が CXLs 設定の議論に留保を示す可能性のある条件は以下の通り。

- EU レベルでの毒性データが利用可能でない、あるいは利用可能であっても評価がされていないこと。
- 提案された CXLs が EU の消費者にとって安全でないこと。
- CXLs の導出に関して、FAO マニュアルあるいはその他の合意された要求事項に沿って要求されるデータが十分でないこと。
- 同様に、根拠となるデータや外挿のような分野に関して、CXLs が EU にとって受け入れることができるものではないこと。
- 地球規模の環境課題(花粉媒介者の減少や生物蓄積される難分解性物質や環境における毒性のある物質の蓄積)

本研究の昨年度報告書において言及したとおり、CCPR 第 53 回会合から EU は、地球規模の環境問題(environmental issue of global nature)を留保条件に追加したが、その背景にはグリーンディール政策があり、今後の CCPR における CXLs 設定にも影響を及ぼし兼ねないと考察しているところである。上記の懸念が共有されたものと想像するが、今次会合において米国は以下の発言をし Codex 事務局に見解を求めた。

米国の発言：“CCPR は消費者保護と世界貿易の促進に集中すべきであり、地球規模の環境課題は CCPR の付託事項ではないのではないか”。これに対して Codex 事務局は以下の見解を示した。

Codex 事務局の見解：“環境課題は CCPR

並びに Codex 委員会のスコープ外であり、このような疑問は、CAC や Codex 執行委員会(CCEXEC)において議論されている Codex 委員会の将来的な課題として、より幅広い枠組みにおいて取り扱われるべきである”。

地球環境への負荷軽減は持続可能性を考える上でも重要な課題である。農薬の MRLs 設定においても考慮するにせよ、何をどのように扱い、いかに考慮するかといった、考え方の基礎がまず固められることが一貫した MRL 設定を継続して行うために必要であると考え。いずれにせよ、農薬使用による環境影響の課題は、今後、議論として表面化するものと予測する。

*Codex 手続きマニュアルに収載されている“Codex 部会並びに特別政府間タスクフォースの会合開催に関するガイドライン(Guidelines on the conduct of meetings of codex committees and *Ad hoc* intergovernmental task forces)”に以下の記載がある。

“部会の決定に対して反対の立場であることの記録を希望する代表团並びにオブザーバー国の代表团は、決定が投票によって行われたものであるか否かによらず、部会報告書に自らの立場に関する宣言を含めるように依頼することができる。この宣言は、以下の様なフレーズを単に使用するだけであってはならない。“代表团 X は立場を留保した”。そうではなく、部会の特定の決定に対する代表団の留保の程度を明確にすべきであり、決定に対して単純に反対しているだけなのか、あるいは課題を検討するための更なる機会を望んでいるのかを明確に宣言しなければならない。”

(Codex PM 28th Page 80 Para 34.)

今後の Codex 委員会の枠組みあるいはわが国における MRLs 設定及び関連の議論を検討する上でも有用と考えた個別の議論を以下に抽出して示すとともに、解説を試みる。

C.D.-2-4-1 オクラを対象とした CXLs について

議題 5 において CCPR は、リスク管理機関の判断として、現時点ではオクラを含むサブグループ 12 B(ペッパー類)の分類や代表作物を変更しないまま、当該サブグループに適用される CXL をオクラに適用することを決定した。この決定に基づき、採択済みの CXLs に付けられていた注釈“オクラ、マルティニア及びローゼルを除く”が除かれることとなった。ただし、オクラ等の分類と代表作物を確認するための作物残留試験データは引き続き求められており、今回のリスク管理措置としての CXLs の適用は一時的なものである。このことを明確にするために、以下の注釈が付けられることとなった“MRL provisionally applies to okra, roselle and martynia”。

また、この CCPR による判断は、リスク評価機関である JMPR による科学的な評価結果を結果的に無視することになる。そのことについて JMPR の FAO 事務局は“JMPR 事務局は、CCPR がリスク管理機関としてこの決定を行うことを承知するが、オクラに関する注釈を除くことは JMPR による科学的な決定に反しており、科学に基づく規格策定機関である CAC の評価に悪い影響を与えかねない前例を作ることになる”と厳しく批判している。さらに CCPR は、

今回の決定の正当性を評価するための CCPR 第 55 回会合(2024 年)へのデータ提出へのコミットメントを繰り返した。

世界規模の貿易という観点から見ると、オクラは主要な作物ではない。そのため、経済性を考慮する農薬製造事業者等が自ら作物残留試験を実施することを期待するのは難しい。作物残留試験が行われず、必要なデータが不足すれば MRL は設定されない。逆に言えば、必要なデータを得ることができればオクラを対象とする MRL 設定が可能となり、現在の問題は起こらない。しかし、オクラを主要農産品とし MRL 設定を望む国にはアフリカ等の発展途上国が多く含まれており、それらの国々にはデータを取得するだけの能力がない。定期的再評価時にデータスポンサーが現れない問題との類似点もあり、解決策は明らかであるが解決可能かは不透明である。

わが国にもオクラを対象とした MRL が多数設定されている。それらの中にはポジティブリスト制度導入時(2006 年)に設定された MRL も含まれており、今後の見直しにおいては CCPR における議論と同様に、MRL の導出に必要なデータが得られていることが合わせて確認されることになる。

C.D.-2-4-2 Chlormequat (015)

クロルメコートは、成長抑制作用を有する植物生長調製剤でありジベレリンの整合性を阻害する。JMPR においては 1970 年に最初の評価が行われている。

今次会合で MRL 設定が議論された食品のうち、小麦や肉等について critical GAP (cGAP)や MRL の明確化が必要であるとし

て EU が留保の意向を示した。これに対して、JMPR 事務局は、質問の回答に当たる詳細が 2022 年 JMPR にて報告されていることなどを説明した。議論の結果、CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての MRLs 原案を step 5/8 として、該当する CXLs の削除とともに総会の最終採択に諮ることで合意した。

C.D.-2-4-3 Diazinon(022)

ダイアジノン是有機リン系の殺虫剤であり、アセチルコリンエステラーゼの活性阻害を作用機序とする。わが国における初回登録は 1960 年であり、剤型は多様であり、古くから広く使用されている農薬の 1 つであるといえる。JMPR においては 1967 年に最初の評価が行われている。

今次会合において、JMPR 事務局により、代謝物のデータが欠けているために JMPR は残留物の定義を決めることができなかったことが報告された。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての CXLs の削除、並びにダイアジノンの Codex 農薬リストからの削除を決めた。

各国による使用はその国の判断によるが、今回の決定によりダイアジノンは、国際的には使用できなくなる。わが国においては、多くの作物がダイアジノンの適用対象となっており、多数の食品に MRL が設定されている。

国際的には有機リン系といった古い農薬の使用は中止あるいは禁止される方向にある。今回の JMPR の勧告は、毒性に関する評価結果ではなく、代謝物の情報がなく残

留物が定義できないことに基づいている。詳細については評価書を解析する必要があるが、分解・代謝物の同定やキャラクターゼーションへの要求は高まっており、それを満たすデータが農薬事業者等のデータスポンサーから提出されなかったものと推測される。残留物の定義がなければリスク評価を行うことができない。その結果として、JMPR は全ての CXLs の削除を勧告したのであろう。

今回の JMPR の勧告は、今後のわが国におけるリスク評価においても十分考慮されるべきであると考ええる。なお、今回の CCPR の決定に従い、自国に設定していた MRLs を削除する国が現れる可能性は高い。そのため、その結果として生じる輸出入国間での規制内容の違いを事前に把握し、係争等の原因とならないようにするための注意も必要になるものと考ええる。

C.D.-2-4-4 Dimethoate(027)/Omethoate(055)

ジメトエート是有機リン系殺虫剤であり、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が作用機序である。わが国における初回登録は 1961 年である。オメトエートもまた有機リン系の殺虫剤であり、ジメトエートの代謝物でもある。JMPR においては 1967 年にジメトエートの最初の評価が行われている。

EFSA が実施した評価により健康危害への懸念が特定されたことを理由に EU は、多くの食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。CCPR もまた、JMPR が実施した評価によ

りオレンジ(サブグループ)を対象に提案される MRLs に関連して急性参照用量(ARfD)を超過することによる健康危害への懸念が示されていることを説明した。JMPR 事務局からは、柑橘類(きんかんを除く)並びに乾燥シトラスパルプを対象とする MRLs は、オレンジ(サブグループ)の外挿に基づくことから、これらの MRLs による健康危害も懸念されることが説明された。

議論の結果、CCPR は、以下に合意した。

- ・柑橘類(きんかんを除く)を対象とする CXL の削除、乾燥シトラスパルプを対象とする MRL 原案の取り下げ、JMPR による追加検討を待つために、オレンジ並びに乾燥オレンジパルプを対象とする MRLs 原案を step 4 に維持すること。
- ・その他の MRLs 原案については、既存の CXLs の削除とともに step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ること。
- ・オメトエートはジメトエートの投与により生じるため、上記のジメトエートに関する結論はオメトエートにも適用すること。
- ・定期的再評価においてデータが追加提出されなかったことから、スパイス類等複数の食品を対象とする CXLs を削除するとともに、それら食品を対象に設定されていたジメトエートの MRLs 案を取り下げること。

C.D.-2-4-5 Methidathion (051)

メチダチオンは有機リン系殺虫剤であり、アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が作用機序である。わが国における初回登録は 1967 年である。JMPR においては 1972

年に最初の評価が行われている。

JMPR 事務局から、定期的再評価のために提出されたデータが不十分であったために残留物を定義することができなかったことが説明され、CCPR は 2022 年 JMPR の勧告に従い全ての既存の CXL の削除に合意した。

C.D.-2-4-6 Quintozone (064)

キントゼン(ペンタクロロニトロベンゼン)は殺菌剤であり、わが国においては 1956 年に初回登録され、2000 年に登録失効している。JMPR においては 1969 年に最初の評価が行われている。

JMPR 事務局は、キントゼンの評価結果について以下の通り説明した。

- ・植物性食品を対象とした食事性リスク評価のための残留物の定義について結論を得ることができなかったこと。また、動物性食品を対象とした残留物の定義については、規制用並びに食事性リスク評価用の両方について結論を得ることができなかったこと。
- ・いくつかの代謝物へのばく露量が、遺伝毒性化合物を対象とする毒性学的懸念の閾値(TTC)アプローチにおける値(0.0025 µg/kg bw/day)を超過する可能性があること。

これに対してデータスポンサーが追加の毒性学的データの提出が可能であると申し出たため、CCPR は 4-year rule に従い CXLs を維持し、新たなデータの JMPR による評価の完了を待つことに合意した。

C.D.-2-4-7 Chlorothalonil (081)

クロロタロニルはクロロニトリル類の殺菌剤であり、わが国における初回登録は1965年である。JMPRにおいては1974年に最初の評価が行われている。

2019年に英国から提出されたコンサーンフォームに応じて行われた JMPR の検討の結果として、クロロタロニルの使用に由来する代謝物 R613636 へのばく露量に、安全上の懸念が予期されないことが JMPR 事務局から説明された。

また、加工試験に関連してばく露量が過小推定される可能性があること、動物性食品の加工試験データがないこと、代謝物 R613636、R182281(SDS-3701)、R417888 の潜在的な遺伝毒性について結論づけられていないことへの EU の懸念が共有された。これらの EU の懸念に対し、JMPR における評価は標準的な TTC アプローチを用いて実施されており、その結論はヒトの健康保護の目的に対して適切に保守的であることが JMPR 事務局から説明された。

C.D.-2-4-8 Dithiocarbamate(105)/Mancozeb (050)

マンコゼブはエチレンビスジチオカーバメート系の殺菌剤である。マンコゼブはジネブ、ジラム、チラム、ニッケルビス(ジチオカーバメート)、フェルバム、プロピネブ、ポリカーバメート、マンネブ、メチラムとともにジチオカーバメート系農薬に分類され、わが国の MRL は、全化合物について二硫化炭素に換算した量として設定されている。JMPR においては1967年に最初の評価

が行われている。

EU は EFSA において評価中であることを理由に複数の食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。

JMPR 事務局は玄米から精米への加工係数を決定することができなかったが、精米における残留物濃度はより低くなるため、これら2つの食品に設定された MRLs が適切であること、及び残留物の定義が確認されたことを説明した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第46回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-9 Methalaxyl(138)

メタラキシルはアラニン基とメタキシレン基を有する殺菌剤であり、わが国における初回登録は1984年である。JMPR においては1982年に最初の評価が行われている。

CCPR は、パイナップル並びに乾燥した朝鮮人参(red ginseng を含む)に対して提案された MRLs 原案を step 5/8 で第46回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。また、加工係数を確立することができなかったために抽出物に対する MRL は提案されないことが JMPR 事務局から説明された。

C.D.-2-4-10 Terbufos (167)

テルブホスは有機リン系殺虫剤である。わが国においてもポジティブリスト制度導入時に多数の食品を対象に MRLs が設定されている。JMPR においては1989年に最初

の評価が行われている。

CCPR 第 53 回会合において提起され、EU によって追加提出された毒性学的評価が古く、サポートする農薬事業者がいないことが取り上げられた。EU はデータ支援がされないことと潜在的な公衆衛生上の懸念を考慮すれば、全ての既存の CXLs を削除すべきと指摘した。これに対して JMPR 事務局は、テルブホスは既に定期的再評価する農薬としてのリストに掲載されており、利用可能な証拠からは、スケジュールを前倒しして ARfD や ADI を評価する必要があることを説明した。

C.D.-2-4-11 Bifenthrin (178)

ビフェントリンはピレスロイド系殺虫剤であり、昆虫における神経刺激の軸索伝達の阻害が作用機序である。わが国の初回登録は 1992 年である。JMPR においては 1992 年に最初の評価が行われている。

EU は EFSA において評価中であることを理由に複数の食品に提案された MRL 設定に留保の意向を示した。

CCPR は、以下について合意した。

- ・ JMPR による評価により短期ばく露量推定値が ARfD の値を超過することが明らかになったことから、モモ(アプリコット並びにネクタリンを含む)を対象として提案された MRLs を取り下げること。

- ・ 2022 年の JMPR の勧告に従い複数の食品に対して提案された MRLs を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ると同時に該当する既存の CXLs を削除すること。

- ・ ペPPER 類(subgroup)に付けられていた注釈(オクラ、マルティニア及びローゼル除く)を削除し、一般セクションの脚注を追加すること。

C.D.-2-4-12 Famoxadone (208)

ファモキサドンはオキサゾリジンジオン構造を有する殺菌剤であり、ミトコンドリア内の電子伝達系の阻害を作用機序とする。わが国における初回登録は 2000 年である。JMPR においては 2003 年に最初の評価が行われている。

EU は作物残留試験データが現在の GAP を代表していないことを理由として、複数の食品に提案された MRL 設定の議論を進めることを留保する意向を示すとともに、キュウリとサマースカッシュのそれぞれに独立した MRL を導出すべきであるとした。これに対して JMPR 事務局は、理由は報告書に記載されており、それぞれの農産品を対象に提出された作物残留試験のデータ数は MRLs の導出に十分であったことを説明した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ること、並びにキュウリとサマースカッシュに対する既存の CXLs を削除することに合意した。

C.D.-2-4-13 Fludioxonil (211)

フルジオキシニルは、フェニルピロール骨格を持つ非浸透移行性殺菌剤である。わが国における初回登録は 1996 年である。

JMPR においては 2004 年に最初の評価が行われている。

EU は EFSA において再評価中であることを理由として、複数の食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。さらに EU は、種実類を対象とする MRLs の導出に関して意見を述べたが、JMPR 事務局はアーモンドのデータに顕著な発見があったために、より適切なデータを使用して MRLs が導出されたことを説明した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ること、並びに該当する食品に対する既存の CXLs を削除することに合意した。

C.D.-2-4-14 Indoxacarb (216)

インドキサカルブは、オキサジアジン骨格を有する殺虫剤であり、昆虫の神経系を麻痺させることを作用機序とする。わが国における初回登録は 2010 年である。JMPR においては 2005 年に最初の評価が行われている。

EU は、EU の消費者にとって急性ばく露への懸念があること、並びに代謝物やその分解物の毒性と遺伝毒性に関する不確かさを理由として、複数の食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。また、現在の毒性学上の参照値が 2005 年以来評価されていないこと、並びに代謝物のデータが不十分であることが健康上の懸念につながりかねないことを理由に、インドキサカルブの定期的再

評価の優先順位を上げることを提案した。JMPR 事務局は EU の懸念を理解した上で、問題となる代謝残留物は LOQ 以上の濃度で検出されそうにもなく、よって健康危害への懸念も生じる可能性がないと述べた。EU がコンサーンフォームに示した証拠に従い、JMPR がインドキサカルブの定期的再評価の優先度を上げることはなかった。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ること、並びに該当する食品及びトウモロコシのフォダーに対する既存の CXLs を削除することに合意した。

C.D.-2-4-15 Difenoconazole (224)

ジフェノコナゾールは、トリアゾール系の浸透性殺菌剤であり、糸状菌の細胞膜におけるエルゴステロール合成阻害を作用機序とする。JMPR においては 2007 年に最初の評価が行われている。

中国から提出された意見に従い、pencil yam 並びに pencil yam, dried がそれぞれ pseudoginsegn (VR 2952) 並びに pseudoginseng, dried (DV 2952) に修正された。EU は EFSA において再評価中であることを理由として、複数の食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。また EU は、トリアゾール派生代謝物 (triazole derivatives metabolites; TDMs) を対象とした評価方法が実施可能になったこと、リスク評価のための残留物の定義並びに毒性学上の参照値が見直され

たことについて言及した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ること、及び該当する既存の CXLs を削除することに合意した。

C.D.-2-4-16 Azoxystrobin (229)

アゾキシストロビンは、メトキシアクリレート骨格を有する殺菌剤で、わが国における初回登録は 1998 年である。JMPR においては 2008 年に最初の評価が行われている。

タイは、マンゴーを対象とした MRL はポストハーベストとしての使用によるものかを問い、JMPR 事務局は、MRL の導出に使用されたデータがスプレー散布、ポストハーベストのディップ処理、並びにポストハーベストのスプレー処理に基づくものであったことを明らかにした。そのため、食品安全を確実なものとするためにポストハーベスト処理の影響は考慮されているとする一方で、MRL は作物栽培のための農場での使用もしくはポストハーベスト使用のいずれかに適用されるとした。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ること、及び該当する既存の CXLs を削除することに合意した。

C.D.-2-4-17 Chlorantraniliprole (230)

クロラントラニリプロールはアントラニル・ジアミド骨格を有する殺虫剤である。JMPR においては 2008 年に最初の評価が行

われている。

CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、アボガド、茶(緑茶、紅茶)、全ての食品に提案された MRLs 案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮することに合意した。

C.D.-2-4-18 Mandipropamid (231)

マンジプロパミドはマンデルアミド系の殺菌剤である。被嚢孢子または孢子嚢からの発芽管伸長阻害を作用機序とする。JMPR においては 2008 年に最初の評価が行われている。

EU は、EFSA において評価中であること、及び作物残留試験データの外挿が、Codex 委員会による外挿のガイドラインに合致していないことを理由として、複数の食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。これに対し JMPR 事務局は、作物残留試験の外挿については過去に認められており、2018 年 JMPR の報告書に述べられていることを指摘した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ること、及び該当する既存の CXLs を削除することに合意した。また、オクラに付けられていた注釈(オクラ、マルティニア及びローゼル除く)を削除し、一般セクションの脚注を追加することにも合意した。

C.D.-2-4-19 Acetamiprid (246)

アセタミプリドはネオニコチノイド系殺虫剤であり、ニコチン性アセチルコリン受

容体に結合することによる神経の興奮とシナプス伝達遮断を作用機序とする。わが国における初回登録は 1995 年である。JMPR においては 2011 年に最初の評価が行われている。

カルダモン(HS 0775 Cardamom, pods and seeds)の食品分類が誤って判断されたために結果として誤った CXLs が設定されていることがインドにより指摘され、正しい分類(the spicers, fruit, or berry subgroup)を対象とする正しい CXLs を設定すべきとの意見が提出された。CCPR はカルダモンを対象に 0.1 mg/kg の MRL を設定することを、step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-20 Emamectin benzoate (247)

エマメクチン安息香酸塩は 16 員環マクロサイクリックラクトン系の殺虫剤であり、抑制性神経伝達物質受容体に作用し、神経興奮の抑制を作用機序とする。わが国における初回登録は 1997 年である。JMPR においては 2011 年に最初の評価が行われている。

EU は、個々のアブラナ科野菜に対して異なる cGAP が設定されていること、並びに乳を対象とする MRLs が高すぎるとの理由から、アブラナ科の花蕾野菜(サブグループ)と乳に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。JMPR 事務局はアブラナ科花蕾類(サブグループ)への MRLs は類似の残留データに基づき設定されており、乳を対象とする MRLs は最高

の残留物濃度(highest residue)に基づいていることを説明した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を、該当する既存の CXLs の削除とともに、step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-21 Flutriafol (248)

フルトリアホールはトリアゾール系殺菌剤であり、エルゴステロール生合成阻害を作用機序とする。JMPR においては 2011 年に最初の評価が行われている。

EU は現在は支持されない GAP に基づいていることを理由として、コメに提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。CCPR は、全てのコメを対象とした MRL 原案を step 4 に維持し、JMPR による追加データの評価を待つこと、その他の MRLs(コメ以外の食品) 原案を、該当する既存の CXLs の削除とともに、step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-22 Sulfoxaflor (252)

スルホキサフロルはスルホキシミン系殺虫剤であり、ニコチン性アセチルコリン受容体の阻害を作用機序とする。JMPR においては 2011 年に最初の評価が行われている。

EU は、EFSA において評価中であることを理由に、いくつかの食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧

告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-23 Benzovindiflupyr (261)

ベンゾベンジフルピルはピラゾロールカルボキサミド系殺菌剤であり、コハク酸脱水素酵素の阻害を作用機序とする。JMPR においては 2014 年に最初の評価が行われている。

CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、全ての食品に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-24 Flupyradifurone (285)

フルピラジフロンはブテノライド骨格を有する殺虫剤であり、ニコチン性アセチルコリン受容体の阻害を作用機序とする。JMPR においては 2015 年に最初の評価が行われている。

CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、パイナップル、ごま、ヒマワリの種(サブグループ)に提案された MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-25 Quinclorac (287)

キンクロラックは、キノリンカルボン酸型の除草剤であり、細胞壁の生合成阻害を作用機序とする。JMPR においては 1969 年に最初の評価が行われている。

EU は、残留物の定義に代謝物であるキン

クロラックメチルが含まれておらず、JMPR のレポートからはキンクロラックメチルエステルが認可された有効成分であるか否かが結論することができなかったことを理由に、クランベリー並びにナタネを対象とする MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。データスポンサーの CLI からは剤型情報が既に提出済みであることが説明された。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、クランベリーとナタネに提案された MRLs 原案を、該当する CXLs の削除にあわせ、step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-26 Spiromesifen (294)

スピロメシフェンは環状ケトエノール系の殺虫剤であり、アセチル CoA カルボキシラーゼ阻害を作用機序とする。わが国における初回登録は 2007 年である。JMPR においては 2016 年に最初の評価が行われている。

JMPR 事務局より、シトラスパルプドライ並びにダイズ油の MRL が意図せずデータベースから削除されてしまっているため復旧すべきであること、並びになすを step 3 の対象食品として列記すべきであることが説明された。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、提案された全ての食品の MRLs 原案を、該当する CXLs の削除にあわせ、step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-27 Fenazaquin (297)

フェナザキンはキナゾリン系殺虫剤・殺ダニ剤であり、ミトコンドリア呼吸鎖電子伝達系複合体 I の阻害を作用機序とする。JMPR においては 2017 年に最初の評価が行われている。

EU は、EFSA において評価中であること、残留物の定義が多様であること、モモに関しては急性リスクが疑われること理由に、多くの食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、提案された全ての食品の MRLs 原案を、該当する CXLs の削除にあわせ、step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-28 Afidopyropen (312)

アフィドピロペンとはピロペン系の殺虫剤であり、弦音器官の一過性受容体電位バニロイドチャネルの開閉攪乱を作用機序とする。JMPR においては 2019 年に最初の評価が行われている。

EU は、EFSA において評価中であること、残留物の定義が多様であること、「モモ」に関しては急性リスクが疑われること理由に、多くの食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。また EU は親化合物が動物由来食品のためのマーカ物質として妥当でない可能性を指摘し、使用した食品記述の明確化を求めた。さらに EU は、OECD MRL カリキュレーターを使用した場合ソルガムといちごについてより低値の MRLs が導出され、この計算値と JMPR の勧告値との差が無視できる

ほど小さいとして合意することはできないとした。これに対して JMPR は、登録見直しプログラムの間に残留物の定義が再検討されたこと、並びにソルガムといちごに対する勧告値は、潜在的な最悪の場合をカバーするために OECD MRL カリキュレーターの結果と専門家の判断に基づいていることを説明した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、提案された全ての食品の MRLs 原案を、該当する CXLs の削除にあわせ、step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-29 Pyridate (315)

ピリデートはフェニルピリダジン系の除草剤であり、光合成(光化学系 II)の阻害を作用機序とする。JMPR においては 2020 年に最初の評価が行われている。

植物性並びに動物性食品を対象とする食事性リスク評価を目的とした残留物の定義を確立することができなかったため、1 つの MRLs も導出できなかったことが報告された。JMPR 事務局により、より質の高いデータ提供がデータスポンサーに呼びかけられた。

C.D.-2-4-30 Triflumuron (317)

トリフルムロンはベンゾイル尿素系の殺虫剤である。キチン生合成阻害を作用機序とする。JMPR においては 2019 年に最初の評価が行われている。

EU はダイズ(乾燥)の MRL を計算する際に使用された変換係数に関する追加情報を

要求した。これに対し JMPR 事務局は、情報が報告書に含まれていることを説明した。また EU は、2022 年の JMPR により評価されたトリフルムロン代謝物に関する新たな毒性学情報を示した付録を JMPR モノグラフに添付することを要求し、これに対して JMPR 事務局は、2024 年 JMPR により提案が検討されるだろうと回答した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、提案された全ての食品の MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-31 Mefentrifluconazole (320)

メフェントリフルコナゾールは、トリアゾール系の殺菌剤であり、エルゴステロールの生合成阻害を作用機序とする。JMPR においては 2021 年に毒性について、2022 年に残留について最初の評価が行われている。

EU は以下の理由とともに多数の食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。

- ・ヨーロッパの消費者による洋なしの消費に関連する急性ばく露への懸念を理由として仁果類(グループ)を対象とした MRL 設定について。
- ・他の種実類と比較した場合、ピスタチオの GAP が異なること並びに MRL を導出するための作物残留試験の数が不十分であることを理由として種実類(グループ)を対象とした MRL 設定について。

これらの EU の意見に対して JMPR 事務局は、GAP の違いは残留物濃度の顕著な違いにはつながらず、種実類(グループ)を対

象とする MRLs の導出にピスタチオとその他種実類のデータを合わせて使用したことは適切であると説明した。

- ・適用可能な分析法がないことを理由としてサトウキビを対象とした MRL 設定について。

この EU の意見に対して JMPR 事務局は、植物性食品を対象とした分析法がサトウキビにも適用可能であることを説明した。

- ・EU と JMPR との間で残留物の定義が比較可能であるとは言えないことを理由として動物性食品を対象とした MRL 設定について。

さらに EU は、短期ばく露量が ARfD を超過することを理由に、leafy greens(サブグループ)、アブラナ科の葉菜(サブグループ)を対象とした MRLs の設定に反対した。また、米国は、その他の leafy greens に比べてヘッドレタスの残留物濃度が大幅に低いいため、leafy greens(subgroup)とは分けてヘッドレタスの評価を行うことをコンサーンフォームを提出して要求した。米国が提出したコンサーンフォームについては 2023 年 JMPR にてレビューされることになった。

議論の結果、CCPR は以下について合意した。

- ・leafy greens(subgroup)を対象とする MRLs 原案を step 4 に留め、2023 年 JMPR の評価を待つこと。
- ・アブラナ科葉菜類(subgroup)を対象に提案された MRLs 原案を取り下げること。
- ・その他の MRL 原案については 2022 年 JMPR の勧告に従い step 5/8 で第 46 回 CAC

の最終採択に諮ること。

- ・ペッパー類(subgroup)につけられていた注釈(オクラ、マルティニア及びローゼル除く)を削除し、一般セクションの脚注を追加すること。

C.D.-2-4-32 Tetraniliprole (324)

テトラニプロールはジアミド系の殺虫剤であり、カルシウムイオンの放出による異常な筋収縮を通じた行動阻害を作用機序とする。JMPR においては 2021 年に毒性について、2022 年に残留について最初の評価が行われている。

EU は EFSA において評価中であることを理由に、提案された全ての食品を対象とする MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。EU はその他にも、動物性食品を対象とする規制のための残留物の定義が不完全であることや、種実類(group)にはより低値(0.02 mg/kg)の MRL が OECD MRL カリキュレーターにより導出されること、マンダリン(マンダリン様複合品種を含む)(subgroup)を対象とする MRLs を導出するためには作物残留試験の数が不十分であることを指摘した。これらの EU の指摘や意見に対して JMPR 事務局は以下の通り回答した。

- ・種実類を対象とした MRLs は、潜在的な最悪の場合をカバーするために OECD カリキュレーターと専門家の判断に基づき勧告されていること。
- ・その他の代謝物については確かな分析用の標準物質が存在しないことから、動物性食品を対象とした残留物の定義には親化合物

だけが含まれていること。

- ・マンダリン(マンダリン様複合品種を含む)を対象とする MRL 案への EU の意見を踏まえ、JMPR の次回会合において再評価すること。

- ・トマトペーストを対象とした MRL は、ウリ科を除く果菜類について提出されたデータから外挿されたこと。

議論の結果、CCPR は以下について合意した。

- ・マンダリン(マンダリン様複合品種を含む)(subgroup)を対象に提案された MRL 原案については step 4 に留め 2023 JMPR による評価結果を待つ一方で、2022 年 JMPR の勧告に従い、提案された全ての食品の MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ること。

- ・ペッパー類(subgroup)につけられていた注釈(オクラ、マルティニア及びローゼル除く)を削除し、一般セクションの脚注を追加すること。

C.D.-2-4-33 Benzpyrimoxan (325)

ベンズピリモキサンは、水稻ウンカ類・ツマグロヨコバイ幼虫に有効な殺虫剤である。JMPR においては 2022 年に最初の評価が行われている。

2022 年 JMPR の勧告に従い ADI として 0-0.1 mg/kg bw が設定された。しかし、水稻を対象に使用する上での全般的事項(後作物残留など)を理由に、一切の MRL は導出されなかった。

C.D.-2-4-34 Broflanilide (326)

ブロフラニリドは、ブロフラニリド骨格を有する殺虫剤であり、塩化物イオンの神経細胞への伝達阻害を作用機序とする。JMPR においては 2022 年に最初の評価が行われている。

EU は EU レベルでの毒性学的データの欠如を理由に、多くの食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、提案された全ての食品の MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-35 Fluazaindolizine (327)

フルアザインドリジンはスルホンアミド殺線虫剤である。JMPR においては 2022 年に最初の評価が行われている。

EU は EU レベルでの毒性学的データの欠如を理由に多くの食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。EU はさらに、メロン、カボチャ、冬カボチャ(subgroup)について、OECD MRL カリキュレーターがより低値の MRL を導出することについて、また、後作物並びに加工食品を対象とした MRLs の導出に使用されたアプローチについて説明を求めた。これに対して JMPR 事務局は、2022 年の JMPR 報告書に後作物に関する追加情報が含まれていること、また、メロン、カボチャ、冬カボチャ(group)を対象とした MRLs は、OECD MRL カリキュレーター並びに最も高い個々の値に基づき導出されたこと

を説明した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、提案された全ての食品の MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-36 Fluindapyr (328)

フルインダピルはピラゾールカルボキサミド系の抗菌剤及び殺線虫剤である。JMPR においては 2022 年に最初の評価が行われている。

EU は EU レベルでの毒性学的データの欠如を並びに EFSA において評価中であることを理由に、多くの食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。EU はさらに、飼料作物を対象とした MRL は提案されているが、適切な分析法がないために動物性食品を対象とした MRLs は提案されていないことを指摘した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に従い、提案された全ての食品の MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-37 Inpyrfluxam (329)

インピルフルキサムは、コハク酸脱水素酵素阻害剤に属する殺菌剤であり、コハク酸脱水素酵素(複合体 II)からの電子伝達阻害を作用機序とする。JMPR においては 2022 年に最初の評価が行われている。

EU は EU レベルでの毒性学的データの欠如を理由に多くの食品に提案された MRL 設定の議論を進めることに留保の意向を示した。CCPR は、2022 年 JMPR の勧告に

従い、提案された全ての食品の MRLs 原案を step 5/8 で第 46 回 CAC の最終採択に諮ることに合意した。

C.D.-2-4-38 Isoflucypram (330)

イソフルシプラムは、N-シクロプロピル-N-ベンジルピラゾールカルボキサミド類のコハク酸脱水素酵素阻害作用を持つ殺菌剤である。JMPR においては 2022 年に最初の評価が行われている。

JMPR 事務局により、ARfD の設定は不要であり ADI は 0-0.06 mg/kg bw に設定されたこと、及び動物性並びに植物性食品を対象とした食事性リスク評価のための残留物の定義を決定することができなかったために MRLs が勧告されなかったことが報告された。データスポンサーによって、2023 年の JMPR による評価のために既にデータが提出済みであることが確認された。

C.D.-2-5 議題 7 食品及び飼料の Codex 分類(CXA 4-1989)の改定

農薬の MRLs は、農薬と食品あるいは飼料との組合せに対して設定される。そのため、MRLs 設定対象である食品や飼料は明確に定義されていなければならない。また最近では特に、一群の食品を対象とするグループ MRLs の設定や、それに関連した MRLs の外挿が検討されることも多い。このような検討を可能にするためにも、種といった植物学的な要素だけではなく農薬の使用方法和残留性も考慮して食品と飼料は分類されていなければならない。

上記のような食品と飼料の定義並びに分

類への必要性から、“the classification of food and feed (CXA 4-1989)”は策定された。本分類は、Codex 委員会の枠組みにおける MRLs 設定(CXLs 設定)に使用されることを前提としている。そのために、貿易されているあるいは貿易される可能性のある食品と飼料がそれらの識別を可能にする明確なコードを付して収載され、体系的に分類されている。CXA 4 は、2004 年の限定的な見直し作業を契機に、近年の国際食品貿易の状況やこれまでの MRLs 設定の経験等を反映させるために現在まで改定作業が続けられてきた。また、CXA 4 の改訂に併せて、グループを代表する品目を設定するための文書“品目群に農薬の最大残留基準値を外挿するための代表品目の選択に関する原則とガイダンス; Principles and guidance on the selection of representative commodities for the extrapolation of maximum residue limits for pesticides to commodity groups (CXG 84-2012)”の改訂作業も同時に行われてきた。さらに、検査の実施にあたり重要な MRLs 適用部位並びに分析部位は“MRL が適用されるまた分析が実施される品目の部位; Portion of commodities to which maximum residue limits apply and which is analyzed(CXG 41-1993)”に規定されているが、本ガイドラインの廃止と CXA 4 への統合についても議論されている。

以下、本改定における最後の検討対象となった動物由来一次食品(クラス B)並びに動物由来加工食品(クラス E)の収載と分類の他、議題 7 として行われた主要な議論ごとに論点をまとめる。なお、CXA 4 の改定を検討する EWG の議長国は米国が務めた。

**C.D.-2-5-1 (全種類の)動物由来一次食品目-
クラス B、及び動物由来加工食品-クラス E**

EWG 議長国の米国から、改訂後のクラス B は 6 タイプ・18 グループ・65 サブグループで構成されること、両生類・は虫類グループ並びに無脊椎動物グループが新設されること、新規品目のいくつかが該当するグループあるいはサブグループに追加されたことが説明された。また従来の分類において使用されてきた家禽類(poultry)の用語を、CXLs の適用対象をより正確に表すために鳥類(avian)の用語に改めることも説明された(CXLs の適用対象には家禽の他、狩猟等により得られる野鳥も含まれる)。

CCPR は、議場で提出された追加意見も考慮の上、CRD 04 により示された改定案に合意した。なお、クラス B について回覧された改定案においてはタイプ 8 の水生哺乳類について以下の説明がされていた。
“The muscle and other product originating from various species of marine mammals are still consumed in some areas of the world. However, by a majority of countries around the world, the hunting of sea mammals is considered controversial and a ban on commercial whaling is recognized.”。これに対してわが国は、CCPR 第 53 回会合時と同じく、CXA 4 の目的を再確認した上で CCPR の付託事項外であること理由として当該文章の削除を求め、認められた(CX/PR 23/54/6; CX/PR 23/54/6-Add.1)。

クラス E は、4 タイプ・10 グループで構成されること、その中には乾燥させた筋肉

及びその他の鳥類製品(グループ 081)や無脊椎動物由来の二次製品(グループ 083)が含まれ、多くの食品を含む 13 サブグループが追加されたことが説明された。CCPR は説明された通り、改定案に合意した。

C.D.-2-5-2 クラス B 並びにクラス E に属する異なるタイプの品目群を対象とした代表作物の例に関する表(農薬の MLRs を品目群に外挿するための代表作物選択に関する原則とガイダンスに含めるため)

クラス B の代表品目は、CXG 84 の Table 9 に示されているが、議場で提出された軽微な意見に従い修正され合意された。クラス E の代表品目は、CXG 84 の Table 10 に示されているが、CCPR はこれに修正することなく合意した。

C.D.-2-5-3 Group 006 その他の熱帯・亜熱帯果物(皮は非食用)並びに Group 023 油糧種子を対象とした MRL 適用並びに分析部位

CCPR 第 53 回会合においてエクアドルから「その他の熱帯・亜熱帯果物(皮は非食用)」に含まれる品目の分類について変更が提案されていたが、具体的な品目については言及がなかった。今次会合において当該品目がバナナであることが明らかとなり、バナナの分析部位を非食用である皮を除いた部位(可食部)とすることが提案された。分析部位は、通常取引される形態や状態を考慮して決定されるため、バナナにおける通常取引の形態が議論になった。オーストラリ

アは、バナナは皮付きで取引されることから皮のついた全体を分析部位とすべきと主張し、EU が支持した。皮付きでない形態のバナナが取引されるとの意見も提出されたが、最終的に CCPR は現在のまま皮付きのバナナを分析部位とすることで合意した。またナイジェリアから、同じくグループ 006 に分類されているマンゴーの皮が食用とされる場合があるとの意見が提出されたが、CCPR はそのような場合があることを認識しつつ、現在のままの分類を変更しなかった。

農薬等の MRLs 導出に使用される作物残留試験データは、対象品目の通常取引される形態や状態を考慮し決定した分析部位から取得される。そのような作物残留試験データに基づき設定された MRLs を指標として農薬等の適正使用を確認することが検査の一義的な目的である。そのため、検査における分析部位と作物残留試験データの取得分析部位とは一致していなければならない。仮に作物残留試験データと検査データの間で分析部位が異なった場合には、適正な農薬使用を確認することはできず、MRLs に対して農薬残留物濃度は過小にも過大にも評価されうる。

現在、わが国においても検査における分析部位の国際整合が進められているが、品目と MRLs との全ての組み合わせについて 1 度に整合させることのできない理由もここにある。しかし、今後の MRLs の定期的な見直しにあわせ、新たな作物残留試験データの提出とともに、順次、整合が進むも

のと考える。CCPR 第 54 回会合の報告書に含まれる以下の一文の通り、MRLs と分析部位には絶対に切り離すことのできない関係があることを認識する必要がある。“If the portion of the commodity to be analyzed were changed to banana pulp it would not align with the residue data that is typically produced and may have subsequently impact on existing CXLs.”

なお、グループ 023 の油糧種子及び油糧果実の分析部位の変更については、オーストラリアが提案した通り、①油糧種子については特別な規定がない限り殻付きのまま、②ピーナッツはその粒(kernels)、③トウモロコシについては殻(capsules)を除いた全体、④綿実については殻を除いたもの(undelinted)、⑤油糧果実についてはその全体を分析対象とすることが合意された(CRD 04)。

C.D.-2-5-4 食品と飼料の分類(CXA 4-1989)との比較による MRL 適用並びに分析部位に関するガイドライン(CXG 41-1993)の見直し

先述のとおり、CXA 4-1989 を農薬等の MRLs 設定のために食品と飼料を分類した唯一の参照文書とするために、CCPR は CXG 41-1993 を廃止し CXA 4-1989 に統合することに合意した。以上をもって、CXA 4-1989 の改訂作業は全て完了した。

C.D.-2-5-5 CXA 4-1989 に関連する議論(絶滅危惧種の扱いに関する EU の主張)

動物由来の一次食品目が分類されるクラ

ス B に属し、わが国の提案により削除された水生哺乳類の扱いに関する記述にも関係するが、絶滅危惧種の保護を理由として、EU が CXA 4-1989 の前文の修正を提案した。当初 EU は、クラス B にワシントン条約 (Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora: CITES 条約) の Annex I に含まれる絶滅危惧種が含まれることを指摘し、該当する動物並びに動物由来加工食品(クラス E に該当)の削除を求めたが、受け入れられなかった。その代案として、CXA 4 の前文を修正することが提案され、最終的に以下の一文が示された。しかし、この前文の修正提案に対しても、わが国を含む多数の国から異なる意見が提出され、賛成は得られなかった。“The Classification is not meant to contradict international agreements in other areas; the presence of species internationally recognized as endangered in the Classification is not to be considered as an attempt to facilitate trade of commodities from such species.”

今次会合で議論された絶滅危惧種保護の観点や、CCPR 第 53 回会合から MRLs の議論を進めることの留保理由の 1 つに加えられるようになった環境影響の観点など、EU は本来の Codex の枠組みにおける農薬残留物の規制とは異なる観点から提案を続けており、新たな国際的な議論の流れにつながる可能性も考えられるため、今後も動向に注意が必要である。

C.D.-2-5-6 CXA 4-1989 に関連する議論(サ

ブグループ 12C なす類の代表作物の修正)

CCPR は、チリペッパーやスイートペッパーを対象に設定された MRL が JMPR によりなす類に外挿されたことを反映させるために、サブグループ 12C(CXG 84 Table 2. Examples of selection of representative commodities type 02-Vegetable commodity groups)の代表作物の修正について検討した。JMPR によるなす類への外挿は、今次会合で議論されたマンジプロパミド(231)についても行われており、EU が提示した疑問への JMPR 事務局からの回答として以下の記述がある。“The JMPR Secretariat recalled that it had previously proposed to allow extrapolation from residue trials in peppers to eggplants (subgroup), and that a rationale for this extrapolation was provided in the report of the 2018 JMPR Meeting.”。

Table 2 の修正に当たり、MRLs をなす類にも適用可能とするために、トマトとペッパー類を対象とする CXLs に関する過去の CCPR による決定を解析することが提案されたが、CCPR は修正に合意した。また、Global Pulse Confederation (GPC)がトマトとペッパー両方に MRLs を設定するための過去の CCPR による決定を解析するための討議文書を作成し、なす類を対象とした対応する MRLs の設定を検討するために CCPR 第 55 回会合に提出することとなった。なお、サブグループ 12 C なす類の代表作物の例は、“One cultivar of large variety eggplant and/or tomato and one cultivar of small variety eggplant and/or tomato”とされている。

C.D.-2-6 議題 8 CCPR と CCRVDF の間の作業の調整：農薬と動物用医薬品の両方として使用される化学物質に関する CCPR/CCRVDF 合同作業グループ-作業状況

2021 年に開催された CCRVDF 第 25 回会合において、動物用医薬品と農薬の両方の目的で使用される化合物(デュアルユース化合物)を対象とする調和のとれた MRL 設定に関して、CCPR と CCRVDF とが協働するためのメカニズムについて、CCEXEC に助言が求められた。2021 年に開催された CCPR 第 52 回会合においても、CCRVDF との協働を進めるべきであるとの意見が提出された。同年に開催された CCEXEC 第 81 回会合において、CCPR と CCRVDF による合同 EWG の設置が勧告され、第 44 回 CAC により米国を議長国とする合同 EWG の設置が認められた。翌 2022 年に開催された CCPR 第 53 回会合においては、設置された合同 EWG の議長国である米国から作業の進捗状況等が報告された。なお、合同 EWG が検討を行うにあたり、デュアルユース化合物を対象とする調和した MRLs 設定に関する手続き上のまた技術上の事項を扱うために、JECFA、JMPR、Codex 事務局が支援することも付託事項として決められている。

CCPR 第 53 回会合においては、CXA4 の改定に関連して、クラス B(動物由来一次食品)に含まれる可食臓器とその他の可食組織の定義の調和について CCPR と CCRVDF との協働が報告され、可食臓器については、CCRVDF が提案した定義を CCPR が受け入

れている。また、その他の可食組織(脂肪、肉、並びに筋肉)についても多くの議論がされたものの、結果として JECFA/CCRVDF によって提案された定義に合意している。この可食臓器や肉等の定義に関する協働とは別に、デュアルユース化合物の MRL 設定については合同作業グループにより検討するものとされており、その期限については、CCPR と CCRVDF とが有益だと考える限りと決められている。

現在の EWG の目的は、これまでの実施内容を振り返り、CCRVDF と CCPR がさらに協働することが可能な分野を特定し可能であれば優先度を定めることである。また、この先、両部会によるデュアルユース化合物に関する検討を促進させ、その結果として、動物由来食品におけるデュアルユース化合物について単一の MRL を設定し、MRLs の調和を図ることも目的とする。これらの EWG の目的に沿って検討された下記 5 つの勧告(CRD 08)に沿って、CCPR 第 54 回会合の議論は行われた。

勧告 1:CCPR 並びに CCRVDF は、JECFA 並びに JMPR に対して、デュアルユース化合物を対象とした単一の調和した ADI の値並びに MRLs を確立するための方法を含むリスク評価の方法論の調和に向けた作業を続けるように依頼すること。これには、JMPR/JECFA 合同 EWG の設置、並びにデュアルユース化合物の協働評価の実行性の探索が含まれる。

勧告 2:CCPR 並びに CCRVDF は JECFA 並びに JMPR に対して、両会合間のデータ共

有を可能にする方法を検討するように依頼すること。その内容には、データパッケージの提出に当たり、JECFA/JMPR がデータ共有への同意をスポンサーから得ることを含む。

勧告 3:CCPR 並びに CCRVDF は、両部会に影響する課題を特定し優先度を決めるため、課題を扱う方法を推奨するため、そして CAC に報告するために、現在の合同 EWG の支援を続けること。

勧告 4:CCPR 並びに CCRVDF は、MRL 設定がされていないあるいは 1 つだけ設定されているデュアルユース化合物のリストを作成するとともに、加盟国はリスト作成のための追加情報を提供すること。

勧告 5:CCPR 並びに CCRVDF は、動物由来の類似食品に対して異なる MRLs が設定されているデュアルユース化合物を特定し、ケースバイケースで、化合物と影響を受ける品目とを対象とした調和した単一の MRL(s)を勧告する。合同 EWG は、より高値の MRL の値を選択することを CCRVDF/CCPR に勧告するだろう。

CCPR 第 54 回会合の議論では、上記 5 つの勧告に対して概ねの支持が得られた。WHO JECFA 事務局から、JECFA では既に他の FAO/WHO 合同科学会合に対するデータ共有並びに共有されるデータの説明をデータスポンサーに求めていることが説明された。JMPR でも同様に手続きすることが勧告され CCPR は同意した。その他、勧告 5 に関連して、合同 EWG によって MRLs 設定はされないものの JECFA と JMPR がそれ

ぞれ勧告した値の中からより高値の MRLs が選択されることが米国から説明された。

CCPR は 5 つの勧告を承認し、米国を議長国、ブラジル並びにニュージーランドを共同議長国として本合同 EWG による検討を継続することに合意した。わが国においては、農薬と動物用医薬品の両方の MRLs が厚生労働省によって設定されているため、CCPR と CCRVDF との間に見られるような MRLs の値の違いは生じないものと考えられる。CCPR と CCRVDF とが共同で行う検討からは、両方の用途で使用される化合物の MRLs を設定する際に適用する一貫した考え方や方法が導かれるものと予想されることから、わが国における同種の MRLs 設定に今後役立てられるようになることも期待される。

C.D.-2-7 議題 9 定期的レビューが予定されており公衆衛生上の懸念がないが、データ提供等において製造事業者等のサポートが得られない化合物の管理

2018 年に開催された CCPR 第 50 回会合において、JMPR による評価の優先度リスト検討のための EWG(議長国：オーストラリア)において、JMPR が定期的再評価を実施する農薬の優先度リストを検討する際に複数の農薬(化合物)について、農薬製造事業者や国(データスポンサー)からのデータ支援がないことが判明し議論となった。データ支援のされない化合物を公衆衛生上の懸念がある場合とない場合とに区別した上でそれらの取扱について、オーストラリア

を議長国とする EWG で引き続き検討することになった。

2019 年に開催された CCPR 第 51 回会合において、公衆衛生上の懸念はないがデータ提供等の支援がされない化合物が議論の対象であることが明確にされた。このデータ支援されない化合物の扱いとして以下 2 つのオプションが提示されたが、オプション 2b を支持する発展途上国と、オプション 3 を支持する先進国との間で意見は一致せず結論には至らなかった。結果として、チリを議長国、オーストラリア、インド、ケニアを共同議長国とする EWG を設置し継続検討することとされた。なお、オプション 2b 並びにオプション 3 は以下のとおり。オプション 2b: 国の登録データベース (NRD) に掲載された登録がある農薬/作物を対象とした CXLs のみ維持する。

オプション 3: Codex 加盟国及びオブザーバーは、データへの要求が満たされるまでの 4 年間は、CXLs を維持することを承諾している(4-year rule)。もし、加盟国あるいはオブザーバーがデータへの要求を満たすことができないのであれば、全ての CXLs は廃止される。

2021 年に開催された CCPR 第 52 回会合においても、2 つのオプションに関する様々な意見が述べられるのみで結論には至らなかった。データ支援されない化合物には開発からの経過時間が長い古い農薬が多く、それら農薬が安価であることから発展途上国においてよく使用される。しかし農薬製造事業者等にすれば、そのような農薬

の販売は限られており、定期的再評価に求められるデータの取得に見合った経済的価値を認めにくい。また、新たなデータの取得を通じて現在の科学に基づく新たな評価がされ、農薬として使用できなくなる可能性も考えられる。より新しく最新の評価を受けた安全な農薬を使用すべきと考える先進国に対して、発展途上国は、自国で使用可能な農薬の CXLs が廃止されることによる貿易への影響を強く懸念する。しかし、定期的再評価に向けて自らがデータスポンサーとなるだけのキャパシティがないため、道理的にはオプション 3 を選択すべきと理解されている場合においても、オプション 2b を選択せざるを得ない。

CCPR 第 52 回会合までの議論では、先進国と発展途上国とのポジションの違いが明確になるのみであった。しかし、発展途上国が新たなデータスポンサーの模索を含む新たな仕組み作りの検討を始めたことにより議論の方向性が大きく変わった。2022 年に開催された CCPR 第 53 回会合においては、Codex 委員会、FAO/WHO、JMPR、各国政府等によるデータ支援の手順が提案された。しかし、提案された手順が複雑で実行可能性に疑問があることなどへの意見が提出され、CCPR は EWG を再設置し検討を継続することに合意した。2023 年に開催された CCPR 第 54 回会合では、EWG が作成した文書(CRD 05)、並びに事前会合の結論と勧告(CRD 07)に基づき議論され、以下が結論とされた。

・ CCPR 第 54 会合報告書(REP23/PR54)の

Appnedix XII “Management of unsupported compounds without public health concern scheduled for periodic review”を CCPR の内部文書として採択する。

・データ支援オプションをまとめた情報提供文書 (REP23/PR54-Appendix XIII) “Options for efficient data support that could be addressed by Codex, FAO/WHO, JMPR, Governments and industry to further assist countries in implementing the management approach on unsupported compounds without public health concern scheduled for periodic review”を Codex web ページに掲載する。

・以下を付託事項として EWG を再設置する。

(a)定期的再評価のために、公衆衛生上の懸念がないがデータ支援されない化合物の管理手順の実施。

(b)管理手順の実施において、優先度リスト下で特定されたデータ支援されない化合物の考慮。

(c)管理手順に従い、データ支援されない可能性のあるその他の化合物の同定において、優先度リスト作成の EWG と各国の農薬登録データベースの EWG の議長国それぞれとの調整。

(d)結果を CCPR 第 55 回会合において報告すること。

CCPR は、第 54 回会合の結論として、定期的再評価の対象であるが公衆衛生上の懸念がなくデータ支援のない化合物について、改めて現行のルールである 4-year rule に従うことに合意した。このことは、CCPR の内部文書として採択された

REP23/PR54-Appnedix XII の para.1 に以下の通り記述がある。“Unsupported compounds without public health concerns (PHCs) due for periodic review will be managed according to the periodic review procedures described in the Codex Procedural Manual, according to Section IV: Risk Analysis, Risk Analysis Principles Applied by the Codex Committee on Pesticide Residues, especially Chapter Risk management, Role of CCPR”, paragraphs 208–224.”

以上のように、CCPR の内部文書並びに情報提供文書としてデータ支援がされない化合物の管理案は提示された。しかし、再設置された EWG の付託事項の 1 つにも挙げられているとおり、その実践が今後の課題になる。データ支援がされない事実が関係者に共有されても、新たなデータスポンサーが現れず結果として 4-year rule の下で CXLs が廃止となるような場合に、発展途上国がどのような対応を求めるかに注意が必要かと考える。なお、4-year rule に関するより直接的な説明は以下の通りであり、本議題の対象である定期的再評価の対象となった農薬(CXLs)の他、CAC により最終採択される前の段階にある MRLs 原案や MRLs 案にも同じく適用される。

“In these cases, the four-year rule is applied when insufficient data have been submitted to set a new CXL. Members/Observers may provide a commitment to the JMPR and CCPR to provide the necessary data for evaluation within four years. The proposed MRL is

maintained for a period of no more than four years, pending the evaluation of the additional data. A second period of four years is not granted. If there is no commitment to provide additional information, or no data are supplied despite a commitment being made in relation to the four-year rule, the CCPR considers withdrawal of the draft MRL.” (Codex PM Page 132, para. 206)

C.D.-2-8 議題 12 保証期間を超えて保存されている多種農薬の認証参照物質の純度と安定性のモニタリング

CCPR 第 51 回会合において、特に発展途上国においては経済性の観点等から新たな CRM(認証標準物質)の入手が困難であることへの意見が提出され、インドを議長国とする EWG を設置し、保証期間を超えて保存された CRM の使用に関する議論が開始された。CCPR 第 52 回会合においてインドは、保証期間を超えて長期保存された CRM の純度と安定性をモニタリングするためのガイダンス文書の開発を提案した。そのようなガイダンス文書が開発されることで期限切れ CRM の有効活用が可能となり、試薬購入費用の抑制を通じた経済的効果が期待できるとも説明した。これに対しわが国は、CRM の整備は ISO/IEC 17025 の必要事項の 1 つであり試験所に求められる能力であるため CRM に関する課題は農薬残留物の分析に限られるものではなく、Codex 委員会の全体として一貫した取組が求められるものであることから、CCMAS に検討を

依頼すべきであることを提案した。

CCPR 第 53 回会合において、CRM を対象とすることへの慎重な意見が相次ぎ、議論の対象が RM に変更された(なお、積極的に発言したわが国を含む複数の国には、継続して議論に加わるよう議長からの発言があり REP22/PR53 に記録されている)。

2023 年に開催された CCPR 第 54 回会合においては、EWG の議長国を務めたインド、イラン、アルゼンチン以外にサウジアラビア、ジャマイカ、シンガポール、カタール及びチリから新規作業への支持が表明された。CCPR は、新規作業としての承認を第 46 回 CAC に求め、EWG(議長国：インド、共同議長国：アルゼンチン及びシンガポール)を再設置して次回会合に向けて検討を進めることに合意した。なお、新規作業提案は承認されている(REP23/CAC)。

RM や CRM は本質的にはその生産者により保証された期間(範囲)でしか機能しない。本議論の結果としてガイダンス文書が開発されても、試験所の品質保証システムへの必要に合わない可能性も考えられる(期限切れ RM の使用が品質保証システムからの逸脱にあたる可能性がある。ただし、有効性等を証明できれば良いとする意見もある)。文書の明確化に加え、場合によっては、「保証期間を過ぎた RM の使用を CCPR が推奨しているのではない」ことを明確に説明する必要があると考える。ガイドライン開発を進めようとする発展途上国の他に、輸出入時検査に起因する係争を回避するために試験所の品質保証に取り組んでいる先

進国の動向にも注意が必要である。なお、2024 年 2 月にウェブ掲示版(forum.codex-alimentarius.net)にガイドライン案の第 2 版が掲示され意見募集されたが、RM の純度と安定性の確認方法は、5 併行分析結果の比較を基本とする極めて単純な内容となっている。

C.D.-2-9 議題 13 CCPR と JMPR による実施手順の強化

新規登録された農薬に加えて定期的再評価の対象となる農薬があり、現在の JMPR にはより多数の農薬の評価が求められている。それに加え、例えば残留物の定義に係る OECD ガイダンス文書の見直しの議論にも現れているとおり、より詳細な評価が求められようになっている。Covid-19 パンデミック後の数年間は、予定されていた数の農薬の評価を完了することのできないバックログを抱える状況にもなった。これらのことを背景に、CCPR 第 53 回会合により米国を議長国とする EWG が設置され、回覧文書(CL 2022/75-PR)を通じて加盟国から意見を聞き、CCPR と JMPR に係る既存の手続きシステムを将来に向けてどのように改善していくかについて議論することとなった。回覧文書に応じて加盟国から提出された意見や情報は EWG の勧告とともに、CCPR 第 54 回会合の討議文書(CX/PR/54/15)にまとめられた。

討議文書には、本議論の背景として、FAO/WHO が 2002 年に実施した JMPR の作業手順に関するレビューの報告が以下の通

り紹介されており、現在の状況と変わらないと説明されている。

- ・1960 年代の JMPR モノグラフは、適切に評価された科学的なデータを要約した当時の基準に沿った極めて簡潔なものであった。これに対して現在のモノグラフは非常に詳細であり、会合によっては 1000 ページを超過する。

- ・評価のために提出される科学的なデータの量は著しく増加している。しかし、各国の規制当局レベルの状況とは対照的に JMPR は 1 年のうち 2 週間しか開催されない。

- ・作業量に比例して財源は増えておらず、評価の順番を待つ農薬のバックログ形成につながっている。

- ・現在の JMPR のシステムは、ボランティアとして仕事をする限られた数の個人の善意に依存した大変に脆いものでもある。個人専門家は、それぞれの分野において国際的に知られた人物であるにも関わらず、報酬もなく個人の時間を使ってモノグラフを作成している。

- ・WHO のコア評価グループの臨時アドバイザーと FAO パネルのメンバーは、会合に先立ち 2~4 ヶ月に相当する時間を費やしてモノグラフを作成するのが通常である。このようなやり方で準備をすることができる専門家は非常に限られている。

この 2002 年に取りまとめられた報告書はその結論として、FAO、WHO そして Codex 委員会が、JMPR の評価における将来的な変化の枠組みを提供可能な戦略的計画

を準備することについて勧告している。しかし、この勧告以後も戦略的計画は策定されておらず、また JMPR による評価への要求はさらに増える状況にある。

本議題の目的は、上記の状況を踏まえ、CCPR と JMPR の実施手順強化への必要性や構造的な変化により生じるかもしれない機会や課題について再検討することであると説明されている。また CL 2022/75-PR により、以下に示す 5 つの質問への回答や意見が求められた。

- ・ CCPR/JMPR の実施手順強化の必要について。
- ・ 強化の機会(例: 既存プロセスの改善)と主要な変更(例: ガバナンスと構造改革)。
- ・ 強化と主要な変更に関する提案の実施に伴い予測される課題。
- ・ 開催の可能性のあるステークホルダーワークショップに関する主要なトピックスとテーマに関する提案。
- ・ CCPR による議論にふさわしい CCPR/JMPR の実施手順強化に関する追加の提案並びに勧告。

これらの質問等に応じて提出された多数の意見や情報が EWG により検討された。検討の結果として EWG は、CCPR と JMPR の実施手順強化に向けて、以下の作業計画とスケジュールを提案して CCPR による検討を求めた。

第一段階(2023 年～2024 年)として;

- (i) 2023 年に開催される JMPR 会合において本文書(CX/PR23/54/15)を検討する。
- (ii) JMPR は実施手順の強化に向けて最も優

先度の高い事項を特定し、勧告並びに CCPR によるガイダンスが必要とされる特定の分野について CCPR 第 55 回会合に報告する。

第二段階(2024 年以降)として;

(iii) CCPR 第 55 回会合において JMPR からの報告を検討し、2023 年～2024 年にかけて行われる FAO と WHO、CCPR、Codex 委員会並びに JMPR 事務局によるコンサルテーションを踏まえて、CCPR と JMPR は以下に関する適切なアプローチを特定する。

- a) 実施手順の強化並びに主要な構造改革について優先度を決める。
- b) 実施手順の強化並びに主要な構造改革の両方を実施するためのロードマップを作成する。

CCPR は、JMPR への検討依頼に合意するとともに、討議文書(CX/PR23/54/15)に対する全般事項、最も優先度の高い事項、CCPR によるガイダンスが必要とされる追加の考慮に関するガイダンスの提供に合意した。さらに、米国を議長国、コスタリカ、ウガンダを共同議長国とする EWG を再設置し、継続検討することに合意した。

本議題で議論されているとおり、現在必要とされる農薬の評価の数並びに量ともに JMPR のキャパシティーを超えており、CCPR が真に必要な CXLs の設定ができていない状態なのかもしれない。しかし、より多くの科学的なデータを解析しつつより多くの農薬の評価を行うためには、専門家の育成や増員に加えて大きな構造改革とそれに伴う予算が必要になることも想像さ

れる。また一方で、JMPR はリスク評価機関としてリスク管理機関である CCPR とは機能的に独立し、また農薬等製造事業者等からも適切に距離を取って、評価の客観性や透明性を保たねばならない立場にある。わが国においても、MRLs 設定の原則において CXLs の参照がいられているところである。従って、本議題の進捗に注視し、CCPR と JMPR による実施手順の強化あるいは構造改革によって、今後の MRLs 設定がどのような影響を受けるかを正確に把握し、必要に応じて意見等を提出していくべきと考える。

C.D-3 厚生労働省職員研修に関する検討

厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全企画課 国際食品室が 2023 年 7 月から 9 月の期間に開催した 2023 年度食品安全行政の国際化研修の一環として、9 月 21 日、9 月 22 日、9 月 26 日の 3 日間にわたり、サンプリングと分析の基礎と応用をテーマとした各 2 時間の講義(計 6 時間)を実施した。本年度の研修は対面方式とウェブ方式の併用により行われ、厚生労働省食品安全部門職員に加え、検疫所、地方厚生局、農林水産省の職員が受講した。

本年度の研修では、厚生労働省による発出が予定されている業務管理要領の改訂版に加え、2023 年 11 月に開催された第 46 回 CAC により最終採択されたサンプリングの一般ガイドライン(CXG 50)の改定案をトピックスとして取り上げた。

基準値の設定等により食品を規格化し

ただけでは、消費者の健康を保護し貿易の公正性を維持することはできない。実際に流通する食品が規格に適合していることの確認が必要である。そのために検査が行われる。検査を実施する試験所には、ISO/IEC 17025 に示される必要事項の遵守が求められる。特に、輸入時検疫を含む食品の安全性の担保に係る規制に関する検査や分析は、ISO/IEC 17025 認定取得試験所により実施されることが世界標準である。例えば、欧州や米国、カナダ等の先進諸国による法令遵守のための検査(規格基準への適合判定を目的とした検査)は、ISO/IEC 17025 認定取得試験所により実施されている。わが国の検疫所もまた、ISO/IEC 17025 の認定を取得している。わが国においては、国以外に自治体並びに登録検査機関によっても検査が実施されているが、それら試験所の能力や品質保証への取り組みは、業務管理要領と呼ばれる文書を国が示し、当該文書に従うことで担保されている。研修においては、ISO/IEC 17025 の改訂に伴い、約 20 年ぶりに改訂されることになる業務管理要領について、その要点を説明した。また、検査に必須となるサンプリングの一般を規定した CXG 50 の改定の要点についても講義内容に取り入れた。

霞が関に勤務する担当者の他に、全国の検疫所や地方厚生局職員等、試験所の品質保証の監督者や、サンプリングと分析を実際に行い測定の不確かさの考慮が必要になる可能性のある担当者に向けて講義を

することができたことは有用であった。

C.D.-4 国内に向けた情報発信

C.D.-4-1 Food safety day 周知に関する取組

毎年6月7日は、国際連合により認められた「World food safety day (世界フードセーフティーデー)」である。WHO、FAO、Codex 委員会そして各国が、世界フードセーフティーデーを1つの契機として、人々に食品の安全性に関する課題に関心をもってもらえるように取組みを進めている。

2023 年も例年通り、世界フードセーフティーデーの啓発活動用リーフレット「A guide to world food safety day 2023」が FAO と WHO により共同作成された。スローガンは「Food safety is everyone's business」であり、テーマは、Codex 委員会 60 周年を迎えることを踏まえて「Food standards save lives」とされた。入手したリーフレット素材をもとに、FAO 並びに WHO 事務局、また農林水産省担当部局と協力し、本研究班として翻訳した。翻訳したリーフレット「世界フードセーフティーデー 2023 へのガイド～食品規格がいのちを救う」は、厚生労働省*、農林水産省**、FAO のサイト***に掲載されている。図1に、リーフレットの表紙を示す。

* 厚生労働省の web サイト : https://www.mhlw.go.jp/content/MHLW_HP.pdf

** 農林水産省の web サイト : <https://www.maff.go.jp/j/syouan/kijun/codex/>

***FAO の web サイト :

<https://www.fao.org/3/cc3926ja/cc3926ja.pdf>

C.D.-4-2 EHC 240 第6章の翻訳の推敲、及び “Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals ” (CXG 71-2009)の翻訳

昨年度研究の一環として、WHO/IPCS が発行する “Environmental health criteria 240(EHC 240) 第6章; 食品に含まれる化学物質を対象とした食事性暴露評価” (以下、EHC 240)を翻訳した。本年度研究においては、新たに食事記録調査の専門家によるレビューを受け、正確性と読みやすさ向上の観点から推敲を重ねた。EHC 240 翻訳推敲版を別添1に示す。また、本年度研究の一環として “Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance programme associated with the use of veterinary drugs in food producing animals; 食料生産動物における動物用医薬品使用に伴う国家規制食品安全保証プログラムのデザインと実施のガイドライン”(CXG 71-2009)を翻訳した。本ガイドラインは、基本的に、動物用医薬品残留物のモニタリングシステム及びその構築に必要なサンプリング法と分析法に焦点を当てている。また、上記を含む動物用医薬品残留物の適正管理に関わる検証プログラムの全体を捉え、品質保証への取組みについても言及している。具体的な事項も多く含まれており、わが国における動物用医薬

品残留物のモニタリングシステムの構築や変更等の検討において、また実際に検査等を実施する場合にも参考とされることが期待される。

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)

佐藤恭子, 寺見祥子, 佐々木隆宏, 櫻井光, 下山 晃, 関戸晴子, 田原正一, 原 貴彦, 伊藤拓土, 山本信次, 吉田美佳, 渡邊敬浩, 建部千絵, 久保田浩樹, 多田敦子: 食品中の亜硝酸ナトリウム分析法の妥当性確認, 食品衛生学雑誌, 64(6), 240-245, (2024)

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)

藤原綾, 渡邊敬浩, 畝山智香子: アスパルテームの疫学研究について, 食品衛生研究, 74(3), 33-41 (2024)

渡邊敬浩, 岩崎司: Codex 委員会による粉乳水分分析法の追加承認に関する議論と課題, 乳業技術, 73(2023), in press

松尾真紀子, 瀧村佳代, 渡邊敬浩; 開催報告「国際シンポジウム: コーデックス 60 周年記念イベント・国際食品安全の今後 10 年先を見据えて」, 食品衛生研究, 74(4), 15-26(2024)

2. 学会発表

渡邊敬浩, 岩崎司, 松田りえ子, 畝山智香子: 国際整合を踏まえた乳等省令分析法の見直しに向けた粉乳製品における水分分析法の構築並びに試験室間共同実験による妥当性確認, 日本食品衛生学会第 119 回学術講演会, 2023.10.12

渡邊敬浩: 食品分析における国際標準の品質保証－業務管理要領の改訂について－, 食品安全フォーラム, 2023.12.8

3. 厚生労働省の担当職員を対象とした研修会において、3 つの講義、計 6 時間を担当した。

表 1 CCMAS 第 42 回会合の仮議題(CX/MAS 23/42/1)を参照し作成

議題	内容
1	議題の採択 (Adoption of the Agenda)
2	Codex総会及び他の部会からの付託事項 (Matters Referred to the Committee by the Codex Alimentarius Commission and Other Subsidiary Bodies)
3	Codex規格に含まれるCodex分析法条項並びにサンプリングプランの承認 (Endorsement of Methods of Analysis Provisions and Sampling Plans in Codex Standards)
4	CXS 234に収載されている分析・サンプリング法の点検 (Review of methods of analysis in CXS 234)
4.1	油脂製品を対象とする分析法の作業用パッケージ (Fats and oils workable package)-Comments in reply to CL2022/60/OCS-MAS
4.2	穀類、豆類製品を対象とする分析法の作業用パッケージ (Cereals, pulses and legumes workable package)-Comments in reply to CL2023/13/OCS-MAS
4.3	加工果実及び野菜を対象とする分析法の作業用パッケージ (Processed fruits and vegetable workable package)
5	情報提供文書:測定の不確かさに関するガイドライン (Information document: Guidelines on Measurement Uncertainty)-Comments in reply to CL2023/14/OCS-MAS
6	サンプリングに関する一般ガイドライン(CXG 50-2004)の改訂 (Revision of the General Guidelines on Sampling (CXG 50-2004))-Replies to CL2023/15/OCS-MAS
7	複数のType III分析法の中からType II分析法を選択するための規準に関する討議文書 (Discussion paper on criteria to select Type II methods from multiple Type III methods)
8	分析法に関する国際機関間会合の報告 (Report of an Inter-Agency Meeting on Methods of Analysis)
9	その他の事項及び今後の作業 (Other Business and Future Work)
10	次回会合の日程及び開催地 (Data and Place of Next Session)

表 2 CCPR 第 54 回会合の議題(REP23/PR54 を参照し作成)

議題	内容
1	仮議題の採択 (Adoption of the provisional agenda)
2	報告者の選任 (Appointment of rapporteurs)
3	Codex総会及び他の部会からの付託事項 (Matters referred to CCPR by CAC and/or other subsidiary bodies)
4(a)	FAO並びにWHOからの事項 (Matters arising from FAO and WHO)
4(b)	他の国際機関からの事項 (Matters arising from other international organizations)
5(a)	2022JMPR会合による一般検討事項の報告 (Report on items of general consideration arising from the 2022 JMPR meetings)
5(b)	CCPRから挙げられた特定懸念事項に対する2022JMPR会合による回答の報告 (Report on responses to specific concerns raised by CCPR arising from the 2022 JMPR meeting)
6	食品並びに飼料における農薬の最大残留基準値案(step 7)及び原案(step 4) (Proposed MRLs for pesticides in food and feed (at step 7 and 4)-Comments at Step 3 in reply to CL 2023/22-PR)
7	食品及び飼料のCodex分類(CXA 4-1989)の改定 (Revision of the Classification of Food and Feed (CXA 4-1989))
7(a)	(全種類の)動物由来一次食品目-クラスB、及び動物由来加工食品-クラスE (Class B-Primary food commodities of animal origin and (Class E-Processed foods of animal origin (all types))(at Step 4)-Comments at Step 3 in reply to CL 2023/34-PR)
7(b)	クラスB並びにクラスEに属する異なるタイプの品目群を対象とした代表作物の例に関する表(農薬のMLRsを品目群に外挿するための代表作物選択に関する原則とガイダンスに含めるため) (Tables on examples of representative commodities for commodity groups in different types under Class B and Class E (at Step 4) (for inclusion in the Principles and Guidance for the Selection of Representative Commodities for the Extrapolation of MRLs for Pesticides to Commodity Group (CXG 84-2012))-Comments at Step 3 in reply to CL 2023/34-PR)
7(c)	Group 0006 その他の熱帯・亜熱帯果物(皮は非食用)並びにGroup 023 油糧種子を対象としたMRL適用並びに分析部位 (Portion of the commodity to which the MRLs apply, and which is analyzed for Group 006 Assorted Tropical and Sub-tropical fruits - Inedible Peel and Group 023 Oilseeds-Comments in reply to CL 2023/PR-35)
7(d)	食品と飼料の分類(CXA 4-1989)との比較によるMRL提供並びに分析部位に関するガイドライン(CXG 41-1993)の見直し (Review the Guidelines on Portion of Commodities to which MRLs apply and which is analyzed (CXG 41-1993) with a comparison to the Classification of Food and Feed (CXA 4-1989)-Comments in reply to CL 2023/PR-36)
8	CCPRとCCRVDFの間の作業の調整：農薬と動物用医薬品の両方として使用される化学物質に関するCCPR/CCRVDF合同作業グループ-作業状況 (Coordination of work between CCPR and CCRVDF: Joint CCPR/CCRVDF working group on compounds with dual use-status of work)-Comments in reply to CL 2023/PR-37)

表 2 CCPR 第 54 回会合の議題(REP23/PR54 を参照し作成) (つづき)

議題	内容
9	定期的レビューが予定されており公衆衛生上の懸念がないが、データ提供等において製造事業者等のサポートが得られない化合物の管理 (Management of unsupported compounds without public health concern scheduled for periodic review)-Comments in reply to CL 2023/38-PR
10	各国の農薬登録に関する情報 (National registrations of pesticides)
11	JMPRによる評価のためのCodexのスケジュールと農薬の優先リストの策定 (Establishment of Codex schedules and priority lists of pesticides for evaluation by JMPR)
12	保証期間を超えて保存されている多種農薬の認証参照物質の純度と安定性のモニタリング (Monitoring the purity and stability of certified reference material of multi-class pesticides during prolonged storage)-Comments in reply to CL 2023/39-PR
13	CCPRとJMPRによる実施手順の強化 (Enhancement of the operational procedures of CCPR and JMPR) -Comments in reply to CL 2023/40-PR
14	その他の事項及び今後の作業 (Other Business and Future Work)
15	次回会合の日程及び開催地 (Data and Place of Next Session)
16	報告書の採択 (Adaption of the Reports)



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



World Health
Organization



SUSTAINABLE
DEVELOPMENT
GOALS

2023年6月7日 | 世界フードセーフティーデー



世界フードセーフティーデー
2023へのガイド

MAFF
農林水産省

ひと、くらし、未来のために
厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

図 1 A guide to world food safety day 2023 の日本語翻訳版

別添 1

EHC240 第 6 章
食品に含まれる化学物質を対象とした食事性暴露評価

第二版
(2020)

第 6 章 食品中の化学物質を対象とする食事性暴露評価

略語リスト	6-7
協力者リスト	6-10
6.1 序論	6-11
6.1.1 リスク評価における食事性暴露評価の役割	6-11
6.1.2 食事性暴露評価実施時の一般検討事項	6-13
6.1.3 文書化と定義	6-14
6.1.4 食事性暴露評価のための適切な方法の選択の枠組み	6-17
6.1.5 章の概要	6-19
6.2 食事性暴露評価のタイプ	6-19
6.2.1 急性(<24 時間)食事性暴露評価	6-22
6.2.2 長期(一生)食事性暴露評価	6-22
6.2.3 長期(一生よりも短い)食事性暴露評価	6-24
6.2.4 総量暴露評価	6-24
6.2.5 累積暴露評価	6-25
6.3 食品における化学物質濃度データ	6-26
6.3.1 食事性暴露量推定に使用する濃度データの選択	6-28
6.3.1.1 急性食事性暴露量推定のための濃度データ	6-29
6.3.1.2 長期食事性暴露量推定のための濃度データ	6-30

本章は、2009 年に発行された環境保健クライテリア 240 (EHC 240)を更新するものであり、食事性暴露評価の方法の進展、公的に利用可能になったデータに関する新たな情報、そして食事性暴露評価に使用できるウェブツールへのリンクを含んでいる。2019 年の 9 月に開催された FAO と WHO の専門家ワークショップをとりまとめとする意見交換のプロセス、及びそのワークショップから得られた最終ドラフトへのパブリックコメントを経て開発されたものである。

本文中で使用されている略語に関しては、本章冒頭に示したリストを参照されたい。選択した用語の定義は、EHC240 の付属書 1 の用語集(http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240_annex1.pdf)で確認することができるだろう。

6.3.2 食事性暴露量推定に使用する濃度データのソース	6-32
6.3.2.1 最大濃度(MLs)並びに最大残留基準値(MRLs)	6-32
6.3.2.2 測定あるいは報告された濃度	6-34
(a) 作物残留試験(農薬残留物のみ)	6-34
(b) 残留物消長試験(動物用医薬品残留物のみ)	6-35
(c) モニタリング並びにサーベイランスデータ	6-35
(d) トータルダイエツトスタディにより得られた濃度データ	6-37
6.3.2.3 食品における化学物質濃度に関して公的に利用可能なデータベース	6-38
(a) Codex オンラインデータベース	6-38
(b) 国並びに地域のデータベース	6-38
(c) 栄養素データベース	6-39
(d) GEMS/Food 汚染物質データベース	6-40
6.4 食品消費量データ	6-41
6.4.1 食品消費量データの必要事項	6-41
6.4.2 食品消費量データの収集	6-42
6.4.2.1 集団に基づく方法	6-42
6.4.2.2 世帯に基づく方法	6-44
6.4.2.3 個人に基づく方法	6-44
(a) 24 時間食事思い出し法	6-45
(b) 食事記録法	6-46
(c) 食品摂取頻度質問票	6-46
(d) 食習慣質問票	6-47
(e) 食事歴調査	6-47
(f) 統合データ収集法	6-47
(g) 要約データの使用	6-48
6.4.2.4 典型的な食品の分量	6-49
(a) 単位重量	6-49
(b) 標準的な分量	6-49
(c) 大きな分量	6-49
6.4.3 体重データを使用した食品消費量の調整	6-51
6.4.4 食品消費量データベース	6-52
6.4.4.1 集団に基づく方法を使用し収集されたデータ	6-52
(a) FAO supply utilization account データ	6-52
(b) GEMS/Food クラスタダイエツト	6-53

6.4.4.2 個人に基づく方法を使用し収集されたデータ	6-54
(a) 国による食事調査	6-54
(b) FAO/WHO Chronic Individual Food Consumption database–summary statistics (CIFOCoss)	6-55
(c) FAO/WHO Global Individual Food consumption data Tool (GIFT)	6-55
(d) WHO GEMS/Food portion size データベース	6-56
6.5 データ収集、標準化、取扱、報告のための方法	6-56
6.5.1 食品分類システム	6-56
6.5.2 マッピングと食品レシピ	6-57
6.5.2.1 マッピング	6-57
6.5.2.2 食品レシピ	6-58
6.5.3 調整係数	6-60
6.5.3.1 一般化係数(濃縮/希釈係数)	6-60
6.5.3.2 加工係数	6-61
6.5.3.3 食品変換係数	6-61
6.5.4 LOD あるいは LOQ 未満の結果の取扱	6-61
6.5.5 市場シェア調整	6-63
6.5.6 習慣的な食品消費パターン	6-64
6.5.6.1 習慣的な摂取量推定のための統計モデル	6-66
6.5.7 長期食事性暴露評価に特化したデータ取扱の課題	6-67
6.6 食品における化学物質濃度と食品消費量データとの組合せによる食事性暴露量 推定	6-68
6.6.1 序論	6-68
6.6.1.1 食事性暴露評価方法の文書化	6-70
6.6.1.2 データの限界と食事性暴露評価における不確かさの文書化	6-71
(a) 食品における化学物質濃度データの不確かさ	6-72
(b) 食品消費量データの不確かさ	6-73
(c) 食事性暴露量推定値の不確かさ	6-73
(d) 不確かさを文書化するための専門家の知識誘導法の使用	6-74
(e) 不確かさの文書化に関するガイダンス文書	6-74
6.6.2 決定論的推定	6-75
6.6.2.1 単一の決定論的推定値	6-75
6.6.2.2 精緻な決定論的推定値	6-76
6.6.2.3 決定論的食事性暴露量推定値の使用	6-76

6.6.2.4 決定論的推定の利点と限界	6-77
6.6.3 確率論的推定値(Probabilistic/stochastic estimates)	6-78
6.6.3.1 確率論的食事性暴露量推定で使用する分布の開発	6-79
6.6.3.2 確率論的推定の利点と限界	6-80
6.6.3.3 ウェブツール	6-80
6.6.4 急性食事性暴露量の推定	6-82
6.6.4.1 決定論的アプローチ	6-84
(a) 農薬残留物	6-84
(b) 動物用医薬品残留物	6-85
(c) その他の食品化学物質(汚染物質、GMOs)	6-86
6.6.4.2 確率論的アプローチ	6-86
6.6.5 長期(一生)食事性暴露量の推定	6-87
6.6.5.1 スクリーニング法	6-88
(a) 収支法(食品添加物、加工助剤)	6-89
(b) 逆向き収支法(食品添加物、加工助剤、汚染物質)	6-91
(c) 生産・流通・使用量データ推定値(香料を含む食品添加物)	6-91
(d) GEMS/Food クラスタダイエット推定値(汚染物質、農薬残留物、動物用医薬品残留物)	6-93
(e) 国際推定 1 日摂取量(IEDI) (農薬残留物)	6-93
6.6.5.2 決定論的食事性暴露量推定値	6-94
(a) モデルダイエット	6-95
(b) 特別な考慮を伴う食事性暴露評価	6-101
(c) ウェブツール(精緻な決定論的アプローチ)	6-104
6.6.6 長期(一生よりも短い)食事性暴露量の推定	6-105
6.6.7 総量食事性暴露量の推定	6-106
6.6.8 累積食事性暴露量の推定	6-106
6.6.8.1 相対毒性係数(Relative potency factors ; RPFs)	6-107
6.6.8.2 累積リスク評価のためのガイダンス	6-108
6.6.8.3 化学物質間の相乗効果	6-109
6.6.8.4 半減期の長い化学物質に対する暴露量推定値	6-109
6.7 暴露の生体指標	6-110
6.8 参照	6-112

付属書 6.1: 食品における化学物質濃度の実態調査を目的としたサンプリング、

分析法、品質保証 6-139

付属書 6.2: 異なる食品化学物質に対する食事性暴露量推定のために利用可能な
オプションの要約 6-151

略語リスト

ADI	acceptable daily intake
AI	adequate intake
ALARA	as low as reasonably achievable
APET	added portion exposure technique
ARfD	acute reference dose
BMD	benchmark dose
BMDL	lower confidence limit of the benchmark dose
CARES NG	Cumulative and Aggregate Risk Evaluation System Next Generation
CIFOCoss	Chronic Individual Food Consumption database – summary statistics (FAO/WHO)
DIFe	German Institute of Human Nutrition
doi	digital object identifier
EAR	estimated average requirement
EDI	estimated daily intake
EFSA	European Food Safety Authority
EHC 240	Environmental Health Criteria 240
EU	European Union
EU Menu	What’s on the Menu in Europe? (EFSA)
EuroMix	European Test and Risk Assessment Strategies for Mixtures
FACE	Feed Additive Consumer Exposure
FAIM	Food Additive Intake Model
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FEIM	Food Enzyme Intake Model
FEMA	Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States
FFQ	food frequency questionnaire
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand
GEADE	global estimate of acute dietary exposure
GECDE	global estimate of chronic dietary exposure
GEMS/Food	Global Environment Monitoring System – Food Contamination Monitoring and Assessment Programme
GIFT	Global Individual Food consumption data Tool (FAO/WHO)
GMO	genetically modified organism
GRAS	generally recognized as safe
HBGV	health-based guidance value
IEDI	international estimated dietary intake

IESTI	international estimated short-term intake
INFOODS	FAO International Network of Food Data Systems
IPCS	International Programme on Chemical Safety (WHO)
ISU	Iowa State University (USA)
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues
LNN	logistic-normal-normal
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level
LOD	limit of detection
LOQ	limit of quantification
LOR	limit of reporting
MCRA	Monte Carlo Risk Assessment
ML	maximum level
MOE	margin of exposure
MRL	maximum residue limit
MSDI	maximum survey-derived intake
MSM	multiple source method
NCI	National Cancer Institute (USA)
NEDI	national estimated dietary intake
NESTI	national estimated short-term intake
NOAEL	no-observed-adverse-effect level
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PAH	polycyclic aromatic hydrocarbon
PCB	polychlorinated biphenyl
PCDD	polychlorinated dibenzodioxin
PCDF	polychlorinated dibenzofuran
PTMI	provisional tolerable monthly intake
PTWI	provisional tolerable weekly intake
RACE	Rapid Assessment of Contaminant Exposure
RIVM	National Institute for Public Health and the Environment (the Netherlands)
RPF	relative potency factor
SPADE	Statistical Program to Assess Dietary Exposure
SPET	single-portion exposure technique
STMR	supervised trials median residue
TDI	tolerable daily intake
TEF	toxic equivalency factor

TMDI	theoretical maximum daily intake
TTC	threshold of toxicological concern
UL	upper level of intake
USA	United States of America
USDA	United States Department of Agriculture
USEPA	United States Environmental Protection Agency
USFDA	United States Food and Drug Administration
WHO	World Health Organization

協力者リスト

Dr Davide Arcella

Evidence Management Unit (DATA), European Food Safety Authority, Parma, Italy

Ms Janis Baines

Canberra, Australian Capital Territory, Australia

Dr Polly E. Boon

Department of Food Safety, Centre for Nutrition, Prevention and Health Services, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands

Mr Peter Cressey

Institute of Environmental Science and Research Ltd (ESR),
Christchurch Science Centre, Christchurch, New Zealand

Dr Michael DiNovi

Office of Food Additive Safety, Center for Food Safety and Applied Nutrition, United States Food and Drug Administration, College Park, Maryland, United States of America (USA)

Ms Tracy Hambridge

Food Standards Australia New Zealand, Majura Park, Australian Capital Territory, Australia

Dr Jean-Charles Leblanc

Laboratory for Food Safety, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, France

Dr Rainer Reuss

Food Standards Australia New Zealand, Majura Park, Australian Capital Territory, Australia

Ms Judith H. Spungen

Office of Analytics and Outreach, Center for Food Safety and Applied Nutrition, United States Food and Drug Administration, College Park, Maryland, USA

Dr Yongning Wu

China National Center for Food Safety Risk Assessment (CFSA), Beijing, China

Dr Hae Jung Yoon

Food Standards Division, Ministry of Food and Drug Safety, Seoul, Republic of Korea

6.1 序論

Codex 委員会の手続きマニュアル(FAO/WHO, 2019a)は、“該当する場合には他の原因からの暴露と同様に、食品を介して起こりそうな、生物的、化学的、そして物理的な物質の摂取を定性的及び/又は定量的に評価すること”として、暴露評価を定義している¹。本章は、食品中に存在する化学物質(すなわち、食品添加物、汚染物質、栄養素、農薬残留物、そして動物用医薬品残留物)へのヒトの食事性暴露評価を取り扱う。本章に述べられた一般原則とアプローチは、全てのタイプの食品化学物質、並びに遺伝子組み換え生物(GMOs)を含む新規食品、そして食品に含まれる生物製剤のリスク評価に使用する食事性暴露量推定に適用可能である。ただし、後者については明確に扱っていない²。

6.1.1 リスク評価における食事性暴露評価の役割

食事性暴露評価は、食品中の化学物質を対象とする 4 ステップのリスク評価プロセスの主要要素である。Codex 委員会、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)、そしてその他の食品規制当局あるいは食品安全機関により行われている。リスク評価におけるハザード同定とハザードの特徴づけ(ステップ 1 とステップ 2)の結果が食事性暴露評価(ステップ 3)の引き金となる。食事性暴露評価には、食品消費量データと食品に含まれる目的化学物質濃度データの適切な情報源、また 2 つのデータセットを組み合わせる方法の選択が含まれる³。

ある対象集団のある化学物質への食事性暴露量を計算する一般式は、その集団に対する要約もしくは個別の食品消費量データと食品に含まれる化学物質濃度データを組み合わせたものである。

$$\text{食事性暴露量} = \sum (\text{食品中化学物質濃度} \times \text{食品消費量})$$

¹ 食品の定義は国ごとに異なり、食事性暴露評価の目的においては飲料と飲料水を含む。Codex 委員会は、“ヒトによる消費が意図された加工、半加工あるいは生鮮の物質であり、飲料、チューインガム、そして“食品”の製造、準備や処理に使用されてきた物質を含むが、化粧品、たばこ、あるいは医薬品としてのみ使用される物質を含まない”として食品を定義している(FAO/WHO, 2019a)。ダイエタリーサプリメントに含まれる食品化学物質は、食事性暴露量推定値に含まれるかもしれない。しかし管轄によって規制が異なるため、食品の定義には含まれない可能性がある。

² “食品添加物”は香料と、酵素製剤を含む加工助剤を含む。“汚染物質”には天然毒素が含まれる。容器から移行する化学物質は、汚染物質としてあるいは間接的な食品添加物として規制される可能性がある。“新規食品”には、例えばそれ自体が食品である可能性のある単糖類や脂肪、及び新規食品原料が含まれる。

³ 一貫した適用と理解を確実にするために、標準的な用語の定義の使用が推奨される。“消費”の用語は、消費された食品の量を表すために使用されるべきであり、“食事性暴露”の用語は、食品を介して吸収された化学物質の量を表すために使用されるべきである。“食事性暴露”の用語は、ある状況では、“食事性摂取”の用語の類義語として使用される可能性があり、規制の枠組みに依存している。例えば、栄養に関しては一般に“食事性摂取”の用語が使用される。

ある集団に対して得られた食事性暴露量推定値は、リスク評価プロセスの 4 ステップの一部であるリスクの特徴づけとして、懸念される化学物質に該当する健康影響に基づく指標値あるいは発がん性の強度と比較されるだろう(ハザード同定、ハザードの特徴づけ、そしてリスクの特徴づけの各ステップの詳細は、第 4 章、第 5 章、第 7 章を参照)。

健康影響に基づく指標値は短期のあるいは長期の毒性学的エンドポイントに関連する。急性食事性暴露量の計算に関しては、上記の計算式が単一の食品に適用されるだろう。長期の食事性暴露量の計算に関しては、上記の計算式が単一の食品に適用されるかもしれないが、より一般には全ての食品に適用されるだろう。

体重 kg あたりとして表される健康影響に基づく指標値と比較する場合には、比較の容易さのために推定食事性暴露量は体重あたりに調整される。

$$\text{食事性暴露量} = \frac{\sum(\text{食品における化学物質濃度} \times \text{食品消費量})}{\text{体重(kg)}}$$

健康影響に基づく指標値が確立されておらず(例えば、決定的な影響の閾値を確立することのできない場合)、そして用量反応モデリングのアプローチが採用されていない場合、ある特定の集団に関する暴露マージンを決定するために、長期暴露量推定値がベンチマークドーズ(BMD⁴)と比較されるだろう(健康影響に基づく指標値並びに BMD モデリングについては第 5 章を、リスクの特徴づけにおける健康影響に基づく指標値と食事性暴露量推定値との比較については第 7 章を参照)。

毒性学上の懸念の閾値(TTC)アプローチもまた、対象となる化学物質に関連する Cramer クラスの暴露閾値を超える可能性があるかを検討するために、長期暴露量推定値を使用する(TTC アプローチに関する情報は第 9 章を参照。Cramer, Ford & Hall, 1978; EFSA, 2012a,b; Dewhurst & Renwick, 2013; EFSA & WHO, 2016)。

食品並びに新規食品に含まれる化学物質のリスク評価における食事性暴露評価の役割について、Table 6.1 に要約した。ステップ 2 においてハザードが特徴づけられなかった場合には、その他の理由によって食事性暴露量が推定される可能性はあるが、リスク評価プロセスを完了させる必要はない。

⁴ 典型的には、BMDL と呼ばれる導出された BMD の 95%信頼区間の下限と推定された長期食事性暴露量が、暴露マージンの決定のために比較される。

6.1.2 食事性暴露評価実施時の一般検討事項

食事性暴露評価時の基礎となる一般原則と留意事項を以下に示す。

- ・ リスク評価のための調和したアプローチとは、食品化学物質と新規食品の全てに対して取られる手段が同一の原理に基づくべきであり、また特定された毒性学的な懸念に一致した方法論を使用すべきであること意味する。例えば、急性あるいは長期のハザードはそれぞれ、急性あるいは長期の食事性暴露評価を必要とする。

Table 6.1. リスク評価における食事性暴露評価の役割

ステップ	オプション			
1: ハザード同定	同定されたハザード			
2: ハザードの特徴づけ (4, 5, 9章を参照)	急性影響 ARfD設定	長期影響 LOAEL/ NOAEL or BMD/BMDLに 基づくHBGV設 定(e.g. ADI, TDI, PTWI)	長期影響 HBGV設定なし 確立された BMD(e.g.BMD L)	長期影響 TTC アプローチの適用
3: 食事性暴露評価 (一般集団、毒性学的 懸念のあるサブグルー プ)	急性食事性暴 露量推定	長期食事性暴露量推定		
4: リスクの特徴づけ (7章並びに9章参照)	急性食事性暴 露量推定値と ARfDとの比 較	長期食事性暴 露量推定値と HBGVの比較	BMDLを長期食 事性暴露量推定 値で割りMOE を計算	構造クラス1, 2, 3 の化学物質のク レイマー閾値と 長期食事性暴露 量推定値との比 較

ADI: acceptable daily intake; ARfD: acute reference dose; BMD: benchmark dose; BMDL: lower 95% confidence limit of the benchmark dose; HBGV: health-based guidance value; LOAEL: lowest-observed-adverse-effect level; MOE: margin of exposure; NOAEL: no- observed-adverse-effect level; PTWI: provisional tolerable weekly intake; TDI: tolerable daily intake; TTC: threshold of toxicological concern

- ・ 食品中の食品添加物、農薬残留物、動物用医薬品残留物、汚染物質、その他の化学物質、及び新規食品を対象とする食事性暴露評価には、食品消費量と濃度データを組み合わせるための特定のモデルと統計学的アプローチが使用される場合がある。モデルと統計学的アプローチは、化学物質、評価の目的、利用可能な情報に依存して異なる。情報には、消費されるその食品にどのようにその化学物質が含まれるようになるのかの情報も含まれる(例えば、添加される、自然に生じる、汚染によって存在する、代謝物あるいは有効成分として存在する等)。

- 使用される方法は、リスク評価の一部として、栄養素摂取量の推定に適用される場合がある。例えば、耐用上限量(UL)を超過していないか、あるいは推定平均必要量が達成されていないかを判断する場合に適用される。
- 方法、食品消費量と食品に含まれる化学物質濃度の適切なデータを選択する前に、食事性暴露量評価の目的を明確に特定しなければならない。達成すべき消費者保護の水準はリスク管理者により決定され、状況によっては、異なる化学物質に対して異なる消費者保護のゴールが選択される場合がある。
- 食事性暴露評価は、保守的な(すなわち、健康を高度に保護する)食事性暴露量推定値を与えるべきであり、目的にあった方法を使用して実施されるべきである。国際的な評価においては、利用可能な個々の国全ての食事性暴露量推定値を考慮しなければならない。評価においては、異なる国から得られたデータセットを、統合された推定値を得るために合算することは望ましくなく、別々に提示すべきである。
- 食事性暴露評価では、一般集団と同様に、毒性学的プロファイリングの結果から適切であると同定されている特定集団のサブグループ(例えば、乳児、幼児、妊婦、老人)もカバーすべきである。
- 例えば、暴露量分布において最上位で暴露される可能性のある集団について、といったリスク管理者からの特定の疑問に答えるために、食事性暴露量評価が必要になる場合がある。高パーセンタイルの食事性暴露に関する情報には、典型的でない食品消費パターンをもつ全てのグループ(例えば、糖尿病の人や、ビーガンあるいはベジタリアンといった特定の食事を取る人)をカバーしていることが期待されることがある。必要であれば、特定の集団のサブグループを対象とした独立した評価が求められる。
- JECFA あるいは JMPR により決定された国際的な食事性暴露量推定値が、該当する健康影響に基づく指標値を超えない場合には、同じ消費者保護水準が求められるならば、国レベルの食事性暴露量は受け入れられるべきである。これは、国際委員会により行われる食事性暴露評価では、世界の異なる国や地域から集められ利用可能な情報の中から最も保守的な値が使用される傾向があるためである。
- 透明性確保の目的から、選択した食事モデル、食品の定義、食品消費並びに関連する食品中化学物質濃度(使用したデータの起源を含む)、モデルの選択、データの限界、そして不確かさに関する情報を明確に文書化すべきである。

6.1.3 文書化と定義

以下に概要を示すとおり、リスク評価者並びにリスク管理者による使用のために、食事性暴露評価の全ての側面を文書化するために、情報(メタデータ)が必要とされる。

- ・ **食事性暴露評価**： 評価の目的(6.2.1 - 6.2.5 項を参照)
- ・ **食事モデル**： モデルのタイプ及び選択した統計学的アプローチ (6.6.2 - 6.6.8 項を参照)
- ・ **食品の定義**： 使用した食品分類システム、食品群、データ分解の水準(6.5.1 項を参照)
- ・ **食品における化学物質濃度データ**： 各分析調査が行われた日時と場所。サンプルが採取された地理的な場所、購入場所、データを提出した機関/要員、サンプリングの手順と分析対象化合物の詳細(例えば、親化合物、同位体、代謝物など)を含む分析の手順、サンプリングされた食品、食品の形態(例えば、生鮮、販売されているままの状態、消費のために調製済みなど)、食事モデルのための食品化学物質濃度の導出(例えば、平均、中央値、選択したパーセンタイル値、あるいは分布全体、使用した除外規準)(より詳細な情報は、6.3 項及び付属書 6.1 を参照)
- ・ **食品消費量データ**： 調査ごとに、食事調査の日付と場所、データを提出した機関/要員、データの収集方法、個々の食事記録の日数、調査においてカバーされていた集団のサブグループ(性別、年齢)、体重のデータ、サンプルの重み付けと食事モデルのための食品消費量の導出(例えば、回答者全員、消費者のみ、多量消費者を示すために使用された消費量のパーセンタイル値など)(更なる情報は 6.4 項を参照)。
- ・ **モデルの選択**： モデル設定時の選択。例えば、食品濃度データの消費データにおけるマッピング、レシピ/食品分解の使用、類似する食品の全て及びモデルから除外された食品における濃度を特徴づけることが目的の、ある食品の限定された商品から得られた濃度データの使用(6.5.2 項を参照)、分析された食品から得られた濃度データを消費される食品の濃度に調整するための係数の使用(6.5.3 項を参照)、検出されなかった並びに定量されなかった結果、及び品質保証データの取扱(6.5.4 項を参照)、市場シェアの調整(6.5.5 項を参照)、そして適切な場合には習慣的な摂取量モデルの使用(6.5.6 項を参照)。
- ・ **限界と不確かさ**： これらを食品濃度データ、食品消費量データ、そして食事性暴露

評価に対して文書化すべきである(詳細は、6.6.1.2 項を参照)。

会話の中ではしばしば、一般集団の意味で使用されるため、“消費者”の用語は混乱を招きやすい。そのため、各食事性暴露評価の報告に当たっては、明確に定義する必要がある。食事性暴露量推定値に関連して、食事性暴露評価の報告において使用される場合、“消費者”と“一般集団”の用語は、以下に定義するとおり特定の意味を持つ。

- ・ **一般集団**： 調査においてサンプル採取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消費者そして非消費者。
- ・ **消費者**： 対象となる化学物質を含む食品あるいは対象となる化学物質を含むことが想定される食品を消費したことを報告しており、そのためにその化学物質に暴露された可能性がある集団のサブセット(“消費者のみ”と呼ばれることもある)。
- ・ **多量消費者**： 対象となる化学物質を含む食品を多量に消費したことを報告している、あるいは、暴露量分布の最高値で食事性暴露されている、集団中の消費者のサブセット。最高値での暴露の原因には、食品の多量消費者であること、対象となる化学物質を高濃度で含む食品を消費したこと、異なるタイプの食品のいくつかを平均的な量で消費したが、その全てが対象となる化学物質を含んでいたことなどが考えられる。

食事性暴露評価に多量消費者の値を含む場合には、多量消費者の定義、並びに食品消費あるいは食事性暴露データのセットからどのように高パーセンタイル値を導出したかについて説明すべきである。

評価の目的あるいは利用可能なデータに依存して、消費者のみを対象とした食品あるいは暴露量の分布から導出された 90、95、97.5、99 パーセンタイル値によって、多量消費者が代表される場合がある。多量消費者のパーセンタイル値は、一般集団に対して導出されることもある。分布する値から食品消費量あるいは食事性暴露の信頼できる(統計学的に妥当な)高パーセンタイル値を導出するためには、データポイントの最小数が要求される。一般に、導出された値は、実際のデータポイントを代表すべきである。データセット、特に集団のサブグループに関するデータセットによっては、この必要を満たすことができない場合がある。それらの場合には、90 パーセンタイル値や 50 パーセンタイル値(中央値)のような、より低いパーセンタイル値を使用すべきである。最小数に関する異なる規則が異なる規制機関により設定されてきた。個々の記録が利用できない場合には、リスク評価者は、中心となる推定値にインフレーション係数を乗じることによって(例えば、平均の推定値の 2 倍が 90 パーセンタイル値、2.5 倍が 95 パーセンタイル値、3 倍が 97.5 パーセンタイル値である ; WHO, 1985)高パーセンタイルの食品消

費量を推定することができる。

- ・ **規則的な消費者**：同一ブランドあるいは供給元からの同一の食品を決まって消費する消費者サブセットの暴露量は、その食品が対象となる化学物質を高濃度で常に含んでいた場合、高値になる可能性がある。同一ブランドの加工食品を決まって消費する規則的な消費者は、時に“ブランドロイヤル”消費者と呼ばれる。評価の目的と利用可能なデータに応じて、消費者のみの食品あるいは暴露量の分布から導出された、50パーセンタイル値(中央値)あるいは平均値によって、規則的な消費者が代表される場合がある。

6.1.4 食事性暴露評価のための適切な方法の選択の枠組み

食事性暴露評価の実施に最も適切な方法を選択するために、以下の一般原則と考慮事項に基づく枠組みが使用可能である。

- ・ 食事性暴露量の推定に最も適した特定の方法は、いくつかの考慮事項に基づく。それら考慮事項には以下が含まれる。
 - 1) 評価の目的。これにより必要な推定値のタイプが決まる。
 - 2) 評価される物質のタイプ(すなわち、食品添加物、農薬残留物、動物用医薬品残留物、汚染物質、栄養素、その他の食品化学物質あるいは新規食品)。
 - 3) 毒性あるいは効果を発揮するのに必要とされる暴露期間、並びに過剰暴露の可能性、あるいは栄養素の場合過小摂取の可能性への懸念があるかどうか。
 - 4) 集団に属する異なるサブグループあるいは個人への暴露を評価する必要性。
 - 5) 利用可能なリソース。
- ・ 多数の化学物質にリソースを割り当てるための順位付けに、段階的なアプローチを採用することができる。安全への懸念の程度(低度、中度、高度)を同定するために、最初にスクリーニング法を適用することができる。必要があれば、スクリーニングに続けて、より精緻な食事性暴露量推定が行われる。対象とする化学物質のさらに詳細な評価が必要かを特定するために、段階的なアプローチにおけるスクリーニングの段階は、可能な限り短い時間に最小のリソースを使って行われる。
- ・ スクリーニング法を使用する場合、食品における化学物質濃度と食品消費量について保守的な想定をすることにより、多量消費者に対する潜在的な食事性暴露量が過大推定されるようにすべきである(6.6.5.1 項を参照)。このことによって、食事性暴露量が過小推定され、スクリーニングによって安全上の懸念が存在しないことが誤って示される状況を避けることが意図されている。

- 化学物質を効果的にスクリーニングしリスク評価の優先順位を確立するためには、スクリーニングの手順において、現実的でない多量の食品消費を伴う持続不可能な食事を使用すべきではない。むしろ、消費の生理的限界を考慮すべきである。
- 個々の化学物質についてより精緻な評価が求められる場合には、最善の(最も詳細な)データを使用すべきである。
- 精緻な食事性暴露評価が必要な場合には、潜在的に高い食事性暴露量を過小評価しないように、分析を設計すべきである。方法の選択では、平均的でない個人を考慮すべきである。平均的でない個人とは、化学物質による健康影響へのリスクが他の人に比べて大きな人や、多量消費者のような人達である。多量消費者に関しては、習慣的あるいは一時的に、対象化学物質を含む食品を多量に消費したり、低濃度だが化学物質を含む多種類の食品を消費したり、あるいは化学物質を非常に高濃度で含む食品を消費したりするからである。例えば、消費者の中には、特定の食品や特定のブランドを決まって選択する人達がいる可能性がある。このことは、食製品に意図的に添加される化学物質(例えば、食品添加物、栄養素など)、あるいは汚染レベルが高いことが知られる特定の地域を供給源とする食品を対象とする適切な食事モデルを選択する際の考慮事項となる。そのようなモデルには、対象となる化学物質が常に最高の濃度で含まれていることのシナリオが含まれる。

これらの一般考慮事項は、Fig. 6.1.に図示されているように、評価に意図された目的に対して、最も適切な方法を選択するために、分析者が使用することのできる枠組みとして示されるだろう。この枠組みにおいて、食事性暴露量の最初の推定値を得るために、リソースが最小のスクリーニング法が選択されるだろう。しかし、食品に含まれる化学物質の実際の濃度並びに食品消費パターンをより反映するために、より正確で精密な食事性暴露評価の方法が使用されるときには、食品消費と食品における化学物質濃度データの品質を改善するために、より多くのリソースが必要になる。一般に、精緻化が必要とされる段階的なアプローチに従って暴露量推定を行う場合、例えば食品添加物や汚染物質に関しては食事性暴露量を過小評価しないこと、あるいは栄養素の適切さの評価時には過大評価しないことを確実にするために、食品に含まれる化学物質あるいは新規食品を対象とした最も現実的な食事性暴露量推定は、評価の目的に基づき実施されなければならない。

データソースによっては、食事性暴露評価のための特定の方法に対してのみ、適している場合がある。例えば、トータルダイエットスタディのデータは、急性食事性暴露評価には適していない。これは、データの収集方法が理由である。これらの考慮事項につ

いては、6.2 - 6.6 項により詳細に説明される。

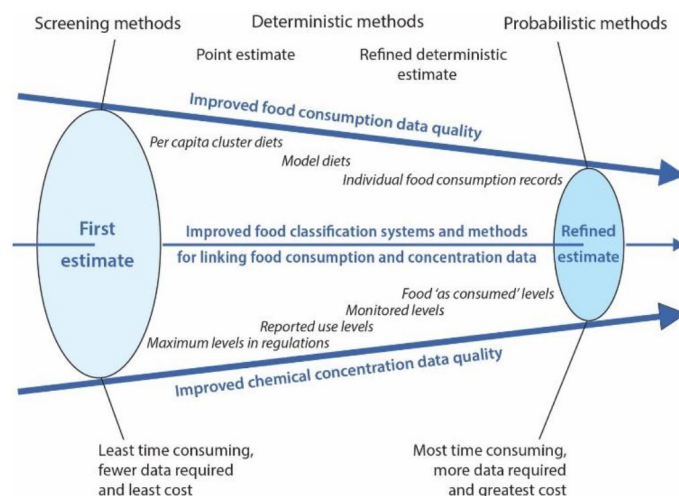


Fig. 6.1. 食事性暴露評価の枠組み

6.1.5 章の概要

WHO 並びに FAO そしてそれらの専門家諮問機関、Codex 委員会、各国政府、そしてリスク分析コミュニティ全般に対して、食事性暴露量評価をどのように実施し解釈するかについてのガイダンスを提供することがこの章の目的である。この章は、国際的なレベルまた国レベルで、食事性暴露評価のための最近のアプローチに関する最新情報を提供し、利用可能なデータソースとウェブベースのツールに焦点を当てている。評価の目的に合わせて、利用可能な選択肢の中から食事性暴露評価を実施するための最適な方法をどのように選択するかについて、実助言をリスク評価者に提供することが目的である。

本章に記載されている一般原則と方法は、国際、地域、国、そして地方レベルで適用可能である。

食事性暴露評価のタイプごとに求められるデータの概要については、6.2 項に述べられている。食品における化学物質濃度と食品消費量データの潜在的なソースに関する詳細は、6.3 項と 6.4 項に述べられている。データの収集と管理の方法は 6.5 項で議論されている。食事性暴露評価の方法は 6.6 項に記述されている。暴露の生体指標については 6.7 項に説明がされており、6.8 項には参考文献が提供されている。

6.2 食事性暴露評価のタイプ

食事性暴露は、1)食品への使用が承認される前の化学物質(規制前)、2)承認後何年もの間フードサプライに存在するであろう化学物質(規制後)、あるいは 3)天然に存在する

あるいは汚染の結果として食品に含まれる化学物質に対して、評価が可能である。一般に、新たな食品添加物、農薬残留物、動物用医薬品残留物あるいは新規食品、承認済み食品化学物質の新たな使用、そして場合によっては、特定の目的に沿って食品に添加されることが提案されている栄養素(例えば、栄養強化や栄養補充など)を対象に、規制前の評価が行われる。

上記の3つの状況ごとに、3つの異なるタイプの食事性暴露評価が行われる可能性があり、その選択は、毒性学的ハザードが1)急性、2)一生にわたる長期、3)一生よりも短い長期のいずれに特徴づけられるかの結果による。これらのタイプの評価は、1)食事の単一の化学物質、2)食事性暴露量の推定値と食事以外に由来する化学物質の暴露量の推定値を統合した総量暴露、あるいは3)食事単独あるいは食事とその他暴露源の両方に由来する、同一の作用機序、エンドポイント、同族体、標的組織を持つ複数の化学物質に対する累積暴露を評価するために実施されることがある。

これらの全てのタイプの食事性暴露評価のために、いくつかのアプローチが利用できる。1)決定論的すなわち点推定(食品における化学物質濃度並びに食品消費量として単一の値を使用する)、2)精緻な決定論的推定(例えば、経験的な食品消費量分布と食品ごとの化学物質の単一の濃度との組合せ、あるいはその逆の組合せ)、そして3)暴露量分布を導出するためにパラメトリックあるいはノンパラメトリックな手法を使用する確率論的/統計学的推定である(6.6.2項並びに6.6.3項参照)。初期スクリーニングの段階から始まった場合、食事性暴露評価のための段階的なアプローチでは、これら3つのアプローチが順番に使用される場合がある。あるいは、そのためのリソースが利用可能であれば、最初からより現実的な推定が行われる場合もある。オプションの要約はTable 6.2に示されている。

Table 6.2. 毒性学的懸念、評価のタイプ及び食事性暴露評価のためのアプローチ

毒性学的懸念	懸念される化学物質の数	暴露経路	評価のタイプ	食事性暴露評価のためのアプローチ
下記の1つ以上: 急性 長期(一生) 長期(一生よりは短い)	単一の化学物質	単一食品 多数の食品 多数の暴露源 ^a	食事性暴露評価 食事性暴露評価 総量暴露評価	下記の1つ以上: スクリーニング 決定論的アプローチ 精緻な決定論的アプローチ 確率論的/統計学的アプローチ
下記の1つ以上: 急性 長期(一生) 長期(一生よりは短い)	同じ作用機序、作用点、あるいは標的器官を持つ多数の化学物質	単一食品 多数の食品 多数の暴露源 ^a	累積食事性暴露評価 累積食事性暴露評価 累積暴露評価	下記の1つ以上: 精緻な決定論的アプローチ 確率論的/統計学的アプローチ

^a多様な暴露源あるいは暴露経路；本章では食事性暴露量推定値に焦点を合わせている。しかし、食事性暴露は全ての暴露源からの暴露の統合的な評価の一部となる場合がある。

JMPR や JECFA のような国際的な場においても、国あるいは地域の食品安全並びに規制機関により行われているのと同じように、評価の目的と利用可能な情報に応じて異なるタイプの食事性暴露評価が行われている。対象となる食品化学物質あるいは新規食品のリスクアナリシスの全体の一部として、結果はリスク管理者によって検討される。

6.2.1 急性(< 24 時間)食事性暴露評価

ある化学物質が食品中に存在することが、1 回の食事の消費、あるいは 1 日(24 時間)を通じての食事性暴露による急性の毒性リスクをもたらす場合がある。これらの場合、急性参照用量(Acute reference dose; ARfD)と呼ばれる健康影響に基づく指標値が確立され、リスク評価プロセスを完了させるために急性食事性暴露評価が必要とされる。急性食事性暴露量は、決定論的あるいは確率論的に推定される場合がある。いずれの場合においても、食品消費量データのソースとして食事調査データが使用される。分布データが必要とされない場合には、個人記録から導出された要約データが使用される。

潜在的な急性食事性暴露量を決定論的に推定するために、データ分布の高値側の端を代表するように、食品における化学物質濃度と食品消費量データを選択する。すなわち、評価では、1 回の食事あるいは 24 時間(1 日)に、対象化学物質を多量に含む食品を多量に消費した人に対するインプット(例えば、食事調査においてその食品を食べたとして報告された人々の食品消費量の 97.5 パーセンタイル値)を使用する。データセットが小さいために、食品消費量データから単一食品の消費量の妥当な高パーセンタイル値が導出できない場合には、より低いパーセンタイル値(例えば、97.5 パーセンタイル値の代わりに、90 あるいは 95 パーセンタイル値)を使用することができる。あるいは、より広範な食品群(例えば、ストロベリーではなくベリー類)に対する高パーセンタイル値を得ることもできる。

精緻な決定論的モデルにおいては、食品消費量に関する個人データの全てが使用され、食品における化学物質の高濃度データと組み合わせられることにより、これらデータから暴露量の 97.5 パーセンタイル値が導出される。濃度データの分布は、食品消費量の 97.5 パーセンタイル値と組み合わせることもできる。急性暴露量推定のための確率論的モデルにおいては、食品における化学物質濃度と食品消費量の両方に対して、個人データの全てが必要とされる(6.6.4.2 参照)。精緻な決定論的推定あるいは確率論的推定において、複数日の食事調査により得られた食品消費量データを使用する場合には、全調査日を通じた平均食品消費量ではなく個別の 1 日の記録を急性食事性暴露量評価に使用する(6.6.4 項参照)。

6.2.2 長期(一生)食事性暴露評価

長期間の繰り返し暴露により毒性が表れる物質については、リスク評価の一環として長期の食事性暴露評価が必要とされる。一般に、食事に含まれる化学物質の吸収の結果生じる健康への悪影響を検討するための毒性学的試験は、長期間(例えば、数ヶ月あるいは実験動物の寿命の相当部分といった長期間)にわたって実施される。低用量では、一般にその物質に長期にわたり暴露されることによってのみ悪影響が生じる。この場合、長期の健康影響に基づく指標値(例えば、食品添加物、農薬残留物、あるいは動物用医薬品残留物を対象とした許容 1 日摂取量(acceptable daily intake; ADI)や、汚染物質を対象とした耐容 1 日摂取量(tolerable daily intake; TDI)/暫定耐容週間摂取量(provisional tolerable weekly intake; PTWI)/暫定耐容月間摂取量(provisional tolerable monthly intake; PTMI)、栄養素を対象とした UL; 第 4 章、第 5 章、第 9 章参照)が確立される。推定された長期暴露量は、該当する健康影響に基づく指標値と比較される。BMD モデリングから導出された BMDL、その他の参照点あるいは出発点が、健康影響に基づく指標値が設定されていない場合の暴露マージンアプローチにおいて使用される場合がある(IPCS, 2009a; USEPA, 2012a)。長期食事性暴露量は、リスク評価のための TTC アプローチにおいても使用される(Sand, Victorin & Filipsson, 2008; EFSA, 2017a; 第 9 章を参照)。

長期食事性暴露評価は、決定論的モデル、精緻な決定論的モデル、確率論的モデルを使用して実施される場合がある(6.6.2、6.6.3、6.6.5 項を参照)。全ての場合において、食事性暴露評価における使用の前に個人ごとに調査日数によって平均化された、あるいは習慣的な消費パターンを代表するように調整された、食品消費量データのソースとして、複数日の食事調査が使用される。長期食事性暴露あるいは栄養摂取量のための習慣的な摂取量の推定値は、個人内変動に対して統計学的に調整されるが、この調整を急性食事性暴露評価において実施することは適切でない(6.5.6 項を参照)。

分布のあるデータが必要とされないあるいは一般に利用できない場合には、個人記録から導出された要約データが使用される。長期食事性暴露量を推定するために、生涯にわたる化学物質濃度の実態と食品消費量のパターンを代表するように、食品における化学物質濃度データ及び食品消費量データが選択される。

長期影響のある化学物質に対する平均食事性暴露量の決定論的な推定のために、一般集団における平均食品消費量と、対象化学物質を含むそれぞれの食品における化学物質の平均濃度が組み合わせられる。このことは、この値により真に遭遇する濃度の長期平均濃度が代表されることを想定している。総食事性暴露に対する個々の食品の寄与は、食事の総量にわたって合計される(6.6.5 項を参照)。

長期食事性暴露量が、対象となる化学物質を含む食品を消費したと報告した人に対し

でのみ、推定される場合がある。その場合、消費者における平均食事性暴露量、あるいは多量消費者における食事性暴露量(暴露量の 90 あるいは 95 パーセンタイル値)として表される。食事性暴露評価においてどのような情報を示すべきかという判断は、リスク評価全体の目的によって決定される(6.6.5 項を参照)。

例えば規制前の評価のように、濃度データが利用できない場合、提案される上限値が使用される場合がある(濃度データのソースに関しては、6.3.1 項を参照)。食品における化学物質濃度データが、割合の小さい高値あるいは外れ値によって分布が右側に強く歪む場合がある。この場合、平均値は中央値に比べて非常に大きな値となる。平均値の使用に代わり利用可能な選択肢については、6.3.1 項においてさらに議論されており、中央値、幾何平均の使用、濃度値分布のトリミングが含まれる。

6.2.3 長期(一生よりも短い)食事性暴露評価

特定の集団サブグループに対する、ある食品化学物質への一生よりも短い規則的な暴露が毒性学的に懸念される場合がある。すなわち、一生の間ずっと経験するとは予想されないが、急性暴露評価において通常考慮される 24 時間よりも長期に予想される暴露量が懸念される場合がある。長期食事性暴露は、標準の年齢/性別グループ(平均集団並びに多量消費者)に対して日常的に推定することができ、6.6.5 項及び 6.6.6 項に記述されているとおり、総集団に対する食事性暴露量推定の一環として報告することができる。多量消費者のシナリオは、一生より短い食事性暴露(すなわち、1 日以上数年未満の期間の規則的な多量消費)に対して、十分保護的であると考えられている。

特定のライフステージ(例えば、乳児、幼児、妊婦、高齢者)が毒性学的なプロファイリングの過程において潜在的な“脆弱なグループ”として同定される場合には、対象となる集団グループに対する食事性暴露量推定値は、リスクの特徴づけのステップにおいて別々に議論される可能性がある(第 7 章参照)。例えば、鉛は、乳幼児の発達に悪影響を及ぼす可能性があるため、このグループを対象とした長期食事性暴露は別々に評価される。特定のライフステージにおける食事パターンを原因として、集団のサブグループが脆弱になる可能性があり、特別な考慮が必要になる。例えば、母乳や哺乳瓶で育った乳児は単一の食品のみを消費しており、幼児が消費する食品は大人に比べて種類が少なくなりがちである。また、継続的な暴露の事案の考慮が必要になる場合もある。これは、日単位を超えて週単位で個人またはサブグループによってある食品バッチが消費される場合であり、その食品の消費者は、その期間の平均濃度に比べて高い濃度の化学物質に潜在的に暴露される場合である。

6.2.4 総量暴露評価

総量暴露とは、多様な経路(経口、経皮、吸入)と多様な由来(食品、飲料水、住居/職業)にまたがり、単一化学物質に関して統合された暴露である。総量暴露評価では、急性あるいは長期の食事性暴露量推定が必要とされる場合がある(6.6.4 項並びに 6.6.5 項を参照)。適切なデータが利用できる場合には、リスクの特徴づけの最終段階において、全ての由来(経口また経口によらない暴露の起源)からの統合的な暴露が評価される。

歴史的に見れば、農薬と動物用医薬品の残留物の安全性及び化学汚染物質への暴露に伴うリスクは、単一の化学物質並びに単一の暴露経路であるというシナリオに基づいて評価されてきた。すなわち、個々の化学物質暴露のシナリオを別々に評価することによって、リスク評価者はリスクを評価し、リスク管理者は管理オプションを開発してきた。異なる経路の暴露を評価する責任が、各国政府や国際機関の異なる部署にあるために、異なる経路からの総暴露量評価の問題は悪化した。

この懸念は、「乳幼児の食事における農薬」と題された全米研究評議会(the United States National Research Council)により発表された報告書(USNRC, 1993)において、1993 年に認識されていた。続けて、英国毒性委員会(the Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment of the United Kingdom Food Standards Agency)(FSA, 2002)、オランダ保健評議会(the Health Council of the Netherlands)(2004)、Boon 等(2004)、欧州食品安全機関(the European Food Safety Authority)(EFSA, 2007) によって、類似の報告書が発表された。これらの報告書により、乳幼児の食事に含まれる農薬を原因とする健康危害リスク評価の改善策が勧告された。勧告の 1 つは、農薬への潜在的な暴露源(経口並びに非経口)の全てを考慮することであった。

総量リスク評価の実施に関するガイダンスは、米国環境保護庁(the United States Environmental Protection Agency; USEPA)によって、2001 年に初めて発表された(USEPA, 2001)。2016 年に EFSA が実施した、化学物質に対する非食事性暴露リスク評価方法のより最近のレビューでは、消費者製品の使用や環境経由の潜在的な暴露が網羅されている(EFSA, 2016a)。

6.2.5 累積暴露評価

累積暴露は、食事単独あるいは複数の暴露源に由来する、同一の作用機序、エンドポイント、同族体、標的器官を持つ複数の化学物質に対する統合暴露である。代謝物や有効成分を含む一群の化学物質を対象とした健康影響に基づく指標値(例えば、グループ ADI/TDI)が、適用される場合もある。例えば 2 つの農薬が同一の効果を発揮するのだとすれば(例えば、有機リン系農薬はアセチルコリンエステラーゼの阻害を介して作用する)、両方の化学物質に特定の期間暴露されることが、相加的なあるいは相乗的な結果

に至る可能性がある。標準的な食事性暴露量評価の方法論は、この潜在的な可能性を考慮していない。

食品に含まれる農薬残留物の累積リスク評価は、USEPA(2002, 2003)が先駆けて行った後、最近では他の機関によっても開発されてきている。WHO の国際化学物質安全計画 (WHO's International Programme on Chemical Safety; IPCS) や経済協力開発機構 (Economic Co-operation and Development; OECD) は現在、“累積リスク評価”ではなく、“複数の化学物質に対する統合暴露のリスク評価”の用語を使用している (IPCS, 2009b; Meek et al., 2011; OECD, 2018; EFSA, 2019d)。急性あるいは長期の食事性暴露量の推定が累積暴露評価に必要な場合があり、その詳細については以下に議論されている(6.6.8 項を参照)。化学物質の中には、長期の半減期をもち体内からゆっくりとしか排出されないものがある。その結果、繰り返し暴露されることで生物蓄積、すなわち時間の経過とともに身体への負荷が増えることになる。この理由から、食事性暴露量よりもむしろ、身体に蓄積された量(身体負荷)が、これらの化学物質のリスク評価において使用されるより適切な暴露のエンドポイントとして一般的には考えられる。そのような場合、リスク評価のための暴露量推定には、2つのオプションがある。1)ある決められた時点において長期食事性暴露量を推定する(6.6.5 項を参照)、そして/あるいは、2)時間経過とともに蓄積する食事性暴露に相当する身体負荷量を推定する(6.6.8.4 項を参照)。身体負荷量の推定値は、化学物質あるいは化学物質のグループに対して健康影響に基づく指標値が設定されている場合には特に重要だが、暴露マージンアプローチが採用されている場合にはそうではない (FAO/WHO, 2016)。

6.3 食品における化学物質濃度データ

食事性暴露量評価の目的に応じて、異なるタイプのそして異なるソースの濃度データが選択される場合がある(6.3.1 項並びに 6.3.2 項を参照)。食事性暴露量推定に使用される濃度データの選択は、一貫した手順に基づくべきである。このことは、様々な国の食品における化学物質濃度データが利用される可能性のある国際レベルでの評価において、特に重要である。それぞれのリスク評価のために、食品における化学物質濃度データが一貫しており比較可能であるかを評価する際、サンプリング、分析そして報告の方法について検討することが極めて重要である (WHO, 1985; Petersen, Chaisson & Douglass, 1994)。WHO Global Environment Monitoring System – Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/Food)(6.3.2.3(d)項を参照)のような、異なる国の情報を照合するデータベースにおいては、データ登録のための標準化された様式が採用されている。例えば、乳児用調製乳であれば粉乳あるいは調製済み乳のいずれの濃度なのか、穀粒であれば生鮮あるいは調理済みのいずれの濃度なのか、魚であれば丸ごとあるいは切り身のいずれの濃度なのかが尋ねられる(6.5.3 項の変換係数の使用を参照)。

考慮すべき事案には以下が含まれる。

- ・ 試験設計(例えば、含まれる食品、サンプルの数、個別のサンプルあるいはコンポジットサンプル)
- ・ サンプルング設計(ある国における地理的に異なる地域にまたがるサンプルの代表性、季節や年間を通じたサンプルング、標的あるいはランダムサンプルング)
- ・ サンプル調製と加工(分析前に、食品が洗浄されたか、選別されたか、生鮮か、調製されたか、あるいは調理されたかを含む)
- ・ 分析法(検出限界(LOD)、定量限界(LOQ)、報告限界(LOR)を含む)
- ・ 品質保証手順
- ・ データの報告(例えば、不検出結果の取扱、報告される結果の基礎；生鮮重量と液体重量のどちらに基づくのかといった)

食品における化学物質濃度の調査を目的としたサンプルング(例えばサンプルングプラン計画とサンプルング手順)、分析法、品質保証に関する詳細情報は、付属書 6.1 に示されている。食事性暴露評価に使用される食品化学物質濃度データの報告に関しては、6.5.3 項並びに 6.5.4 項に述べられている。

Table 6.3. 食品中化学物質濃度データのソース

食品中化学物質	規制前の食事性暴露評価	規制後の食事性暴露評価 ^a
食品添加物、新規食品	提案されたMLs 提案される事業者による使用量	報告されている、事業者使用量、食品表示データ(使用のみ) 食品産業調査 モニタリング並びにサーベイランスデータ トータルダイエツスタディ
汚染物質	モニタリング並びにサーベイランスデータあるいはデータがない場合には提案されるMLs トータルダイエツスタディ モデルダイエツからの移行データ(包装材料)	MLs モニタリング並びにサーベイランスデータ トータルダイエツスタディ
農薬残留物	提案されたMRLs 作物残留試験で得られた最高の濃度 STMRの濃度	モニタリング並びにサーベイランスデータ トータルダイエツスタディ

動物用医薬品残留物	提案されたMRLs 残留物消長試験	モニタリング並びにサーベイランスデータ トータルダイエツスタディ
栄養素	栄養強化のために提案されるMLs 最大要求量 食品消費量データ	モニタリング並びにサーベイランスデータ 食品消費量データ(6.3.2.3(c)項を参照) 食品事業者調査 食品表示データ(表示があればその使用あるいは量) トータルダイエツスタディ

ML: maximum level; MRL: maximum residue limit; STMR: supervised trials median residue

^a 規制前のデータソースの全てに付け加えて

6.3.1 食事性暴露量推定に使用する濃度データの選択

規制前また規制後の食事性暴露評価のために、食品化学物質濃度データを選択するために異なるアプローチが必要とされる。食品化学物質濃度データの潜在的なソースについて、Table 6.3 にまとめた。

化学物質が意図して食品に添加される場合(食品添加物、栄養素、新規食品)、規制前、規制後のいずれであっても、一般に、食品化学物質濃度データは製造事業者あるいは加工業者から入手あるいはそれらのものによる推定が可能である。作物あるいは家畜に投与される農業用化学物質については、規制前のプロセスにおいて、スポンサーあるいは事業者から、食品中残留物に関する試験データ/残留消長試験データが入手されるようにすべきである。農薬と動物用医薬品の残留物に関しては、規制のための残留物の定義(指標化合物と呼ばれる)が、該当する健康影響に基づく指標値の確立並びに食事性暴露評価の両方を含むリスク評価における検討に必要とされる残留物の定義(有効成分に毒性学的に重要な代謝物を加えたもの)とは異なる場合がある。これらの場合、有効成分と代謝物の両方について、濃度データが必要とされる(付属書 6.1 の A6.1.2 項参照)。

食品における全ての化学物質に関するデータは、食品の生産網において、例えば生鮮品目であれば農場において、あるいは生鮮並びに加工食品であれば小売店において、食品を採取し分析することで得ることができる。食品における化学物質濃度の国内あるいは国際データベースが利用できる場合がある(6.3.2.3 項を参照)。

食品添加物や添加された栄養素のような原材料に関しては、食品ラベルの原材料リストをみれば含まれていることが分かるが、情報が提供されない限り、量は分からない(例えば、カフェイン含量やビタミン D の強化量)。いくつかの栄養素に関しては、食品表

示の栄養成分表示欄から食品濃度データが利用できる場合があるが、総量表示である場合もある(元々存在する量に添加した量を加えたもの)。流通食品の食品表示ラベルのデータベースが国によっては整備されていることや、料金を支払い利用できる場合がある。しかし、これらのデータベースは、現在の食品流通の状況を最新に保つために、継続的な費用を必要とする。

急性あるいは長期の食事性暴露評価のいずれが必要なのかによって、食品における化学物質濃度データの選択も決まる。急性及び長期の食事性暴露評価の両方に対して、決定論的アプローチ、精緻な決定論的アプローチ、あるいは確率論的アプローチを取ることができる。確率論的アプローチにおいては、利用可能な濃度データのパラメトリックあるいはノンパラメトリックな分布が使用される(6.6.3 項を参照)。消費者は時間の経過とともに濃度分布のある範囲に暴露され、その結果、消費者の長期暴露は食品あたりの平均濃度に関連づけられることから、一般に、長期食事性暴露評価において、濃度データ分布は使用されない。特定の場合、例えば、消費者がある食品添加物あるいは強化剤をいつも高濃度に含む可能性のある食品ブランドを決まって消費するような場合、あるいは食品における化学物質濃度を増加させることが知られる局所的な汚染がある場合、これらのことを反映するために、消費モデルにおいて平均値よりも高い濃度が選択される場合がある。

国際委員会並びに食品の安全あるいは規制機関は、食事性暴露評価で使用するために、各国政府により提供された食品における化学物質濃度のデータや、国際的なデータベース(例えば WHO GEMS/Food)や科学文献のようなその他のソースにアクセスする可能性がある。可能な限り、データのソース、調査のタイプあるいは設計、サンプリング手順、サンプルの調製、分析法、LOD あるいは LOQ、そして品質保証手順に関する詳細情報をもつことが重要である。この背景情報が、異なるソースからのデータが食事性暴露評価において適切に使用されることを保証する。

評価において、採用したアプローチ、食品における化学物質濃度データの選択及び食事性暴露評価に使用した値の導出に関する基本的な理由を明確に宣言すべきである。データのソースについては、常に慎重に記述し評価すべきである。

6.3.1.1 急性食事性暴露量推定のための濃度データ

急性暴露量の決定論的推定には、濃度データ分布範囲の最高値の推定値が必要になる。例えば、農薬の場合、適用前の作物残留試験により得られる残留物濃度の最高値が使用される。濃度データの分布が利用できる場合には、信頼できるパーセンタイル値の最高値が使用される。一部のデータセットは満たすことができないかもしれないが、分布し

ている食品中化学物質濃度の頑健な(統計学的に妥当な)97.5 パーセンタイル値を導出するために、必要とされるデータポイントの最小数がある。データポイントの必要最小数を満たせない場合には、より低いパーセンタイル値が選択されるだろう(90 パーセンタイル値や 95 パーセンタイル値)。

中心傾向の推定値(平均値、中央値)しか与えられていない場合には、要約されたモニタリングデータは急性食事性暴露評価に適切ではない。分析の前に、あるいは報告の目的に対してサンプルがプールされている場合には、モニタリングデータは単一の食品単位における最高残留物濃度の信頼できる推定値を与えず、農薬残留物の急性食事性暴露評価のためのモデル化された食事において使用されている変動係数のような、補正係数が必要になる場合がある(6.6.4項を参照)。個別濃度データの分布が利用可能な場合には、変動係数を適用する必要はない(EFSA, 2019d)

6.3.1.2 長期食事性暴露量推定のための濃度データ

長期食事性暴露量の決定論的推定に使用するために、個々の食品あるいは食品グループを対象とした濃度データセットから、平均値のような要約統計量が導出される場合がある。この場合、プールされたあるいは要約されたモニタリングデータを推定に使用することが検討される。規制前評価においては、提案される最大濃度(MLs)あるいは最大残留基準値(MRLs)が使用される場合がある。

濃度データが、小さな割合で含まれる高値あるいは外れ値によって分布の右側に強く歪む場合がある。この場合、平均値は中央値に比べて非常に大きな値となる。算術平均を使用する代わりに選択肢には、1)特にデータポイントの少ない化学物質の場合には、中央値の濃度の使用、2)暴露される可能性のある濃度を代表していないと考えられるのであれば、外れ値を除外し分布をトリミングすること、3)中央傾向の値を決める別の方法(例えば最頻値や幾何平均)の使用が含まれる。そうすることで、小数の極めて高い値の影響が低減される。食事性暴露評価において幾何平均は通常使用されていないが、データ分布が歪んでいる場合あるいは中央値が LOD あるいは LOQ 未満の場合には使用される場合がある。

LODあるいはLOQを下回る結果が全体の50%を超えるデータセットから導出された中央値は、検出された値の程度によって全く影響を受けず、定量されなかった(すなわち<LOQ)あるいは検出されなかった(すなわち<LOD)値の処理に関する想定に依存するだろう。これに対し、平均値は、極めて高値の結果の一群によって、極めて強い影響を受ける可能性がある。同一食品に対する異なるデータセットに含まれるLODs/LOQsが類似しているならば、計算される平均値は影響を受けないかもしれないが、一部の

LODs/LOQsがその他に比べてより高い値である場合には、実質的な影響が現れる。ソースの異なるデータを含めることについては、食事性暴露評価に使用するために用意された個々のデータセットごとにケースバイケースで考えるべきであり、行った想定 of 全てを記録する必要がある(6.5.4項を参照)。しかし、統計学的な観点からは、中央値を使用することの正当性に異なる意見がある。その意見とは、消費者はフードサプライからランダムにサンプリングしているのだから、彼らが暴露されるであろう長期の濃度は平均(算術あるいは幾何)であって、中央値ではないというものである。

一般に、統計学的に妥当な平均値を導出するのに適切なサイズのデータセットがある場合(データポイントの最小数を満たすあるいは良くコンポジットされた単一の試料がある場合)には、平均濃度が使用される。適用される規則は組織によって異なる可能性がある。例えば、平均値と中央値のうちより高い方が選ばれる場合がある。異なるタイプの食品化学物質について平均値あるいは中央値を使用する例を以下に示す。

- 食品添加物や栄養素のように意図して食品に加えられる化学物質また新規食品については、長期間にわたり予想される食品中濃度を反映させるために、しばしば平均濃度が使用される。その平均濃度は、製造事業者が使用するデータや、モニタリングそしてサーベイランスのデータから導出される場合がある。消費者が特定のブランド/製品を決まって消費する可能性があり、その中に化学物質濃度が他に比べて高くなる製品が含まれていた場合には、多量消費モデルのためにその製品の濃度が選択される可能性がある(例えば、FSANZ, 2011a; EFSA, 2017bを参照)。規制前の評価には、提案されるMLが潜在的な食事性暴露量の推定に使用される場合がある。
- 食品に栄養素が元々含まれている、あるいは強化あるいは補助のために添加される場合がある。食品における栄養素の濃度は、サンプルサイズが小さい場合でさえ、従来から食品成分表において示されてきた。食品に栄養素が意図して添加された場合には、事業者は食品における意図された総濃度に関する追加情報を提供することができるだろう。食品表示の栄養成分欄に栄養素の総濃度が表示されることもある。
- 食品になる作物あるいは家畜に農薬あるいは動物用医薬品を投与した後に、食品から検出される可能性のある農薬と動物用医薬品の残留物については、残留物濃度の中央値を使用するのが慣例である。残留物濃度の中央値は、農薬の作物残留試験(作残試験中央値; STMR)、あるいは規制前の食事性暴露評価において検討するために提出される動物用医薬品の消長試験から導出される。これらのアプローチは現在、JMPRとJECFAにより使用されている。多くの試験に関して、各データセットに含まれるデータポイント数が少ないことは、平均濃度の導出が統計学的に妥当でない可能性がある。

るため、中央値の導出が望ましいとされている。モニタリングデータやサーベイランスデータが利用できる場合があるが、これらのデータは販売されているあるいは消費される食品における化学物質濃度に関してより正確な情報を提供するので、平均値を導出することが可能である。

- ・ 汚染物質については、モニタリングデータやサーベイランスデータから導出された、食品における化学物質濃度の平均値が、しばしば食事性暴露量の推定に使用される。濃度データが極端に歪んでいる場合には、中央値が選択される場合がある。また、LODあるいはLOQ未満の結果の割合が高い場合には、幾何平均が使用される場合がある(6.5.4項のLOD/LOQの取扱参照)。コンポジットサンプルの一連の分析が行われる場合、それは実質的にコンポジットサンプルに含まれる各ユニット成分の平均であるため、中央値に比べてコンポジットサンプルの平均がより適当であると考えられる場合がある。

ある食品がたくさん個別ユニットや個別ソースにまたがって幅広く混合される場合(例えば、穀粒、乳、オレンジジュース、油)、急性並びに長期の食事性暴露評価の両方にとって、混合品目における化学物質濃度を個々のサンプルあるいはコンポジットサンプルの平均濃度から推定することが適切になる場合がある。

6.3.2 食事性暴露量推定に使用する濃度データのソース

食事性暴露評価に使用するための、食品における化学物質濃度に関するデータの潜在的なソースについて、以下に議論する。選択は、評価の目的と利用可能なデータとに依存する。精緻な食事性暴露量推定において、変換あるいは希釈係数が濃度データに適用される場合がある(6.5.3項参照)。

6.3.2.1 最大濃度(MLs)並びに最大残留基準値(MRLs)

食品に意図して加えることが提案されている化学物質を対象とした規制前の食事性暴露評価においては、最大濃度(MLsあるいはMRLs)を使用すべきである。これらの濃度が、規制後評価において、多層化アプローチにおける評価の最初の段階でも使用される場合がある。この保守的な評価において安全上の懸念が生じない場合、第二段階として、測定された濃度データの取得が必要でなくなる場合もある。その他の情報が利用できない場合には時おりMLsが使用されることもあるが、汚染物質に関しては、モニタリングデータあるいはサーベイランスデータの使用が望ましい。データに含まれる潜在的な不確かさについて検討する場合、MLsあるいはMRLsを導出する方法について理解することが重要である。これらの方法は、Codex委員会と各国のレベルとで異なる場合がある。

The FAO/WHO's Codex Alimentariusあるいは“Food Code”は、Codex委員会において採択された規格、ガイドライン、実施規範の集まりであり、消費者の保護と公正な食品貿易の促進を目的としている。食品規格は、食品における異なるタイプの化学物質を対象としたMLs並びにMRLsに関する情報を提供しており、それには食品添加物、汚染物質、天然毒素、農薬残留物、動物用医薬品残留物、そして新規食品が含まれる (<http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/en/>)。

食品添加物、新規食品、添加された栄養素については、提案される MLs が事業者あるいは食品製造者からの情報に基づいている。それらの情報は、食品安全機関あるいは規制当局への新たな食品化学物質または原材料の申請、あるいは使用拡大に関する申請の際に、通常提出される。食品において必要とされる技術的機能を達成する一方で、消費者の安全を維持するのに十分であるかが評価により決定される。

- ・ 食品添加物については、食品業界から提案された MLs が該当する食品安全機関あるいは規制当局により評価される。JECFA の評価に関していえば、JECFA に提出された MLs 案が検討され、Codex 食品添加物部会に勧告され、Codex 総会によって最終決定される。
- ・ 栄養素と新規食品の一部については、添加されたものと天然由来の対象物質の両方が暴露評価で考慮されなければならないため、評価が複雑である。天然由来のデータは事業者から提出されるデータに含まれていない場合がある。JECFA の評価に関しては、MLs が Codex 食品添加物部会あるいは Codex 栄養・特殊用途食品部会に勧告され、Codex 総会によって最終判断される。

農薬と動物用医薬品の場合には、提案されるMRLsは通常、優良実施の考え方にに基づき、消費者の安全性が考慮されている。

- ・ 農薬残留物に関しては、MRLs は、害虫管理のような技術的機能を達成するために必要な投与農薬量を決定する適正農業規範の下で実施される作物残留試験の結果に基づいている。MRLs は、評価を実施する、関連する食品安全機関あるいは規制当局によって導出される。JMPR の評価では、JMPR に提出された作物残留試験データに基づき MRLs が提案され、Codex 残留農薬部会に勧告され、Codex 総会によって最終決定される。
- ・ 動物用医薬品残留物について、MRLs は、必要な技術的機能を達成するために家畜

に投与される動物用医薬品に必要な量を決定している「動物用医薬品の使用に関する適正実施基準」に従って実施された管理残留消長試験の結果から、該当する評価実施機関や規制当局によって導出される。JECFA の評価については、JECFA に提出された残留消長試験の結果に基づき MRLs は提案され、Codex 食品残留動物用医薬品に勧告され、Codex 総会により最終決定される。

汚染物質については、提案されるMLsは、一般に“合理的に達成可能な低濃度(ALARA)”の原則、すなわち、フードサプライから食品を取り除くことなく合理的に達成可能な汚染物質の最低濃度に基づいている。食品規格の設定と同様に、追加のリスク管理手順が必要になる場合がある。それには、食品表示、汚染された食品の消費に関する消費者への助言提供、農業や製造における取組の変更、あるいは公衆安全を改善するために食品以外の汚染源を制限すること等が挙げられる。JECFAの評価結果は、MLs勧告案としてCodex汚染物質部会に提供され、Codex総会によるレビューと採択に諮られる。公衆衛生への重大なリスクがありそして国際貿易上の問題が知られるもしくは予想される汚染物質であり、また食事性暴露への重大な寄与がある品目についてのみ、汚染物質のMLsはCodex規格において通常設定される(MLs設定原則の全項目は、the Codex General Standard for Contaminants and Toxins in Food and Feed; FAO/WHO, 2010を参照)。

汚染物質の長期食事性暴露評価に関して、規制前の食事性暴露量の推定は、一般にモニタリングデータとサーベイランスデータに基づくが、利用可能な情報がそれ以外にない場合には、個別食品を対象とした既存のMLsが使用される場合もある。より精確な推定値を得るために、全ての該当食品における濃度が食事性暴露評価に含められるべきである。すなわち、潜在的なバックグラウンド暴露が考慮されるべきである。汚染物質を対象とするMLsは通常、消費される状態の食品における実際の濃度を反映していないため、モニタリングあるいはサーベイランスデータが利用可能であるならば、食事性暴露評価において使用することが望ましい。

汚染物質については、それを含む食品にある化学物質の ML を設定することが、長期にわたり、その化学物質に対する将来の集団の暴露量に影響を与える可能性がある。ML を超過する濃度で汚染物質を含む製品が市場から排除されることで、食品における汚染物質の平均濃度が低下することが期待される。

6.3.2.2 測定あるいは報告された濃度

提案されたMLs並びにMRLsは、規制前の目的に関して言えば、新しい化学物質を対象とする食事性暴露量を推定するための便利な値である。しかし、個人が常にこれらの濃度や限界で化学物質を含む食品を消費するわけではないことが認識されている。段階的アプロー

チにおいて、MLsとMRLsは、規制後評価の最初の段階において用いることができる。例えば、農薬残留物については、MRLsが最初の段階に使用される場合があり、次の段階では作物残留試験データが用いられ、これら1段階目と2段階目の評価によって、より精緻な食事性暴露量推定が必要であることが示された場合に限り、モニタリングデータが必要とされる。規制後の食事性暴露評価において段階的アプローチが採用されない場合、利用できるのであれば、測定された濃度もしくは、食品事業者により報告された使用量を使用すべきである。

(a) 作物残留試験(農薬残留物のみ)

慣習的に、食品における農薬の規制前残留データの一義的なソースは、農薬登録の一環として規制当局に提出しなければならない作物残留試験データとされている。

作物残留試験は通常農薬事業者あるいは第三者により実施され、そこでは、登録された農薬の最大使用シナリオがシミュレートされる(農薬の投与率、投与回数、収穫前あるいは消長期間など)。作物残留試験は、それらの品目が食品あるいは家畜飼料として流通できる最も早いタイミングで作物を収穫した時に、存在する可能性のある最大の残留物濃度を決定するために設計されている(許可されたポストハーベスト期間の最短)。最終的な食品あるいは飼料産品における潜在的な残留物濃度を決定するために、モデルを使用する場合がある。

これら観察された残留物濃度の最大値は、しばしば、実際に消費される食品に起こりえる残留物濃度を過大評価する。そのため、長期食事性暴露評価において、これらデータは第一選択肢ではない。代わって、STMRの値が使用される。混合される品目を対象にSTMRが使用される場合もあるが、急性食事性暴露評価には、化学物質と食品の特定の組合せについて報告される、最高濃度の残留物(highest residue)と呼ばれる最大の残留物濃度が使用される(6.6.4項を参照)。異なる農薬残留物/食品マトリクスに対するSTMRの情報は、JMPRや各国食品安全機関あるいは規制当局により公表された評価書において利用することができる。

(b) 残留物消長試験(動物用医薬品残留物のみ)

動物用医薬品については、その登録の一環として、残留物の消長試験データを規制当局に提出しなければならない。動物用医薬品残留物消長試験は通常、商業的な剤型と標的とする動物種に対する推奨使用方法を用いて、製造事業者あるいはその他の商業者によって実施される。

消長試験は、可食組織と産品における動物用医薬品残留物(マーカー残留物として決められる)の形成と消長を推定するために設計され、MRLsの導出と食事性暴露量推定の根拠として提供される。動物用医薬品の残留物消長データを統計学的に評価するためのソフトウェアベースのワークブックがFAOのウェブサイトで利用可能である

(<http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/guidelines0/residue-depletion/en/>)。このアプローチは、一義的には、線形回帰分析と個別の標的組織におけるマーカー残留物の消長に関する片側耐容限界の統計学的推定に基づいている。MRLsは、残留物の消長曲線上の選択された時点における残留物濃度の95パーセンタイル値の95%上限信頼限界となるように導出される。

適切な休薬期間における残留物濃度の中央値が、動物用医薬品の長期食事性暴露量評価の根拠として通常使用される。各国の食品安全機関あるいは規制当局により公表されるものと同様に、JECFAにより発行される動物用医薬品残留物の評価書もまた利用可能な濃度データのための有用な参照となる。対象種の全ての家畜が処理されており、MRLに相当する濃度の残留が食品にあると仮定するため、食事性暴露評価におけるMRLsの使用は、販売あるいは消費される時点で実際の動物由来食品に起こりそうな動物用医薬品残留物濃度の過大推定につながる。一般に、規制後の長期暴露量を評価する場合には、MRLの値を考慮すべきではない。しかし、段階的なアプローチの最初の段階において、あるいは消長試験において残留物の濃度が低いあるいは残留物が検出されない場合やMRLsが分析法のLOQ等のその他の考慮に基づいている場合の(高度に)保守的な食事性暴露量評価のために、MRLsが使用される場合がある。

(c) モニタリング並びにサーベイランスデータ

食品における化学物質濃度を反映したデータが、しばしばモニタリング並びにサーベイランスプログラムを通じて入手される。これらプログラムにおいて、食品が商業流通する早い段階よりも消費される時点により近いところで、食品サンプルは採取される。

モニタリングデータとサーベイランスデータには、標的サンプルあるいはランダムサンプルの分析に基づく、2つのタイプが存在する。

標的サンプルは、特定の問題に対応して行われる、規制を目的とした分析サーベイにおいて集められる(例えば、知られた供給源からの重金属汚染などの場合)。そのようなサンプルから得られた濃度データは、販売される食品全てを代表しているとは考えにくく、あるいは長期リスク評価との兼ね合いから一生涯にわたって消費される食品における濃度を代表するとは考えられないため、通常は食事性暴露評価には使用されない。

ランダムサンプルは、対象となる全ての食品化学物質の代表となる残留データを得るために用いられる分析サーベイのためのサンプリングプランを伴い、国あるいは地方のレベルにおいて利用可能であるかもしくは地域のレベルで照合されるだろう。ランダムサンプルを収集するサーベイが、一群の食品添加物(例えば、保存料)、色素あるいは包

装化学物質のような特定の食品化学物質を含む可能性のある食品を標的とすることや、重金属や農薬残留物、動物用医薬品残留物のようなより広い化学物質のスクリーニングを含むことがある。これらのデータは、一般に、購入あるいは調理される状態の食品における化学物質をよりよく特徴づけるのに役立つ(USFDA, 2019a; EFSA, 2020a,b; USDA, 2020)。

農薬と動物用医薬品の残留物を対象とした規制後の急性並びに長期の食事性暴露評価にとって、適切なモニタリングやサーベイランスのデータは、精緻な食事性暴露評価が必要とされるのであれば、作物残留試験や消長試験のデータよりも望ましい。これは、これらのデータが消費される食品における濃度をよりよく代表していると考えられるためである。作物残留試験データや残留物消長試験の結果においては、農場から市場、市場から家庭までの間に起こるかもしれない残留物の分解、あるいは消費のために食品を加工し調理する際の残留物の消失が考慮されていない。

サンプルは、ランダムに、消費により近いポイントで通常採取される。例えば、小売り店に流通する直前のターミナル市場や流通センター、あるいは生鮮市場やスーパーマーケット、食料品店などのより販売に近いポイントで採取される。そのため、そのようなサンプリングによって輸送や保管の間に起こる残留物の分解も説明される。また、農薬の場合には、食品を輸送する間の保存剤として使用された殺菌剤や生長調製剤のポストハーベスト使用に由来する残留物のデータが提供される場合もある。

モニタリングプログラムは主として規格への適合を判定することだけを目的に設計されるので、最も感度が高い分析法が使用されることはないだろう。他のデータセットに比べてLOD/LOQがより高い値になる可能性があり、食事性暴露量推定値の不確かさがより大きくなる可能性があるため、モニタリングプログラムにより得られた濃度データを食事性暴露評価に使用するのが適切ではない場合がある。しかし場合によってはこのタイプのデータが唯一利用可能なデータである場合がある。通常、分析法の感度が異なるため、異なる目的で得られたデータセットを統合することは難しいかもしれないが、可能である(6.5.4項並びに付属書6.1を参照)。このような場合、使用するデータセットの限界について、食事性暴露評価の報告書中で議論すべきである(6.6.1項を参照)。

動物用医薬品残留物の濃度は、より日常的に消費される筋肉組織の肉中よりもむしろ、動物のマーカー器官中(例えば、肝臓中の重金属汚染濃度)でモニタリングされるだろう。異なる組織中の濃度を推定するために、別の動物実験からの変換係数を利用できる場合があるかもしれないが、その使用は、食事性暴露量推定の不確かさを大きくする。

食事性暴露評価にモニタリングデータやサーベイランスデータを使用することは望ましいのだが、フードチェーンに流通する品目の小さな割合しかモニターされていないという事実によって、いくつかの限界がある。特に、採取されたサンプルによっては潜在的な濃度範囲を把握できない可能性があり、その場合、急性食事性暴露評価に使用する精確な高い残留物濃度の導出に影響を与える可能性がある。その他の限界として、リスク評価の対象となる適切な代謝物の全てあるいは有効成分が、分析法によって把握されない可能性がある。例えば、農薬のMRLに関する法的な残留物の定義には毒性学的に懸念される親化合物の代謝物が含まれており、そのために食事性暴露量推定に含める必要があるが、該当する濃度データが利用できない場合がある。

(d) トータルダイエツトスタディにより得られた濃度データ

トータルダイエツトスタディは、モニタリング及びサーベイランスデータの一部であり、原則的に、食品における農薬残留物、汚染物質、栄養素、そしてその他化学物質の平均濃度の最も精確な測定値を与える。これは、食品における化学物質濃度が“消費される状態”として、すなわち、食品がその国の集団(可能であれば集団のサブグループについても)により日常的に消費されるように準備された後に、測定されるためである。例えば、バナナの皮をむき、皮はそれに付着した化学残留物とともに捨てられる。トータルダイエツトスタディでは、安定性の低い化学物質や新たな化学物質の形成に対する影響も考慮される。食品における化学物質の平均濃度が得られるため、トータルダイエツトスタディにより得られる濃度データは、長期食事性暴露評価に対してのみ適している(EFSA, FAO & WHO, 2011)。

トータルダイエツトスタディの信頼性は、サンプルサイズ、国内における異なる地理的地域と季節変動の網羅性、サンプルの合一、そして調査期間(付属書6.1を参照)に依存する。そのため、長期食事性暴露評価においてトータルダイエツトスタディにより得られた濃度データを使用する場合には、トータルダイエツトスタディの濃度データが、使用する食品消費量データとのマッピングの目的に適しているかを検討すべきである。

トータルダイエツトスタディにおいて使用する分析法は、適切なレベルで、食品における化学物質濃度を十分に測定できるだけの感度を備えていなければならない。特に、規制の目的で使用される分析法に比べて、 $1/10 \sim 1/1000$ のLODsあるいはLOQsを持つ分析法を、トータルダイエツトスタディには使用しなければならない。

リソースが限られており、トータルダイエツトスタディのスコープが広い場合には、サンプルを重度に混合する必要がある場合がある(付属書6.1のA6.1.1項も参照)。サンプルの混合は、個々の食品ごとに行われることもあれば、食品群ごとに行われることも

ある。そのような混合は、長期食事性総暴露量の推定を妨げるものではないが、食品化学物質が何に由来するかの特定は制限される場合がある。リソースを考慮した結果として、通常、トータルダイエツスタディにおいては、個別食品品目のサーベイランスあるいはモニタリングを通じて得られるデータ(n=30~50)に比べて少ない数(通常n=1~15)の濃度データが得られる。しかし、適切に設計されたサンプリングプランに基づき分析サンプルが調製されていれば、そのサンプルから得られる濃度の平均値(中央値)は、適切に頑健なものになる。調和したトータルダイエツスタディの設計と実施に関するガイダンスは、EFSA、FAOとWHOの合同文書に示されている(EFSA, FAO & WHO, 2011)。

6.3.2.3 食品における化学物質濃度に関して公的に利用可能なデータベース

(a) Codexオンラインデータベース

Codex委員会は、食品添加物の一般規格において、MLを検索可能なデータベースを提供している(GSFA online database: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/gsfa/en/>)。農薬残留物と動物用医薬品残留物を対象とするCodex MRLsの類似のデータベースも存在する(Codex pesticide residues in food online database: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/en/> 並びに Codex veterinary drug residues in food online)。

(b) 国並びに地域のデータベース

加工食品において測定された食品添加物濃度に関する、公的に利用可能な情報がいくつかある。規制当局が、評価している食品添加物を対象とした内部利用目的のデータベースを開発し、特定の食事性暴露評価に使用された濃度に関する情報を公表している場合がある。

農薬残留物データベースを公開している国もある(例えば、USEPA, 2002; USDA, 2020)。トータルダイエツスタディに含まれる、汚染物質、農薬並びに動物用医薬品残留物、そしてその他の化学物質に関する基礎濃度データは、国によっては別々に利用可能であり、該当する国あるいは地域の機関による要約報告書が公開されている場合がある(6.6.5.2(b)項を参照)。

化学物質モニタリングのための欧州情報プラットフォーム(<https://ipchem.jrc.ec.europa.eu/>)は、欧州において収集され管理されている化学物質のオカランスデータを検索、評価、そして入手するための欧州委員会の参照アクセスポイントである(Comero et al., 2020)。このプラットフォームは、環境モニタリング、ヒトバイオモニタリング、食品並びに飼料、そして産品並びに室外空気の4つのモジュールに分割されている。The Zenodo database (<http://zenodo.org>) もまた、欧州各国に関する化学物質モニタリングデータ

の評価に使用することができる。Zenodoは、欧州OpenAIREプログラムの下で開発された一般目的のオープンアクセスレポジトリであり、欧州原子核研究機構により運営されている。研究者は、データセット、研究用ソフトウェア、報告書、その他の研究関連のデジタルアーティファクトをデポジットすることができる。個別提出にあたり、永続的なデジタルオブジェクト識別子(doi)が割り振られ、保存されたアイテムが容易に引用できるようになる。

JMPRあるいはJECFAにより実施される農薬あるいは動物用医薬品残留物、あるいは汚染物質を対象とした食事性暴露評価については、検討される物質について提出された提供データに加えて、科学文献と同様に、WHO GEMS/Food汚染物質データベースを濃度データのソースとして使用することができる(6.3.2.3(d)項を参照)。

栄養素に関しては、国並びに地域の食品成分データベースが定期的に編集され公開されており、これらのデータベースを照合するFAOのプログラムであるフードデータシステムに関するFAO国際ネットワーク(the FAO International Network of Food Data Systems (INFOODS))においてリンクが提供されている(6.3.2.3(c)項を参照)。

国内の食品濃度データを持たない国にとっては、気候、利用可能な食品の範囲、使用する食品のパターンが類似した、その他の国で得られた食品における化学物質濃度データを自国の食事性暴露評価に使用することができるかを判断することが有益であろう。

(c) 栄養素データベース

食品成分データベースには、網羅する国あるいは地域において利用可能な様々な食品と飲料に含まれる栄養素の情報が含まれている。それらの情報は食品に含まれる栄養素の化学分析に基づいており、消費のために利用できる幅広い食品を直接分析することによる濃度データが入手できない場合には、特に複合原材料の食品については、計算値や類似食品の値により補完されている。

FAOのINFOODSは1984年に設置され、世界中から食品成分データベースの詳細を収集している。ネットワークは、いくつかの地域データセンタとグローバルコーディネーターにより構成されている。国や地域のデータベースへのリンクは、ウェブサイト(<http://www.fao.org/infoods/infoods/en/>)で利用することができる。

INFOODSを介して利用可能な栄養素の地域データベースの例として、最近公開されたFAO/INFOODS 西アフリカに関する食品成分表(Vincent et al., 2020)や、国際非営利組織 EuroFIR AISBL によるデータベース“FoodEXplorer”があげられる(<http://www.eurofir.org>)。後者のデータベースには、ニュージーランド、カナダ、米国、

英国といった、欧州以外の国の食品成分データも含まれている。多くの国が自国の栄養素データベースを公開しており、中でも米国農務省による標準参照のための国家栄養素データベースは最も大きなものの1つであり、FoodDataセントラルデータベースの一部に組み込まれている(<https://fdc.nal.usda.gov/>)。

INFOODSは、食品成分活動の国際整合と支援を達成し提唱することのできるフォーラムとしての役割も担っている。この観点から、INFOODSとFAOは、高品質データの収集を促進するために、ガイドライン、基準、編集ツール、データベース、能力形成ツール、政策助言、提言ツールそして国レベルでの技術的支援を提供している。それにも関わらず、異なる国の食品には避けることのできない違い(例えば、生物多様性、品種、土壌、加工、そして強化水準)があるために、国際的なレベルで栄養素の値を容易に比較することができない場合がある。成分の同定、食品の記述や命名、分析法、表現方法、使用単位の結果として生じる人為的な差異は、データ編集アプローチの調和が進められるにつれて減少してきていると期待できるものの、現在でも評価が必要である。

新たな食品目の開発に加え、義務的にまた自発的に様々な食品の栄養強化が継続して行われていることが、食品成分データベースの管理者にとって、極めて困難な課題になっている。食品に含まれる栄養素の量を精確に把握するためには、精確な栄養素摂取量推定のために食品成分データと消費される食品の合致を確実にするための加工食品を対象とした十分な栄養素情報が利用できるようにするために、食品成分データベースを頻繁に更新すべきである。強化食品に関して、分析は、同一の食品の異なるブランドや製法にも適用するために、十分に特異的であるべきである。しかし、そのようにすることには多額の費用がかかり、十分なリソース資源を利用できない場合もしばしばである。

(d) GEMS/Food 汚染物質データベース

GEMS/Foodは、食品における汚染物質の最新の濃度と傾向に関する情報を、一般の他、政府、Codex委員会及びJECFAやJMPRのような関連機関に提供するために1976年に設立され、リスク評価に使用されるデータを提供している。WHOは、コラボレーションセンターのネットワークと世界中の認識された各国機関と協力することによって、このプログラムを実施している(http://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/gems-food/en/)。

2011年に新たなウェブベースのインターフェース(OPAL-web)が実装されて以後、食品に含まれる約300の化学物質について600万件を超えるオカランスデータがGEMS/Foodには照合されてきている。GEMS/Food汚染物質データベースには、個別食品試料並びに統合食品試料から得られた汚染物質の分析データ(生鮮品目並びに加工食品の一部)が含まれている。個別の国で実施されたトータルダイエツトスタディのデータが、WHO GEMS/Food プログラ

ムに提出される場合もある。基本的にGEMS/Food汚染物質データベースは、食品における汚染物質濃度のデータのみを照合しているが、トータルダイエツトスタディはそのスコープ対象範囲を広げているため、トータルダイエツトスタディに由来する農薬や動物用医薬品残留物のようなその他の食品化学物質データが提出されることもある。

2016年に、GEMS/Foodは民間セクターからのデータ照合を開始し、これらデータ使用を制限する特定の合意事項を策定した。タイのChulabhorn Research Instituteとの共同により、WHOはGEMS/Food データの利用を促進させるための、オンライン学習ツールを開発した。GEMS/Foodは、使用される用語の理解とデータの提出方法を支援するための情報を提供している(WHO, 2011a)。国内調査に応じて定期的に、あるいはJECFAによる評価計画のような特定の目的に対してWHOが行うデータコールに応じて、各国からデータが提出される。

6.4 食品消費量データ

食品消費量データは、食品、飲料水を含む飲料、そしてダイエタリーサプリメントに関して、個人あるいはグループが消費しているものを反映している。食品消費量は、個人、家庭、あるいは集団レベルで実施される食品消費量調査を通じて推定することができる。あるいは、集団レベルでのみ、食品生産量統計から概算することができる。

6.4.1 食品消費量データの必要事項

可能な限り、国内の食事調査から得られ食事性暴露評価に使用される食品消費量データには、食品へのアクセス、食品の消費パターン、さらには潜在的な食事性暴露に影響する可能性のある要素に関する情報を含めておくべきである。そのような要素には、サンプリングされた集団の人口統計学的特性(年齢、性別、民族、社会経済グループ)、体重、地理的地域、データが収集された季節、そしてデータが収集された曜日が含まれる。

感受性が高い可能性のある集団のサブグループ(例えば、小児、妊婦、高齢者)、並びに食品消費量分布の末端(該当する食品の低量/高量消費)に位置する個人に関する食品消費パターンを検討することもまた重要である。妊娠の情報が利用できない場合があるため、妊娠可能な年齢の女性が、妊婦の代わりとされることがしばしばある。食品消費量調査の設計が食事性暴露評価の結果に決定的な影響を及ぼす可能性があることを考慮すれば、可能な限り調査設計を調和させるべきである。全ての食品消費量調査には、食品、飲料(飲料水を含む)、サプリメントのデータを含むことが望まれる。理想的には、後進国を含む全ての国が、定期的に食品消費量調査を実施すべきであり、調査では、1人あたり少なくとも連続しない2日分の個人の食事記録を集めることが望ましい。

国際的なレベルで使用される食品消費量データには、異なる国あるいは地域の間での食品消費パターンの違いが考慮されていなければならない。国際機関により実施されるリスク評価に関しては、評価に含まれる各国の調査が、調査対象である集団に対する統計学的な代表サンプルに基づいていること、及び重要な集団のサブグループとともに集団全体がカバーされていることが重要である。

6.4.2 食品消費量データの収集

食品消費量データの収集方法には、集団、世帯、個人に基づく方法が含まれる。

集団、世帯、そして個人に基づくデータセットは、直接比較することはできず、食品消費パターンに関する異なるレベルの情報を与えることを認識することが極めて重要である。そのため、各データセットの想定と限界を理解し、リスク評価において考慮する必要がある。食事性暴露評価に使用されるデータの品質は、調査の設計、使用した方法とツール、回答者の意欲と記憶、データの統計解析と示し方(例えば、購入した状態の食品なのか、消費される状態の食品なのか)に依存する。

一般的に、個別の記録データが最も精確な食品消費量の推定値を与える。集団全体の食品消費パターンを網羅する幅広い調査では、そのサブグループによってのみ消費される食品に調査対象となる化学物質が含まれることが知られている場合には、その特定のサブグループを対象に含めるように努めるべきである。リソース資源が制限されている場合には、小規模の調査でも適切であり、特定の食品あるいは標的とする集団のサブグループ(例えば、子供、授乳中の女性、少数民族、ベジタリアン)がカバーされる。このアプローチによって、特定集団のサブグループあるいは特定の食品化学物質への食事性暴露量推定の精度が改善される可能性がある。

様々な情報、あるいは全体像の“ジグソーパズル”のピースが提供されたとき、全ての種類の食品消費量データが食事性暴露評価における妥当な役割を果たすことができる。

6.4.2.1 集団に基づく方法

集団に基づく方法により、生鮮品目としての消費のために、また一部の食品に関しては半加工品あるいは完全な加工食品としての消費のために、全集団が利用可能な食品(飲料の一部を含むが飲料水は除く)の年間量が提供される。集団に基づく方法を用いて収集されたデータは、1年あたりの国内消費に利用可能な、ある品目の年間総量を示す。その量は、集団全体に対するものである場合も個人1人に対するものである場合もある。1日消費量は、年間総量を365で割ることによって推定される。飲食の機会ごとに

消費量を推定すること、あるいは食品の消費者に限って消費量を推定することは、このデータ単独ではできない。

フードバランスシートやフードディスアピアランスデータと呼ばれることもある、複数の **supply utilization account** データのような国レベルでの食品供給データもまた、食品品目の国における利用可能性に関する総年間推定値を提供する(例えば、FAO フードバランスシートデータ：<http://www.fao.org/economic/ess/fbs/en/>)。

これらのデータは、1 人が利用可能なエネルギーと主要栄養素の平均値の計算や、生鮮品目や半加工品目の濃度データが利用可能であれば、食品に含まれる化学物質(例えば、栄養素、農薬や動物用医薬品の残留物そして汚染物質) に対する食事性暴露量の計算に使用される場合がある。これらのデータは、通常、生鮮品目と半加工品目として表され、購入した状態の食品としては表されないため、一般に、食品添加物に対する 1 人あたりの暴露量の平均の計算には有用ではない(6.5.2 項を参照)。

国の **supply utilization account** データの主要な限界は、それらデータが食品の消費ではなくむしろ食品の利用可能性を反映していることである。調理あるいは加工、腐敗、その他の廃棄による損失や、自給自足による追加は容易に評価することができない。FAO/WHO(1997)によれば、**supply utilization account**消費推定量は、世帯調査あるいは国による食事調査から導出される消費量推定値に比べて15%程高くなる傾向がある。これらのデータには、飲料水の消費量が含まれていない。飲料水の消費量データが利用できない場合には、WHOの飲料水ガイドライン(WHO, 2017)に従い、成人1日あたりの飲料水消費量として2 Lが既定値として使用される。

このような限界があるにせよ、**supply utilization account**データは、食品供給における傾向追跡、栄養素あるいは化学物質の重要なソースになる可能性のある食品の利用可能性の決定、管理対象とした食品グループのモニタリングにとって有用であろう。またこのデータは、多数の国にまたがる食品消費を、一貫する様式により表しているという点に大きな利点がある。

supply utilization accountは、特定集団に属する異なるサブグループに対する異なる消費パターン、あるいは消費の頻度を区別しておらず、そのため、個人のレベルあるいは、集団のサブグループごとのリスクについて、栄養素の摂取量あるいは食品に含まれる化学物質への食事性暴露量を評価するために使用することはできない。これらのデータセットを広範な集団のレベルで使用することは、食事性暴露評価に不確かさを持ち込むことになる(6.6.5.1項を参照)。

6.4.2.2 世帯に基づく方法

主にフードセキュリティを評価するために実施される世帯消費と支出調査は、一般集団あるいは集団のサブグループを対象とする一定期間の調査において各世帯が利用可能な食料のストックに関するデータを提供するものであり、そのデータは国レベルで使用されることが多い(Fiedler et al., 2012; Russell et al., 2018)。

世帯レベルでの食品の利用可能性あるいは消費に関連する様々な情報が収集され、その中には、世帯で購入された食品、消費された食品のフォローアップ、あるいは食品ストックの変化に関する情報が含まれる。そのようなデータは、異なる国、地理的地域そして社会経済グループの間で食品利用可能性の比較、また、集団全体における食事の変化の追跡に役立つ。

6.4.2.3 個人に基づく方法

個人に基づく方法は、ある調査における個人回答者によって消費された食品に関する情報を提供する。これらのデータは、様々なアプローチ(例えば食事記録法、食事歴法、食物摂取頻度質問票、1日以上24時間食事思い出し法)を使用して、対面、電話、あるいは電子的に収集される。調査によっては、食品消費パターンの全体像をよりよく描くために、これらの方法が組合せて用いられることがある。

一般に、指定された食品分類システムに従って、消費した食品を詳細に記述することが重要である。また、既製品の冷凍ピザあるいは家庭で調理されたビーフシチューのように、工場生産された複合食品あるいは家庭料理を、対象者が報告可能なレベルで、可能な限り主原料に分解することが重要である(6.5.1項、6.5.2項を参照。Verger et al., 2002; EFSA, 2009)。

個人レベルで記録を収集するために使用される、集団調査のために利用可能な方法とその性能の要約が、Table 6.4に示されている(a United States National Cancer Institute [NCI] による、研究目的が異なる調査において使用するための食事調査法に関する入門書からの転用：<https://dietassessmentprimer.cancer.gov/profiles/table.html>)

Table 6.4. 対象の異なる調査で使用される食事調査の方法

調査研究の特徴		24時間 思い出し法	食事記録	FFQ	食習慣質問票
研究デザイン	横断	√	√	√	√
	後ろ向き			√	√

	前向き	√	√	√	√
	介入	√		√	√
対象範囲	食事全体	√	√	√	
	食事のある部分			√	√
背景情報の詳細な把握 ^a	Yes	√	√		
	No			√	√
時間枠	短期	√	√		
	長期			√	√
昔の食事内容の照会が可能	Yes			√	√
	No	√	√		
文化間比較が可能	Yes	√	√		
	No			√	√
測定誤差の主要なタイプ	偶然	√	√		
	系統			√	√
反応性の可能性	高い		√		
	低い	√		√	√
回答完了までの時間	<15分				√
	>20分	√	√	√	
記憶の必要性	特定の食事の記憶	√			
	習慣的な食事の記憶			√	√
	記憶に依らない		√		
認知機能の必要性	高い			√	√
	低い	√	√		

FFQ: food frequency questionnaire

^a 背景情報には、食品の準備/調理の方法、食事の時間、食事の場所等が含まれる場合がある。

(a) 24 時間食事思い出し法

24 時間食事思い出し法では、思い出しインタビューの直前の 1 日(24 時間)に消費した食品と飲料(飲料水とダイエタリーサプリメントを含む)をリスト化する。そのような調査では一般に、消費した食品の種類や量に関する情報だけでなく、その食品の由来や食品を消費した時間や場所に関する情報も収集される。食事情報の収集方法に関する訓練を受けたインタビュアーの力を借りて、またインタビュアーのバイアスを持ち込まずに、食品と飲料に関する記憶を呼び起こす。通常、対面でのインタビューが行われるが、電話やインターネットを通じたインタビューが行われることもある。状況によっては、対象者自らによる思い出しが行われる場合があるが、データの信頼性が低くなる可能性がある。研究者は、回答者に参照期間である 24 時間を複数回再確認させるマルチパス

の方法を開発してきており、これにより、回答者には食品の詳細と追加食品を思い出す機会が与えられる(Slimani et al., 2000; Raper et al., 2004; Subar et al., 2012; Castell, Serra-Majem & Ribas-Barba, 2015; Timon et al., 2016)。皿やグラス、食品の個数、包装の大きさ、物差し、あるいはケーキやピザのような食品の一切れの写真によって回答者がより詳細に食品の1回あたりの摂取量を決める手助けになる、食品のモデル集が提供されることが多い。

非連続の思い出し記録を繰り返し集めることにより、消費における個人内と個人間の差を分離するモデリング技術によって、習慣的な食品の消費量を推定することができるようになる(6.5.6 項を参照)

(b) 食事記録法

食事記録、あるいは食事日記は、対象者(あるいは観察者)に対して、特定の期間(通常7日以内)に消費した全ての食品の報告を求める。食事記録では通常、消費した食品の種類や量に関する情報だけでなく、その食品の由来や食品を消費した時間や場所に関する情報も収集される。消費量は、可能な限り精確に測定されるべきである。消費量は重量あるいは容量の測定によって決定される。

(c) 食物摂取頻度質問票

食物摂取頻度質問票は、“リストに基づく食事歴法”と呼ばれることもあるが、個々の食品あるいは食品群の構造化されたリストによって構成されている。食品リストにある各アイテムについて、1日、1週間、1ヶ月あるいは1年の間に、その食品を食べる回数を推定することが、回答者には求められる。摂取頻度カテゴリーの数とタイプと同じように、食品アイテムの数とタイプが変化する可能性がある。この情報は、ある食品が対象集団によって与えられた期間のうちに、定期的に、低頻度にあるいは全く消費されないかを決定するために使用することができる。ただし、調査によって使用されるカテゴリーの定義は異なる可能性がある。食物摂取頻度質問票には、非定量式、半定量式あるいは定量式がある。非定量式質問票では1回あたりの摂取量は特定されないが、半定量式質問票は典型的な1回あたりの摂取量を提供する。定量式食物摂取頻度質問票では、回答者は、典型的に消費する食品をどのような量で示すことができる。食物摂取頻度質問票には、通常の商品処理の方法、肉の脂身を取り除くか否か、ダイエタリーサプリメントの使用、消費するある種の食品について最もよく消費されるブランドの特定に関する質問が含まれることがある。

食物摂取頻度質問票により調査される食事パターンの妥当性は、調査集団を対象として調査票中でリスト化された食品の代表性に依存する。主要栄養素や集団内のサブグループによっては食物摂取頻度質問票によって信頼できる摂取量推定値を得ることができないもの

もある(Schaefer et al., 2000; Thompson et al., 2000; Brunner et al., 2001; Wakai, 2009; Moghames et al., 2016)。食物摂取頻度質問票には、頻繁に消費しない食品の頻度を過大推定してしまうような、または、その回答者が“健康的でない”あるいは“良くない”と認識している食品の消費頻度を過小推定してしまうような、ある種の個人バイアスにさらされる可能性がある(Haftenberger et al., 2010)。

食物摂取頻度質問票は、一般的に、選択された食品あるいは栄養素の消費によって個人をランク付けするために用いられる。食物摂取頻度質問票は、絶対的な食事性暴露量を測定するために設計されていないが、食事性暴露量の日間変動が大きく、重大な暴露源となる食品が比較的少ない化学物質の平均的な食事性暴露量の推定に使用する場合は、その他の方法に比べてより精確な方法になる場合がある。簡易な食物摂取頻度質問票では、1つあるいはいくつかの特定の栄養素あるいは食品化学物質に焦点が当てられ、限られた数の食品アイテムが含まれる場合がある。加えて、対象食品を決して消費しないと報告する対象者を完全な非消費者とみなすことによって、ある食品に関する完全な非消費者を特定するために食物摂取頻度質問票を使用することができる。

(d) 食習慣質問票

食習慣質問票(あるいはスクリーナー)は、食への認識と信念、好き嫌い、食品調理の方法、ダイエタリーサプリメントの使用、食事場面を取り巻く社会的環境のような一般的なあるいは特定のタイプの情報を収集するために設計されている場合がある。これらのタイプの情報は他の方法にも頻繁に含まれているが、データ収集のために単独で用いられることもある。これらのアプローチは迅速な評価手順の中で一般に使用される。調査は、自由記述式あるいは、構造化された自記式あるいは面接で行われる可能性があり、また、希望する情報に依存して含まれる質問の数が変わる可能性がある。

(e) 食事歴調査

一食に基づく食事歴調査は、通常の個人による食品消費を評価するために設計されており、集団調査の目的には適していない。食事歴調査は、“典型的な週”とされることの多い特定の期間にわたる食事場面ごとに通常消費する食品と飲料の詳細なリストを含む。訓練された面接官が典型的な週の各日における回答者の習慣的な食品消費のパターンを調査する。また、この種の面接のために設計されたソフトウェアの利用が可能である(例えば、Mensink, Hatenberger & Thamm, 2001)。参照期間は、多くの場合過去1ヶ月あるいは数ヶ月とされ、参照時間枠が過去1年とされる場合には季節性の違いが反映される場合もある。

(f) 統合データ収集法

食品消費量データを収集するための全ての方法はバイアスがかかりやすい場合がある。

例えば、24時間思い出し法による栄養素摂取量には、一部の対象者ではある主要栄養素の真の摂取量が過小評価される傾向にあることが、いくつかの調査によって明らかにされている(Willett, 2001; Banna et al., 2017)。思い出し法による摂取量と真の摂取量との回帰分析の結果からは、個人は、消費量が少ない場合には食品消費量を過大推定し、消費量が多い場合には食品消費量を過小推定する傾向にある“フラットスロープ症候群”の存在が示された。個人は、“良い食品”として認識されている食品の消費量は過大推定し、“悪い食品”として認識されている食品の消費量は過小推定する可能性がある。食事記録調査の参加者は、記録を簡便にするために、自分が通常食べている食品を変更あるいは単純化する場合がある。

異なる収集方法により得られた消費データは、精確さを改善するため、また、集団調査に対する食事データの妥当性を促進するために、統合される場合がある。米国の National Health and Nutrition Examination Surveyに、食品消費量データを収集するための2つ以上の方法の使用例を見ることができる。そこでは、2回の非連続24時間思い出し法と、ダイエタリーサプリメントの使用に関する質問を含む標的化された食物摂取頻度質問票が使用されている(Ahluwalia et al., 2016)。Australian Health Surveyでは、食品とダイエタリーサプリメントの2回の非連続24時間思い出し法と食習慣に関する短い質問票が使用されている(ABS, 2013)。EFSAが実施するWhat's on the Menu in Europe? (EU Menu)食品消費調査では、EU加盟国間の3ヶ月から74歳までの人々を対象とした食品消費量データをハーモナイズするための最も効率的な方法として、2回の非連続24時間思い出し法に加えて、あまり頻繁には消費しない食品の消費とダイエタリーサプリメントの消費頻度に関する情報を集めるための短い食品傾向質問票の使用が決められた(EFSA, 2014a)。多様な研究グループが、非消費者の割合にも目を向けるために、24時間思い出し法と頻繁に消費しない食品の消費習慣に関する調査を組み合わせることを提案している(例えば Brussaard et al., 2002; Tran et al., 2004)。異なるソースからの消費量データのその他の組合せが適切な場合もあるが、食事性暴露評価の目的に依存する。

(g) 要約データの使用

個別に実施された食品消費調査のデータは、生データとして公的に利用できない場合が多く(すなわち、個人回答者レベルでのデータが利用できない場合が多く)、リスク評価者は公開されている要約統計量を信頼せざるを得ない。国家間あるいは調査間で食品消費量データを比較する場合、類似のデータ収集法(例えば24時間思い出し法)が使用されていたとしても、研究デザイン、ツール、食品分類とコーディング規則、統計解析また結果の報告方法の違いのために、結果を安易に比較することができない場合があるため、注意すべきである(Slimani et al., 1999, 2000; Brussaard et al., 2002)。

食品消費量の要約データしか利用できない場合には、要約統計量の導出のためのデー

タの取扱と同様に、6.4.1項に挙げられている基本的なデータ要件を知り文書化することが重要である。以下に留意すべき点を述べる：どのようにデータが統合されたか、品目、品目の種類(例えば生鮮果汁、濃縮果汁)、食事性暴露量推定に使用される各食品コードを対象とした最終的な食品消費量データにはどのような個別食品が含まれたのか、レシピを使用することで複数の食材からなる料理に含まれる原材料が計算されたか否か、食事性暴露量推定値は、食品消費者のみを対象にしているのかそれとも集団全体を対象にしているのか(調査回答者全員の1人あたりの推定値)、食事性暴露量推定値は一般的な消費者あるいは多量消費者のいずれを参照しているのか、一般的な消費者はどのように定義されているのか(例えば、食品消費量あるいは食事性暴露量の中央値あるいは平均値)、そして食事性暴露量推定値は、1日あたりの消費量、消費場面または食事ごとの消費量、あるいは調査期間を通じての平均値(複数日調査の場合)のいずれを代表しているのか。

6.4.2.4 典型的な食品の分量

食事性暴露評価においては、食品の単位重量、標準の分量、そして大きな分量の情報が必要とされる場合がある。単位重量と大きな分量は農薬残留物の急性食事性暴露量評価に使用され(6.6.4項を参照)、モデルとなる食事のいくつかにおいて、長期暴露量を推定するために大きな分量が使用される(6.6.5.2項を参照)。

(a) 単位重量

単位重量は、典型的な生鮮品目単位(例えば、1つのリンゴや1つのバナナ)の重量を表し、通常可食部の重量として、あるいは品目の可食部の割合に関する注釈をつけて報告される。単位重量は食事調査の一部として収集されることも、それとは別の調査として収集されることもある。国際的に推定された短期摂取量(IESTI)のような、急性食事性暴露量推定値の計算に単位重量は使用される(6.6.4項を参照)。単位重量は、食物摂取頻度質問票あるいは24時間思い出し法調査において単一の単位として報告された食品の消費量をグラム重量に変換するために使用される場合もある。GEMS/Foodは、個々の食品ごとに測定されFAO/WHO加盟国によって提出された調査結果に基づく単位重量データベースを構築し公開している (https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/IESTI_calculation20_data_overview.xlsx.)

(b) 標準的な分量

思い出し法を使用した食事調査においては、より広範な食品と飲料の消費を評価するために、標準的な分量が使用される。すなわち、“消費される状態”として報告される食品、例えば、1本のバナナ、1枚のクッキーあるいはグラス一杯のソフトドリンクといった食品に対して標準の重さが割り付けられる。これらの分量は、詳細な異なりの程度(例

例えば、異なるサイズのグラス、小/中/大の果物や野菜)に併せて特定することが可能であり、調査や国に特異的であることが多い。調査のバックグラウンドデータの一部として、国の食事調査に使用される標準的な分量を、国が公表する場合もある。例えば米国の栄養表示基準のように、標準的な分量/給仕量を食品規制において参照することが義務化されている国もある(USFDA, 2019b)。

しかしながら、標準的な分量は、その集団において消費される分量の重量の完全なばらつきを常に表しているわけではない。標準的な分量を使用することが、少ない分量の過大推定、多い分量の過小推定、それにより関連する食事性暴露量の過大あるいは過小推定につながることもある。標準的な分量の使用は非常に有用であり、実用的なツールではあるが、その使用が食品消費量データに持ち込む不確かさ、特に、食品化学物質食事性暴露量の高レベルの推定値並びに栄養素摂取量の低レベル推定値への影響には注意すべきである。

(c) 大きな分量

規制機関による様々なリスク評価のための食事性暴露評価において、大きな分量が使用されてきている。この目的に対して、大きな分量の値は、個々の消費日(すなわち、調査日は、特定の食品あるいは対象となる複数の食品が消費された 24 時間である)の記録から導出された食品消費量の高パーセンタイル値(例えば、97.5 パーセンタイル値は一般に使用される統計量である)に基づいている。リスク評価において特に求められる場合には、食事調査において別々に記録されていれば、個々の食事機会のデータから、大きな分量を導出することもできる。大きな分量には、ある食品の 1 単位重量に相当する量よりも多い量が含まれている場合(例えば、リンゴの大きな分量は、1 つのリンゴに比べて大きい)や、大きな果実や果物の単位重量よりも少ない量が含まれている場合(スイカやカボチャの一切れが大きな分量になる場合)がある。GEMS/Food には、提出された各国の食事調査結果から大きな分量のデータベースが構築されている(6.4.4.2(d)項を参照)。

農薬残留物を対象とする食事性暴露評価(6.6.4 項を参照)において使用するためには、大きな分量の値は、Codex 委員会における品目あるいは農薬残留物のデータが関連するその他の分類システムに対応していなければならない。果物や野菜のように大部分が生鮮食品として食べられる品目の場合には、大きな分量の値は、生鮮品目(可食部)に対して導出されるべきである。穀粒のように、品目が高い割合で加工品として消費される場合には、加工食品を対象とした残留物濃度のマッチングデータが利用できるのであれば、大きな分量の値は加工品目(例えば、パンや小麦粉)に関連づけるべきである。

急性食事性暴露量推定のための食品消費量のより高いパーセンタイル値並びにより

低いパーセンタイル値は、以下に沿って、個々の消費日に基づき定義すべきである。

- ・ 参加者 1 人に対して複数日の調査が行われている場合には、対象となる食品が消費された有効な消費日だけを使用すべきである。
- ・ 参加者 1 人に対して有効な消費日が複数ある場合、データベースにおいて消費日は独立した観察結果であると考えられるべきであり、平均をとるべきではない。
- ・ 評価の目的によって、これら記録の取扱が決められる可能性があるため、パーセンタイル値の基になっている消費日の数を明示すべきである。
- ・ 導出された数が統計学的に妥当であることを確実にするために、特定食品の消費者の数は極めて重要であり、消費者のみの食品消費量の 97.5 パーセンタイル値を導出する際には常に注意を払うべきである(6.1.3 項を参照)。

混合食品にレシピが適用されている場合には注意すべきである。また、ある特定の食品あるいは生鮮品目に対する大きな分量を導出する場合には、いくつかの混合食品、特に極めて小さな割合で対象となる原材料を含む混合食品の消費を除外するためのルールが必要になる。直感に反して、消費者による食品消費量の97.5パーセンタイル値は、食品群を対象とした場合に比べて、単一食品を対象とした場合に大きくなりやすい。これは、消費者の数がより多くなることと、より広い食品群に含まれる食品消費パターンの範囲が原因である。例えば、牡蠣の大きな分量の値の決定において、魚醤あるいはオイスターソースの消費者を除外することが考えられる。調査において、牡蠣の消費者が集団に占める割合は比較的低いことがしばしば報告される。しかし、オイスターソースや魚醤の消費者の数はより多くなる場合がある。魚醤やオイスターソースには牡蠣が極めて低い割合で含まれているため、大きな分量の値の導出にこれらの消費者を含めることは牡蠣の消費者数を増やし、牡蠣消費量の分布を歪め、大きな分量の導出に使用される消費量の97.5パーセンタイル値を小さくすることにつながる。このことは、急性食事性暴露評価においては望ましくない。この状況を避けるために、混合食品に含まれる食品原材料の最小割合を決め、それを超えた食品原材料を食事性暴露量推定に使用するレシピに加えることができるようにする。

食品消費パラメータに関する分布の大まかな形が知られているのであれば、より正確な高パーセンタイル値を予測することができる。そうでない場合には、食品消費量推定値にはデフォルトの不確かさ係数を適用すべきである。

6.4.3 体重データを使用した食品消費量の調整

体重データは、食品消費パターンを報告する国の食事調査により収集される重要な人口統計パラメータの1つである。健康影響に基づく指標値が体重kgあたりで表現されている食事性暴露評価の目的においては、集団統計量の導出に先立ち、個人単位の記録に基づく国の食品消費量データは、消費者個人の体重が個人消費量の値に紐づけられる、あるいは個人の食事性暴露量推定値に適用されるように示されるべきである。自己申告された体重よりも第三者に測定された体重を使用することが望ましい。前者を使用した場合、データセットに系統バイアスが持ち込まれる可能性がある。実際の体重はしばしば過小申告されるため、食事性暴露量推定値の不確かさが大きくなる(Merrill & Richardson, 2009)。

個人の体重データが利用できない、あるいは個人の体重が食品消費量の値と紐付けられていない場合には、対象集団の平均体重を使用すべきである。JECFAやJMPRのような国際機関により実施されている各国からのデータを含むリスク評価に関しては、各国の食事性暴露量推定に該当する国の調査から得られた平均体重を使用することが望ましい。

体重データがない場合には、以下のステップの順番に従うことにより、既定値の体重を割り付けることができる。

- 1) 体重データを収集したある国の食事調査内で体重の値が失われている場合には、体重データを報告した回答者から特定の年齢/性別グループの平均体重を計算することにより入力値を得て、その入力値を体重の値が失われている同一年齢/性別のグループに属する個人に割り付ける。
- 2) 体重データを伴わない食事調査に関しては、同一地域の国から得られている体重データを確認し、特定の年齢/性別グループの平均体重を計算し、必要に応じて個人の記録あるいは集団サブグループに割り付ける。データソースとして可能性があるのは、FAO/WHO Global Individual Food consumption databaseの要約統計量(CIFOCoss)、the FAO/WHO Global Individual Food consumption data Tool (GIFT) initiative(6.4.4.2項を参照)、あるいは、欧州の国々であればthe EFSA standard values (EFSA, 2012c)である。
- 3) 0～5歳児の子供に関する体重データのない調査に関しては、必要な年齢/性別グループについて、the WHO international child growth standards (<https://www.who.int/child-growth/standards/en/>)から体重の中央値を決める。
- 4) ある特定の国のある年齢/性別について十分な個人体重が利用できないというまれな状況では、全集団に対する体重の適切な既定値が割り付けられる(例えば、ある状況

では、USEPAとEFSAによって70 kgが成人体重として使用されている: USEPA, 2011; EFSA, 2012c)。

- 5) 上記の体重を導出するために利用可能な他のデータソースがない一般集団については、全集団に対するWHOの標準デフォルト平均体重である60 kgを割り付ける、もしくはアジア人の集団であればデフォルト平均体重である55 kgを割り付ける。

デフォルト集群体重の使用は、食事性暴露評価にある程度の不確かさを追加する。デフォルト体重が実際の個人体重を過小評価していた場合、体重kgあたりの食事性暴露量推定値は、過大推定されることになる。同様に、デフォルト体重が実際の個人体重を過大推定していた場合、体重kgあたりの食事性暴露量推定値は過小推定されることになる。リスク評価における保守性の原則からは、前者(過大推定)が、後者(過小推定)に比べてより望ましい。栄養素の適切性が評価されている場合には、その逆が真となる。

6.4.4 食品消費量データベース

6.4.4.1 集団に基づく方法を使用し収集されたデータ

(a) FAO supply utilization account データ

FAOは、1961年から、加盟国から得られた食品と農業供給のデータを統計データベースであるFAOSTAT(<http://www.fao.org/faostat/en/#home>)に蓄積している。現在は、35地域の245加盟国に関する国内統計量が利用可能である。食品供給(見かけの食品消費量)統計は、国別に公表されている場合もある。例えば、USDAの経済調査局によって集められた食品供給と需要統計が公表されている(<https://www.ers.usda.gov/topics/food-choices-health/food-consumption-demand.aspx>)。FAOSTATデータはいつでも提出することができるが、年度ごとのsupply utilization accountデータはFAOSTATを基に集計、公表される。この年度ごとのsupply utilization accountデータは、ある特定の年の食品の生産、消失、利用のデータから導出された、ヒトが消費可能な食品の量を代表している。

(b) GEMS/Foodクラスターダイエット

国の食品消費量データが利用できない場合に、代替の1つになるのが、WHOのGEMS/Foodにより公開されているクラスターダイエットのような、世界の該当する地域に関する平均食品消費量の推定値を使用することである。これらのダイエットには、食品供給が類似している国々の一般集団に対する平均食品消費量を代表することが意図されている。

GEMS/Foodクラスターダイエットは、FAO supply utilization accountに基づいており、全世

界の17グループに関して、食品の1人あたりの平均消費量を示している。国の各グループにおいて消費可能な食品量は、その集団の総数で割ってある(各地域の個々の国の人口を考慮して重み付けされている)。類似した食品消費パターンを持つ国をまとめてグループにする際に、クラスター解析のアプローチが用いられ、その結果、17のクラスターダイエットになった(Sy et al., 2013)。GEMS/Food 消費データベースでは、3つのレベルの食品分類に対して要約統計量が公表されており、最も詳細なレベル3には、総数として約500食品アイテムが含まれている (<https://www.who.int/data/gho/samples/food-cluster-diets>)。

クラスターダイエットは、WHOによって経時的に見直され更新されており、そのため、FAOにより公表されている最新のsupply utilization accountを反映していない場合がある。GEMS/Foodクラスターダイエットは、2012年に最終更新されており、10年ごとに更新される予定である。国によっては、その国の食事調査によって食品消費量データが得られておらず、ある国の消費可能な食品の量の情報だけが、食事性暴露評価に使用可能な唯一のデータになる場合もある。

GEMS/Food クラスターダイエットは、食品に含まれる化学物質の長期暴露評価のためのツールとして使用されているが、一般集団を対象とした平均食事性暴露量の推定にのみ適している。食品の多量消費者を対象とした食事性暴露量推定に使用する食品消費量の高パーセンタイル値を導出するために使用すべきではない。クラスターダイエットは、国の調査データとともに、汚染物質についてはJECFAにより、農薬残留物についてはJMPRにより、もっぱら使用されている(一部食品群について追加の分解情報を伴うクラスターダイエット)。一般に、多くのデータが生鮮品について報告され加工食品については報告されていないため、クラスターダイエットは食品添加物のリスク評価には適していない。しかし、クラスターダイエットによって、小麦粉やワインのように、特定の加工品目に関する有用な見かけ上の食品消費量データが提供される場合もある。

6.4.4.2 個人に基づく方法を使用し収集されたデータ

(a) 国による食事調査

多くの国が、国の食事調査を通じて個人のレベルで食品消費量データを収集している。継続的な調査例としては、米国のNational Health and Nutrition Examination Survey/What We Eat in America (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/wweia.htm>) やそれに関連する USEPA Food Commodity Intake Database 2005–2010 (<https://fcid.foodrisk.org/>)、韓国のNational Health and Nutrition Examination Survey (Kweon et al., 2014)、英国のNational Diet and Nutrition Survey (<https://www.gov.uk/government/collections/national-diet-and-nutrition-survey>) が挙げられる。継続的な調査例としては、中国のChina Health and Nutrition Survey (<https://www.cpc.unc.edu/projects/china>) やオーストラリアのAustralian Health Survey

(<https://www.abs.gov.au/statistics/health/health-conditions-and-risks/australian-health-survey-nutrition-first-results-foods-and-nutrients/latest-release>)が挙げられる。それらの調査は通常、国家統計局あるいは健康部局によって要約として公表され、また、プライバシーが保護される場合には、個人記録にアクセスできる場合もある。例えば、USEPAは、米国の全人口を対象とした水と飲料の消費パターンに関する要約統計量を公表している(USEPA, 2019a)。国の食品規制の構築の一貫として、食品化学物質に対するリスク評価を裏付けるために、国の食事調査データは、規制当局あるいは食品安全機関により使用される場合がある。

EUでは、全ての加盟国に対して1つの食品基準が設定されている。そのため、EC食品基準の裏付けとなるリスク評価は、それら地域のために一般にEFSAにより実施され、加盟国ごとの食事性暴露量推定値が報告書に要約されている。この作業の一環として、EFSAは各加盟国が提出した国の食事調査から得られた個人記録を照合している。EFSAはこれらの国の食事調査から得られた食品消費量に関する要約統計量を、異なる年齢グループ、一般集団、そして消費者のみにについて求め、the Comprehensive European Food Consumption Database (<http://www.efsa.europa.eu/en/food-consumption/comprehensive-database>)に公開している。食品消費量データは、国際委員会によるものも含め、外部使用の目的で利用することができ、データベースの使用に関するガイダンスが提供されている(EFSA, 2011b)。このことは、科学的なデータとエビデンスの多くをアクセス可能にしようとするEFSAのポリシーに沿っている(EFSA Knowledge Junction: <https://zenodo.org/communities/efsa-kj/?page=1&size=20>)。かつては、EU加盟国が食品消費量データを収集するために異なる方法を使用していたこともあったが、そのことは、時にデータの利用を困難にした。現在は、What's on the Menu in Europe? (EU Menu)プロジェクトが、EU全域に対して標準化された食品消費情報を収集するための食事調査ツールを提供している(6.4.2項を参照; EFSA, 2014a)。

国による調査結果は、特に国際委員会により実施されるリスク評価において、より広く使用されるために、食品消費量統計の要約としてWHOに、あるいは個別データの記録としてFAOに提出される場合がある(6.4.4.2(b)項及び6.4.4.2(c)項を参照)。国のデータセットが利用できない場合には、WHO GEMS/Food クラスターダイエットを利用することができる(6.4.4.1(b)項を参照)。食品添加物に対する食事性暴露量の推定に関しては、対象となる国における加工食品の消費パターンが類似していることが分かっている場合には、その地域から得た国のデータセットを利用することができる。しかし、栄養素、農薬残留物、動物用医薬品残留物あるいは汚染物質の評価に関しては、農業規範、気候そして土壌の違いのために同一食品における化学物質濃度が異なる場合があり、そのことは、このアプローチの実効性が低くなる可能性を示している。

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

(CIFOCOss)

CIFOCOssは、WHOにより運営されているデータベースであり、国の食事調査から得られた個人の食品消費量に関する要約統計データを含んでいる。2020年2月までに、CIFOCOssには、(2日間以上のデータを集めた調査のみ)32カ国からの情報が組み込まれている。CIFOCOssは、Codex委員会のFAO/WHO専門家委員会が長期暴露評価を行う目的で使用するために、国際的に合意された食品分類システムを使用して、同一の様式で異なる国から集めたデータを照合できるように開発された。各国の性別あるいは年齢グループごとに食品消費量データにアクセスし記述するための新しい機能の追加とともに、2018年にCIFOCOssはEFSA FoodEx2食品分類システム(6.5.1項を参照)を取り込んで更新された。このデータベースは、調査内容に応じて、成人、小児、乳児、幼児、そして一般集団に対する要約統計量を提供する。

将来的にCIFOCOssは、追加調査とFAO/WHO GIFTイニシアチブからのデータで継続更新される予定である(6.4.4.2(c)項を参照; <http://apps.who.int/foscollab>)。

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

FAO/WHO GIFTは、FAOにより運営されている無料のオンラインプラットフォームであり、国の食事調査で収集されFAO/WHO加盟国・機関により提出された定量的な個人食品消費量のデータを提供している (<http://www.fao.org/gift-individual-food-consumption/en/>)。

FAO/WHO GIFTウェブサイトでは、プラットフォーム上で利用することのできる各データセットについて、統計処理の後に、インフォグラフィックスとして、食品消費量、食品安全、栄養に関する簡易指標を利用することができる。さらに、FAO/WHO GIFTプラットフォームから共有されたマイクロデータを個人ユーザーとしてダウンロードして、さらに精緻な解析に使用することができる。GIFTの食品消費量データはFoodEX2の分類システム(6.5.1項を参照)を使って記録されており、急性あるいは長期の食事性暴露評価に使用することができる。ユーザーは、長期食事性暴露評価のために、長期のあるいは普段の消費をよりよく代表させるために、マイクロデータを統計学的に調整することも可能である(6.5.6項を参照)。

FAO/WHO GIFTデータベースから導出された食品消費に関する要約統計量(個人あたりで記録された2日間以上のデータセットの平均値、中央値、その他のパーセンタイル値)は、国のレベルでFAO/WHO CIFOCOssデータベースにおいても利用することができる(6.4.4.2(b)項を参照)。

(d) WHO GEMS/Food portion size データベース

GEMS/Food データベース (https://www.who.int/foodsafety/areas_work/chemical-risks/IESTI_calculation20_data_overview.xlsxにおいて利用可能)において、WHOにより集められている食品消費の大きな分量の値(97.5パーセンタイル値)は、FAO/WHO 加盟国・機関によりWHOあるいはFAO GIFTプログラムに対して提出された国の食事調査により得られた個人記録から導出されたものである。食品消費の大きな分量は、急性食事性暴露量推定のためのモデルダイエットにおいて(6.6.4項を参照)、あるいは長期暴露量推定のためのモデルダイエットの一部において使用されるだろう(6.6.5.2(a)項にある長期食事性暴露のグローバルな推定値[GECED]モデルダイエットを参照)。

FAO/WHO加盟国・機関の全てをよりよく代表させることを目的として、追加国から提出されたデータを含めるために、このデータベースは拡張を続けている。データの提供時には、基礎データ、使用した食品群、そして大きな分量の値の推定値を得るために使用した想定を十分に記述した追加情報が望まれる。

6.5 データ収集、標準化、取扱、報告のための方法

6.5.1 食品分類システム

各国の食事調査においては、各国に特化した食品分類システムが使用される。JECFA、JMPR、あるいはEFSAによって実施されるような単一のリスク評価においては、複数の国から得られたデータの使用について、食品分類システムの調和が求められる。

Codex食品規格は、異なる食品化学物質に対する一般的な食品分類システムを提供しており、その食品分類システムは、関連規格において食品化学物質に対するMLあるいはMRLが設定された、異なる食品グループあるいはサブグループにより決められている。農薬残留物、動物用医薬品残留物、そして食品添加物のCodexオンラインデータベース(<http://www.fao.org/fao-who-codex-alimentarius/codex-texts/dbs>)を利用することができる。使用されている食品カテゴリーを見るために、The Codex General Standard for Contaminants and Toxins in Food and Feed (FAO/WHO, 2010)を利用することもできる。しかし、Codex並びに各国の食品規格において食品を記述する方法は、消費されたとして報告された食品を記述するために各国の食事調査において使用される食品分類システムに必ずしも一致していない。

2005年以降、WHOとFAOは、国の食事調査(個人記録あるいは要約統計量)により得られた食品消費量データを提出する際に、各国が使用するための一般的な食品分類システムの開発を続けている。この食品分類システムは、マッピングプロセス(6.5.2項を参照)の使用を通じて、調査食品コードをCodex食品規格における化学物質の使用許可と照合

するために使用される。このシステムは、よりよいデータハンドリングの技術開発とともに、中央コレクションにデータを提出するためのより洗練されたコンピュータープログラムによって可能となり、発展してきた。そのような一般化されたシステムは、食品中の化学物質濃度に関するデータ提出の標準化のためにも使用することができる。国を超えて一致し比較することのできるデータセットは、国際委員会により実施されるリスク評価の一部である食事性暴露評価にとって特に有用である。しかし、国により、データの収集方法や同一食品の命名規則が異なる場合があるため、一般的な食品分類システムを使用しているからといって、必ずしも比較可能であると想定すべきではない。

FoodEx2は、FAO/WHO GIFT並びにCIFOCossプラットフォームに含まれる情報を調和させるための道具として提供されており、食事性暴露評価に利用可能なデータの質の改善を支援している(Fabiansson & Vernazza, 2012)。FoodEx2は、もともとEFSAにより開発された標準化された食品分類と記述のためのシステムであり、ヒト以外(すなわち、食品、飼料、家畜、水)の異なるマトリクスに含まれる化学物質と微生物に関する分析データの収集を調和させることを目的とした仕様を提供する。生鮮と加工食品の食品コードが含まれている(EFSA, 2014a, 2015)。FAO、WHO、そしてEFSAは、世界中で消費されている食品をカバーするためにFoodEX2をさらに拡張させることについて協働している。このことは、FAO/WHO GIFT並びにCIFOCossデータベースへの入力に先立ち、欧州以外の国の調査をより簡単にFoodEx2分類システムにマッピングすることを可能にさせる。

6.5.2 マッピングと食品レシピ

6.5.2.1 マッピング

マッピングとは、対象集団において消費されたと報告された食品を記述するために食事調査において使用されている食品分類システムを、食品規制システム(例えばCodex規格あるいは各国の食品規格)におけるMLsあるいはMRLsのような食品化学物質濃度データに対して使用されている食品分類システムにマッチさせるプロセスである。あるいは、食品消費量を測定あるいは報告された化学物質濃度に対してマッチさせるプロセスである。トータルダイエットスタディにおいては、化学物質に対する食事総暴露量の推定を可能にすることを目的として、限られた数の分析濃度を食事に含まれるより多くの食品に割り付けるためにフードマッピングが使用される(Boorman et al., 2013)。

食品消費量データは、リスク評価の目的に応じて、統合の異なるレベルで必要とされる可能性がある。例えば、食品添加物に関する食事性暴露評価に関しては、加工食品における食品添加物の規制において認められた使用量は、一般的に食品グループもしくは

サブグループのレベルで与えられているために(例えば、GSFA オンライン <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/gafa/en/>)、消費されたとして報告される食品のデータで十分であろう。しかし、その食品自身には食品添加物を含むことが認められていない複合原材料の食品に食品添加物が含まれていた場合、その食品に含まれるある原材料が食品添加物を含むならば(キャリーオーバーと呼ばれる)、レシピが必要になる。レシピの適用は、6.5.2.2項に記述されているとおり、消費される原材料の量を決めることになり、その食品の原材料に由来する食品添加物に対する暴露を、食品添加物に対する総食事性暴露量推定値の一部として推定することができる。GMOs に由来する食品を含む混合食品における新規食品(新規食品原材料を含む)は、食品添加物と同様に扱われる。

汚染物質、農薬残留物、動物用医薬品残留物に関しては、食品規制においては通常、生鮮品目のレベルで承認使用量が設定されるため、生鮮食品が通常は分析される(Boorman et al., 2013; EFSA, 2018a,b)。例えば、生鮮農産品とその半加工品目(例えば、精米や小麦粉)が、農薬残留物に関するCodex MRL規格あるいは各国の規格(6.5.1項を参照)に与えられている食品分類システムの説明どおりに分析されるだろう。汚染物質、農薬残留物、あるいは動物用医薬品残留物を対象とした食事性暴露量推定に関して、消費された食品を生鮮の原材料に分解するために、複合原材料の食品に関してレシピが必要となる。このレシピには、例えば、小麦粉を小麦に戻すような原材料を対応した生鮮品に変換するための変換係数が含まれる(6.5.3項を参照)。そうすることで、生鮮原材料に関する消費量データを、それら食品における化学物質濃度データにマッピングすることが可能である。

6.5.2.2 食品レシピ

全ての食品分類システムにおいて、混合食品や複合の料理のように直接分類することができない食品が存在する。食品はそのものとして、また混合食品の原料として消費される。例えば、牛挽肉は単一の食品として消費されることも、ビーフキャセロールの材料の1つとして消費されることもある。食品消費をモデル化する際には、消費量推定値が、全ての食品の供給源を含んでいるかどうかを知ることが重要である。

標準レシピは、混合食品の消費量を説明するために使用することが可能であり、混合食品における原材料食品の割合は各原材料食品の消費量を推定するために使用され、それにより、それぞれの調査における食品コードに紐付けることができる(例えば、USEPA Food Commodity Intake Database recipes: <https://fcid.foodrisk.org/recipes/>)。レシピに含まれる各原材料の割合は各個人により消費された混合食品の総量に対して適用され、消費された原材料の量が推定された後、個人に関する全ての供給源からの食品の総消費量に対

して加算される(例えば、「リンゴ」は生鮮のリンゴ、アップルパイのリンゴ、アップルジュースのリンゴを含む場合がある。「ポテト」はフレンチフライ、ポテトチップスやクリスプを含む場合がある。ポテトとフレンチフライが別の食品として考えられる場合もある)。マッピングアプローチと、レシピを使用したか否か、またどのように使用したかについて、文書化する必要がある。

国の調査で使用されるレシピは変わる可能性がある。FAO/WHO CIFOcOss、FAO/WHO GIFT、あるいはComprehensive European Food Consumption Databaseにおける使用を目的として、各国から国際委員会や照合機関(例えばWHO、FAOそしてEFSA)に提出されたデータを作成するために、混合食品についていつどのようにレシピが適用されたのかを特定すること、並びにその結果としてデータセットとレシピが比較可能であるかを判断することは、たくさんの課題のうちの1つである。

混合食品を原材料に分解するためにレシピを使用することは、それら原材料の消費者と考えられた回答者の割合(すなわち、消費者が増加する)、並びに消費量の分布に影響を与える可能性がある。大きな分量を導出するためにレシピを使用することの潜在的なインパクトについては既に議論されている(6.4.2.4(c)項を参照)。そのものとしては決して消費されない原材料(例えば、小麦粉)があるかもしれない。EFSAは確率論的なアプローチを開発している。そのアプローチにおいては、各個人は、レシピに関連づけて、混合食品の可能性のある原材料リストの中から、単一の食品に割り付けられている。例えば、食品消費記録においては、ミックスフルーツジュースを飲んだと報告した人の全てにレモンジュースとオレンジジュースの両方を割り付けるのではなく、原材料果実のいずれか1つに各個人を割り付ける。各果実に割り当てられる人の割合は、フルーツジュースに含まれる果実のパーセンテージ(例えば、レモンジュース5%とオレンジジュース95%)に直接関連づける。消費記録が十分に具体的でない場合もある。例えば、ある人がパンにスプレッドを塗って消費したと報告した場合、各個人は、消費されるスプレッドの確率に応じて、特定のスプレッド(バター、オリーブオイルやひまわり油のスプレッドなど)に割り付けられる。このアプローチは集団全体に対する食事性暴露量推定値の平均には差を生じない。しかし、消費者の結果には影響を与え、消費者の割合と消費者が消費するであろう量をよりよく推定する(EFSA, Dujardin & Kirwan, 2019)。

標準レシピの使用と個々の食品に対する原材料の割り付け(例えば、平均として、パンの70%が小麦粉だとすること)は、消費データにある程度の不確かさを持ち込むことになる。しかし、混合食品の寄与を考慮しなければ、誤差は顕著に大きくなるだろう。結果として、標準レシピの使用は、レシピに含まれる原材料の相対的な量に応じて、高パーセンタイルの消費者が消費する個々の食品あるいは食品原材料の量を過小あるいは

は過大推定する可能性のある変動を減らすことになる。その他の誤差の潜在的な起源は、消費量が調査された食品を化学物質濃度データがとられた食品にマッピングする際に行われる判断にある。これは、多くの場合に、食品同士の記述が完全には対応していないためである(Slimani et al., 2000)。

6.5.3 調整係数

対象化学物質が分析された食品あるいは食品規格により ML や MRL が設定されている食品の形態と、消費される食品の形態が異なることはよくあることである。濃度データに係数を適用することでこの違いを考慮することが、食事性暴露評価においては非常に重要である。そうすることで、食事性暴露量推定において消費されることが想定される化学物質の量が、実際の暴露量をよりよく反映するようになる。一般化係数、加工係数、変換係数など、調整係数には多様な種類があり得る。

調整係数は、全ての食品化学物質を対象とする食事性暴露評価において一般的に使用することが可能であり、もしくは食品と食品化学マトリクスとの組合せに特異的な場合もある。食品消費記録と食品化学物質の濃度データとを照合する場合には、慎重に調整係数を選択する必要がある。食品の 2 つの形態の間で消費される量に大きな違いを生じる可能性があるため、濃度データへの調整係数の適用を誤ると、食事性暴露評価を不正確にする可能性がある。例えば、食品記録はお湯で淹れられたすぐに吞めるお茶であるのに対し、調査では茶葉が分析されるかもしれない(カップ一杯のお茶が約 250 g であるのに対して、茶葉の重量は約 1 g である)。食品消費量は調理済みパスタで記録されているのに対し、調理前のパスタが分析されているかもしれない。食事性暴露評価においていくつかの調整係数を使用する場合には、一般化係数、加工係数、そして食品変換係数の効果が二重計上されないように、各係数の定義の確認に注意を払うべきである。

従来、調整係数は数値としても、また用語としても標準化されてきておらず、国のレベルで開発される傾向があった。食事性暴露量推定値を報告する際に与えられた追加情報(メタデータ)の一部として、値が公表されることもまれである。そのため、規制当局や食品安全機関あるいはその他のグループにより、これら係数に対して異なる用語が適用されている。国際機関による検討のために提出された国の食事調査データセットが、比較可能であるか否かを結論することがこの点において困難になることも多い。

6.5.3.1 一般化係数 (濃縮/希釈係数)

ブドウから干しぶどうを作るために乾燥させたり、ワインを作るために圧搾したりといった、食品中の化学物質の濃縮や希釈につながる加工の効果に関する一般的な情報に

基づいて、分析される食品と消費される食品とをマッチさせるために、標準マスバランスの想定が使用される場合がある。食品によっては、水分含量データを使用して食品成分表から(6.4.4 項を参照)、あるいは加工試験から、変換係数が導出されることがある。公表されている係数の多くは、農薬残留物に関する試験から得られたものである(USEPA, 1996; OECD, 2008; EFSA, 2018a,b)。

生鮮原材料にしか利用できる濃度データがない場合、加工食品における濃度を決定するために、変換係数も使われる。例えば、ミルクに対する脂肪含量の割合といったある特性に基づき、チーズやヨーグルトにおける濃度をミルクに関する濃度データから導出することができる(係数の例として、EFSA, 2018aを参照)。

6.5.3.2 加工係数

生鮮農産品の加工によって、食品における化学物質の濃度が増加あるいは減少すること、その性質が変化することがある。加工係数は、ある特定化学物質に対する、原料となった品目(多くの場合生鮮の一次品目)の濃度に対する加工食品の濃度の比であり、農薬残留物に関して最も一般的に導出される。食品における農薬残留物に関する加工係数の用語の代わりに、加工によって残留物濃度が増加するときには“濃縮係数”、減少するときには“希釈係数”の用語が使用される。

一般的に、加工試験は、食品、有効成分そして加工に特異的であると考えられ、導出された加工係数は、その農薬残留物の食事性暴露評価に使用される。特定の作物/食品に使用される場合には、有効成分登録のためにこれら加工試験が必要とされる(例えばワイングレープに農薬が使用される場合には、ジュースやワインへの加工試験が必要とされる。OECD, 2008)。

6.5.3.3 食品変換係数

変換係数は、加工に続く食品の取扱による有効成分濃度の変化を説明するかもしれない。例えば、保存、輸送、食品の処理と調理工程が、有効成分の分解と代謝物の生成につながる場合がある。各食品に特異的なその他の変換係数は、食品の表面洗浄、外皮を剥くこと(例えばバナナ)、食品の非可食部を除くこと(例えばキャベツの外側の葉)による、食品化学物質濃度の変化を説明する場合がある。生鮮農産品の可食部に対して、食品における化学物質濃度データが利用できるのであれば、これらデータは食事性暴露評価に使用される。食品化学物質濃度への摂食前の調理の影響を説明するために、変換係数が利用できる場合もある。

変換係数の中には、国あるいは地域に特異的なものもあり、国の食事性暴露評価が検

討される場合にのみ適用することが適切である可能性もある。既知の食品使用から、評価対象に含まれる全ての国の食品に適用されるという証拠がない限り、単一の国あるいは地域に関するデータから導出された変換係数を国際委員会が実施する食事性暴露評価において使用すべきではない。

6.5.4 LODあるいはLOQ未満の結果の取扱

分析調査により得られた定量されない結果(<LOQ)と検出されない結果(<LOD)を適切に扱うことは、食事性暴露評価において極めて重要である。食品における化学物質濃度データセットに含まれる非定量並びに不検出な結果の割合に依存して、それらの結果にどのような値を割り付けるかの決定は、食事性暴露量の推定に大きな違いを生む可能性がある。

食品に対象化学物質が含まれることを想定する理由がないかぎり(例えば、農薬の使用登録がされていない食品、化学物質が完全に除かれてしまうであろう強い加工が施される食品、あるいは規制により食品添加物の使用が認められていない食品であるなど)、不検出あるいは非定量濃度のサンプルはLODあるいはLOQ未満の濃度で化学物質を含んでいると想定すべきである。リスク評価者は、そのようなサンプルにどのような濃度の値を割り付けるかを決定しなければならない。科学的に擁護されることを保ちつつ、暴露評価が栄養学的にまたは毒性学的に慎重な側に誤るように(すなわち保守的アプローチの採用)、LODあるいはLOQ未満の結果に対して濃度を割り当てるべきである。

非定量あるいは不検出の食品化学物質濃度の結果を扱うための共通オプションは、1)ゼロを割り当てる(lower-bound推定)、2)LODあるいはLOQの値を割り当てる(upper-bound推定)、3)LODあるいはLOQの半分の値を割り当てる(mid-bound推定)ことである。3つ目のオプションは、真の濃度がゼロからLOD/LOQの間で一様に分布していることを想定としている。食事性暴露評価において全てのオプションの結果が示されるだろう。そして、最終的な食事性暴露量推定値に対するデータ取扱に関する決定の影響を求めるための感度分析に使用することができる(6.6.1.2(c)項を参照)。異なるオプションの結果を示すことは、化学物質の有無、形態(同族体、異性体)あるいは分布が、異なる食品タイプ間で異なる場合にも有効である。USEPA (Xue et al., 2010)並びにUSFDA (Spungen, 2019; Gavelek et al., 2020)では代替えとなるハイブリッドなアプローチが使用されており、ある特定の食品について長期にわたって検出されたデータがなければ、値がLOD未満である場合にはゼロとされる。また、当該食品から少なくとも1回は検出されたことがあれば、LODの1/2の値(もしくはLOD)が割り付けられる。

不検出あるいは非定量の食品化学物質濃度のサンプル数が多い(高度に左打ち切りになっ

ている)場合、前述のような割り当ては濃度の平均値と標準偏差の計算結果に大きな影響を与える可能性がある。特にその必要性と毒性の両方が評価される栄養素については、栄養素摂取量が意図的に過小評価あるいは過大評価されないように、不検出の場合に1/2 LODの値を割り付けることが、栄養評価に関しては歴史的に適切であると考えられてきた。食品における化学物質濃度について調査されたデータをGEMS/Food contaminants databaseのようなデータベースに提出する際には、LODとLOQの間の結果に関する“指標値”(すなわち、結果を提出する国によって不検出の結果に割り当てられた値)の情報が、データベースに提出されるメタデータの一部として有効である。

一般に、食品中に存在する可能性の高い化学物質(例えば、天然に存在する汚染物質や栄養素)について、食品における化学物質の平均濃度に対するlower-boundとupper-boundの両方を計算すべきである。食品における化学物質の平均濃度推定値のlower-boundとupper-boundの間の差は、この要約統計量における不確かさを表したものである。Lower-boundシナリオに基づく食事性暴露量推定値は該当する健康影響に基づく指標値を下回るが、upper-boundシナリオに基づく食事性暴露量推定値がその指標値を上回った場合は、問題である。この場合には、食品における化学物質濃度に関して、より感度の高い分析法を使用して集められたデータを入手することが望ましい。しかしそうでなければ、その結果に関するコメントは専門家の意見に委ねられることになる。

あるいは、最尤推定またはregression on order statistics法といったより洗練された統計学的方法を食品における化学物質濃度の打ち切りデータの平均値や標準偏差を推定するために使用することもできる。しかしこれらの方法の多くは、食品における化学物質濃度データが特定の統計学的分布に適合しているという仮定を必要とする。

非定量並びに不検出結果の取り扱いについては、これまでに繰り返したくさんの検討がされてきた(USEPA, 2000; Vannoort, Cressey & Silvers, 2000; Egan et al., 2002; Kroes et al., 2002; Renwick et al., 2003; Tressou et al., 2004; Counil, Verger & Volatier, 2005; Sinha, Lambert & Trumbull, 2006; Jain et al., 2008)。利用できるデータを最大限活用するために、左打ち切りデータの取り扱いについて、EFSAはさらに検討を進めた。その結果、サンプルの数は相対的に、推定値の精確さと精度に限定的な影響しか与えないが、左打ち切りの程度の影響は大きいことが示された。EFSAは、食事性暴露評価の文脈で、食品における化学物質濃度データの左打ち切り分布の取扱に関して、適切な統計学的検定の使用を含む、勧告をまとめた(EFSA, 2010a)。後に発表された技術報告書は、打ち切り限界に対する最も適切なカットオフ値を選択するための段階的なアプローチは、以下に基づくと述べている; 1)法的要件、2)典型的な拡張不確かさの水準、3)定量された値の分布並びに報告されたLOQsとLODs。このアプローチは、食事性暴露量推定値に付随する不確かさに

対する左打ち切りデータの影響を最小にすることを意図している(EFSA, Arcella & Gómez Ruiz, 2018)。

6.5.5 市場シェア調整

対象化学物質を含む可能性のある食品供給の割合を考慮して、リスク評価者が長期食事性暴露量の推定値を精緻化する場合がある。この市場シェア調整と呼ばれるアプローチは、食品に意図的に加えられる物質、例えば、加工食品中の食品添加物(Arcella, Soggiu & Leclercq, 2003)、栄養素による食品の強化、農薬に処理された作物の割合、が評価される場合に主として使われる。これは、化学物質に処理された可能性のある利用可能な食品の割合は既知あるいは推定可能であるためである。例えば、低エネルギーの食品にのみ、強化甘味料(低カロリーもしくはカロリーゼロ)が添加されていたり、国産食品あるいは輸入食品にのみ農薬残留物が含まれていたりする。

長期食事性暴露評価のために精緻な決定論的アプローチを使用する場合には(6.6.2.2項を参照)、食品における化学物質濃度データは食品化学物質を含むと予測される食品カテゴリーによって補正される(例えば、特定の強化甘味料を含むと予想される低カロリーの清涼飲料水の割合あるいは農薬に処理された作物の割合)。市場シェア補正係数を使用した精緻な決定論的アプローチは、典型的な消費者の食品消費パターンをよりよく反映しており、一般集団の平均食事性暴露量をよりよく推定するだろう。しかし、集団において最も暴露されている一部の人達(すなわち、対象化学物質を含む食品を常に消費する消費者)の暴露量は、実際の食事性暴露量を過小推定することになるために、正しく反映されていない。消費者のみの暴露量推定値が必要とされるのであれば、確率論的アプローチを使用すべきである(6.6.3項を参照)。確率論的アプローチにおいては、化学物質が使用されている食品の割合は、ゼロの値を割り付けた打ち切りデータの割合において反映することができる(e.g. Boon et al., 2009, 2015; EFSA, 2010a)。

食品添加物に対する食事性暴露を評価する際には、可能であれば市場シェアデータとして製品やブランドへの愛着度を考慮する。この場合には、個人が対象化学物質を平均的な濃度あるいは最高の濃度で含む全ての食品を消費する可能性を想定した一般集団を対象とした推定に加え、消費者/ブランドの愛着モデルが食品添加物の食事性暴露量推定値のために使用されるだろう。農薬に関しては、規制前のMRLsの設定時には処理された作物の割合に対する補正を考慮することが可能であるが、規制後の評価においては、集団の一部が農薬に処理された作物に由来する食品だけを系統的に消費する可能性について考慮すべきである。

6.5.6 習慣的な食品消費パターン

典型的な食事調査では、数日にわたり、幅広い年齢層にまたがる回答者から食品消費量データが収集される。厳密には真に長期の消費パターンを代表していないことを認識しつつも、一生の間の食品消費を代表あるいはモデル化するためにこれらのデータが使用される。一生涯あるいは特定の人生の段階にわたる消費者の暴露量を代表するために、単一の対象者から代表的なデータを得ることは方法論の観点から困難である。

Lambe & Kearney (1999)は、消費者の割合、大きな消費量、そして食品あるいは栄養素の多量消費者あるいは少量消費者としての個人の分類の推定値に調査期間が影響を与えるため、長期のあるいは習慣的な食品消費量及び栄養素摂取量の推定のために個人内変動を調整していない短期の食品消費量データを使用する際には、注意すべきであると警告している。しかし、一般集団に関しては、短期の食品消費量データに基づく食事性暴露量の平均推定値は信頼できる。

長期あるいは習慣的な消費量を推定するために用いられてきたアプローチには、以下の方法が含まれる。

- ・ 調査期間にわたり、各個人の1日あたりの食品消費量の平均を計算する。
- ・ 長期(例えば1年)にわたる食物摂取頻度質問票データと数日にわたって実施された食事調査から得られた消費量情報とを組み合わせる(Lambe & Kearney, 2000; Tran et al., 2004)。
- ・ 短期消費データに基づき、“習慣的な”食品あるいは栄養素の摂取量あるいはその他食品化学物質への暴露量を推定するために、統計学的アプローチを使用する。

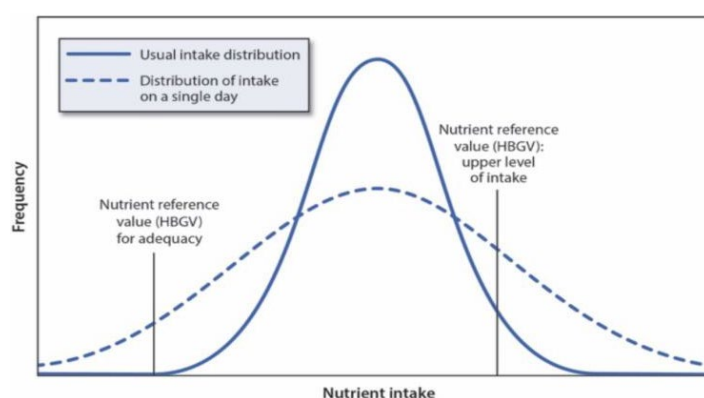
毎日ほぼ全ての人が、ゼロではない量の栄養素を摂取あるいは化学物質に食事性暴露されることになるため、主食となる食品の多くに対象化学物質が含まれる場合には、習慣的な摂取量モデルが最も適切となる。時々食べる食品の消費頻度を長期にわたりよりよくシミュレートするためには、パラメトリックとノンパラメトリックの方法が必要になるかもしれない。公的に利用可能ないくつかのモデルについて、のちに議論する(6.5.6.1項を参照)。

習慣的な摂取量モデルからは、個人内変動は除かれているが、日間変動は除かれていない。そのことにより、Fig.6.2が示しているとおり、栄養素の摂取量あるいは推定された食事性暴露量の分布の標準偏差は小さくなっている。習慣的な摂取量モデルの中には、少なくとも2日間の記録を必要とするものがある。その他のモデルでは、一部の回答者のみにおいて2日目の記録が必要とされる。栄養素の摂取量評価のために多くの習慣的な摂取量モデルが開発されており、食品化学物質に対する長期の食事性暴露量推定にも使用されている(Hambridge & Baines, 2014)。確率論的な評価においては、確率論的シミュレーションにより生成された食品消費量の個人内変動の望ましい成分が、習慣的な暴露の計算時に不適切に除かれてしまわないようにするための注意が必要である。調査日間の分散は除くべきであるが、濃度にランダムに割り付けられた分散は除くべきではない(Kuiper-Goodman et al., 2010)。

HBGV: health-based guidance value

Fig. 6.2. 栄養素に関する1日の摂取量分布と習慣的な摂取量分布との比較

長期の消費パターンをよりよく推定するために、短期の食品消費記録を調整する方法を適用することは、調整前の単一日に対する食品消費量データから直接導出される食事摂取量あるいは食事性暴露量の分布に比べ、食品または栄養素の長期摂取量あるいは食



品化学物質に対する長期の食事性暴露量の分布の幅を狭め、変動をより小さくする可能性がある(Carriquiry, 2003; Herrick et al., 2018)。集団全体を対象とした長期の平均食事性暴露量推定値については分布の幅に変わりはないだろうが、特定の食品または化学物質の消費者(平均消費者と多量消費者)のみを対象とした推定値は影響を受ける可能性がある。

習慣的な摂取量モデルは非常に時間とリソースを必要とするため、ルーチンな食事性暴露評価のためには正当化されない場合がある(Vilone et al., 2014)。

6.5.6.1 習慣的な摂取量推定のための統計モデル

習慣的な摂取量推定に利用可能な統計モデルには、Iowa State University 法、NCI 法、Multiple Source 法、Statistical Program to Assess Dietary Exposure (SPADE)モデルと logistic-normal-normal モデルがある。

2001 年に、アイオワ州立大学の統計部門の研究者等によって、摂取量分布を推定するための PC ソフトウェアが提供された(<http://www.side.stat.iastate.edu/>)。このプログラムは、栄養素の習慣的な摂取量、ほぼ毎日消費する食品、及びその他の食事成分の分布を推定するための Iowa State University 法 (Nusser et al., 1996)を実行するために使用することができる。個人内変動に対して生体指標データを調整するためにも使用することができる(Taylor et al., 2013)。

米国 NCI 法(<https://epi.grants.cancer.gov/diet/usualintakes/method.html>)は、24 時間思い出し法による、食品と栄養素の習慣的な食事由来の摂取量の特定の側面をモデル化するために使用することができる。この方法は、回帰キャリブレーションという統計学的手法を用いて、ある集団または集団のサブグループにおける習慣的な摂取量分布の推定、食事に関係のない共変量⁵の習慣的な消費量に対する影響の評価、そして習慣的な食事摂取量と健康のアウトカムとの間にある推定された関連における測定誤差が原因のバイアスの修正(少なくとも部分的に)に、使用することができる。NCI 法は、調査回答者の一部(調査された集団サブグループのそれぞれの 25%以上かつ 50 人以上)に 2 日目の記録がある場合のみ使用することができる(ABS, 2013)。このモデリング手法は、個人の習慣的な摂取量を精確には推定しない。

The German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke の旧疫学部により開発された Multiple Source 法 (<https://msm.dife.de/>)は、24 時間思い出し法の情報と、食物摂取頻度質問票データのような補助データから習慣的な食事摂取量を計算するために、無料で使用することができる。Multiple Source 法は、2 つのパートからなるシュリンキング手法(サンプル変動の効果を減少させるためのもの)によって特徴づけられる。この手法は、正の食事摂取量データと消費イベントの 2 つの回帰モデルの残差に対して適用される。食物摂取頻度質問票を追加で使用することもできる。この統計学的手法は、偶発的に消費された食品を含む、栄養素と食品の摂取量に対して適用可能である。事前に選択された社会人口統計学的な変数によって説明される摂取量の変動はこの手法の影響を受けない。

The National Institute for Public Health and the Environment of the Netherlands (RIVM)により開発された Statistical Program to Assess Dietary Exposure (SPADE) モデル

⁵ 食事に関係のない共変量には、人口統計学的な変数、健康状態、服薬状況、身体活動、身体測定値、そして食品消費パターンに影響する可能性のあるその他の非食事性の因子が含まれるだろう。

(<https://www.rivm.nl/en/spade>)は、限られた日数で測定された食品消費量に基づき、主食と偶発的に消費される食品、あるいは食事成分の習慣的な摂取量分布を推定する。また、異なるソースからの習慣的な摂取量分布を別々に推定し、それらを加算して全体の習慣的な摂取量分布を推定するためのモデルも提供されている。

その他の統計学的モデルと整合させるために、習慣的な摂取量/暴露量モデル、すなわち *logistic-normal-normal* モデル (NCI の習慣的な摂取量モデルと比較可能；上記参照) が、RIVM により開発された Monte Carlo Risk Assessment (MCRA) プラットフォーム (<https://www.rivm.nl/en/food-safety/chemicals-in-food/monte-carlo-risk-assessment-mcra>) 上で利用可能である。このモデルについては、6.6.3.3 項で説明されている。

European Trade Union Institute が資金提供するプロジェクトとして行われた利用可能な習慣的な摂取量の方法に関する既存のレビューにおいて、習慣的な摂取量の分布を推定するためのいくつかのモデルを実装した計算ツールが提供された。これに関連し、欧州での使用が推奨されている *logistic-normal-normal* モデルとともに、与えられた条件に対して最適なモデルを選択するためのガイドラインが勧告された (Van der Voet & Van Klaveren, 2010; Van Klaveren et al., 2012)。Laureano et al は (2016)、推定値の精確さを比較するために、12 の異なるシナリオに対して 1000 個のシミュレーションサンプルを使用し、栄養素摂取量推定のための上記の方法をレビューした。

6.5.7 長期食事性暴露評価に特化したデータ取扱の課題

長期食事性暴露評価では、必要となる食品化学物質濃度あるいは食品消費量のデータが容易に利用できない場合や、利用可能なデータであっても、既知の状況をよりよく反映するために、使用前操作が必要になる場合がある。

食品化学物質データについて、例えば、既に規制されている物質の追加使用が検討される場合には、使用レベルはまだ知られていないため、その代わりに提案される MLs が長期食事性暴露評価に使用される。食品添加物については、提案される使用量が、その食品添加物について望まれる技術的機能を達成するための効果検証によって知られる使用量と同じになる可能性が高いため、規制前に製造事業者によって提案されるレベルと規制後に使用されるレベルとが似た値になる場合がある。これらの新たな使用による食事性暴露量は、市場において既に使用が許可されている食品からの暴露量と合算される場合がある。MLs と測定された濃度との合算は、可能性のある総合的な食事性暴露量の全体をより精確に推定することにつながる (食品における化学物質濃度に関するデータの由来について、Table 6.3 を参照のこと)。

化学物質によっては、特に多くの同族体が存在する汚染物質については、食事性暴露評価を実施する前に、それら同族体の合計濃度が必要になる場合がある(すなわち累積食事性暴露評価; 6.6.8 項を参照)。例えば、非ダイオキシン様ポリ塩化ビフェニル (PCBs) については、JECFA 第 80 回会合において、6 つの同族体の関連性が指摘され、これら 6 つの同族体の濃度が食事性暴露評価のために合算される(FAO/WHO, 2016)。

食事性暴露評価のために利用可能な濃度データが、毒性学上の対象となる特定の食品化学物質に対するものではなく、有効成分に対する濃度データが使用される場合もある。例えば、JECFA 第 82 回会合においては、ローズマリー抽出物が食品添加物(抗酸化剤)として評価されたが、安全性評価に関しては、*carnosic acid* と *carnosol* が有効成分であるため、それらの合計が食事性暴露評価に使用された(FAO/WHO, 2017a)。

対象化合物の分解産物あるいは代謝物に対する食事性暴露評価、ひいては食品化学物質濃度データが必要とされる場合がある。例えば、JECFA 第 86 回会合において、食品サプリメントのコーティングに使用された *methacrylate copolymers* が評価された。ハザード評価によって必要とされたため、*copolymer* そのものだけでなくモノマーと追加の代謝物についても同様に、食事性暴露評価が実施された(FAO/WHO, 2019c)。

例えば硝酸と亜硝酸の間で起きるように、自然に起こるあるいは保存や加工の間に形成される、ある化学物質の異なる形態間での相互変換の可能性もまた考慮する必要があるかもしれない。食品を分析する際あるいは濃度データを解釈する際に、この相互変換の可能性の考慮が必要になるかもしれない。また別の例として、酒石酸の結晶化を防ぐためにワインに加えられ、JECFA 第 87 回会合において評価されたアスパラギン酸カリウムがある。アスパラギン酸カリウムの関連分解産物であるアスパラギン酸には D 体と L 体が存在し、ハザード評価に基づき、これら形態のそれぞれについて食事性暴露評価が必要とされた(FAO/WHO, 2019b)。

要約された食品消費量データしか利用できない場合の食品消費について、長期食事性暴露評価においては、多様な食品からのある化学物質への潜在的な食事性暴露を合計することが可能であるが、同一の集団グループが使用される場合に限られる(すなわち、調査における全回答者が対象になる場合)。個別食品の消費者集団は食品ごとに異なり、そのため、食品消費者のみにまたがる合算、あるいは異なる食品に関する高パーセントイル消費推定値に基づく食事性暴露寄与の合算は妥当でない。

6.6 食品における化学物質濃度と食品消費量データとの組合せによる食事性暴露量推定

6.6.1 序論

食事性暴露評価は、最小限のリソースと最善の有効データを使用して行われる、安全性への懸念がある物質の特定を目的とした、リスク評価の重要な一部である。リスクの優先度を定める目的からは、初期段階として高度に保守的なスクリーニング法を採用する段階的なアプローチが最も適当であろう。保守的なスクリーニング法によって安全性への懸念が特定されなければ、付加的な食事性暴露評価は必要とされない。この枠組みの次の段階では、6.1.4 項において説明され Fig. 6.2 に示されるように、特異的なあるいは精緻なデータと暴露モデル(より多くのリソースも)を徐々に取り込んだ方法が用いられる(FAO/WHO, 1997, 2006a, 2008a; EFSA, 2011a を参照)。簡単に参照できるように、付属書 6.2 には、各タイプの食品化学物質を対象に通常使用されるアプローチの要約を示した。それらアプローチの詳細と具体的な方法について以下に述べる。

食品添加物と汚染物質への長期暴露量推定のために、JECFA は段階的なアプローチを使用してきているが、現在では、このアプローチが常に最も効果的であるとは認識されていない(FAO/WHO, 2019b)。例えば、十分なリソースを持つ機関は、そのリソース(時間、データ、専門性)を最大限に活用するために、利用可能な全てのデータに基づく推定をすぐにすべきであると決断するかもしれない。あるいは、ステップごとの結果ではなく、最終的な結果のみを報告することが決められるかもしれない。全ての場合において、保守的な方向に誤り、食事性暴露を過小評価しない(栄養の不足を評価する場合には、栄養摂取量を過大評価しない)アプローチを選択することが重要である。特定の食品化学物質に対する段階的なアプローチの別の例は、文献(例えば Martyn et al., 2017 安息香酸 ; Tran et al., 2020 食用色素)にみることができる。また、ウェブツール(the Health and Environmental Sciences Institute's Risk Assessment in the 21st Century (RISK21) project: <https://risk21.org/>)も利用可能である。

対象集団のサブグループ、消費される食品(消費量、食品群あるいはサブグループ内での個別食品における化学物質濃度、加工あるいは食品調理影響に関するより保守的でない仮定)に関するより精緻な情報によって、食事性暴露量推定値を精緻化することができる。あるいは、消費者行動をより現実的にシミュレーション可能なより複雑な暴露評価モデルを採用することができる。例えば、加工や食品調理による食品中化学物質濃度への影響を反映する調整係数を取り込むことによって、食事性暴露評価が精緻化される場合がある(玄米→精米、果実→皮を剥いた果実、ジャガイモ→調理済みジャガイモ)。同様に、異なる形態の食品(生鮮、加工、食品サブグループ)の消費量推定値を与えるために、消費データを精緻化することもできる(詳細は 6.3.1、6.4.1、6.5.3 項を参照)。あるいは、ある食品グループ内での異なる食品の市場シェアを調整するために重み付け平均濃度の値が適用可能な場合もある(6.5.5 項を参照)。

食事性暴露評価を精緻化するための更なるステップは、特に関心のある集団のサブグループに対して、特定の化学物質に対する潜在的な高食事性暴露量が過小評価されないように設計されるべきである。方法においては、ライフステージの特定の段階にある集団のサブグループあるいはその他の感受性の高い集団が考慮されるべきである。精緻なリスク評価が必要とされる場合、これまでの段階において生成された毒性学的な情報もまた見直されるかもしれない、外部用量よりむしろ内部用量や毒物動態モデルといった、その他の情報を評価に取り入れることが検討されるかもしれない(ハザードの特徴づけや健康影響に基づく指標値の導出に関する詳細は第4章並びに第5章を参照)。特定の食品を多量に消費し、化学物質を含む多数の食品を消費し、より高濃度の化学物質を含む食品のブランドやタイプに愛着を持ち、懸念される化学物質を極めて高濃度で含む食品をわずかにあるいは低頻度で消費する平均的でない個人もまた、リスク評価者の関心の対象になることがある。

国際委員会のレベルでは、毒性学的な懸念あるいは食事性暴露の懸念があり、よりシンプルで労力のかからない方法を使って対処することができない場合、あるいは累積のリスク評価といった統計学的なモデリングが唯一の選択肢になる場合にのみ、精緻な決定論的あるいは確率論的方法を適用することに資源が割かれるべきである。このような場合、全体の状況を理解するために、国民集団の代表部分に対する確率論的食事性暴露量推定値が評価される場合がある。国家機関のレベルでは、リスク評価がリスク管理上の決定のために暴露に関する更なる情報が必要であることを示し、資源がある場合には、精緻な決定論的あるいは確率論的評価の実施が可能である。

モデルを可能な限り精確にするためには、同一の食品について、食品消費量のデータと食品中の化学物質濃度のデータがなければならない(6.5.2 項を参照)。信頼できる(統計学的に妥当な)食事性暴露量推定値は、食品消費量と食品中化学物質濃度の質のよいデータから導出されるのであり、複雑なあるいは完全なモデルが、不十分なあるいは欠損したデータを質のよいデータに変換することはない。潜在的な食事性暴露の状況を適切に評価するために、追加データの収集が必要になる場合がある。

以下の副項において、食品化学物質濃度と食品消費量のデータセットを組み合わせるための統計学的オプションについて、より詳細に説明する。利用可能な方法は、決定論的方法(単一点)、精緻な決定論的方法(単一の濃度推定値と個々の食品消費量の値との組合せ、あるいはその逆)、あるいは確率論的推定(消費者暴露量分布の特徴づけ)となる。何が最も適したアプローチになるかは、リスク評価の目的と入力可能なデータに依存する。食事性暴露量の最良推定値を得るために、必ずしも確率論的アプローチをとる必要

はない。多くの場合、リスクを把握するためには、包括的なデータセットに基づいた決定論的アプローチが適切である。加えて、評価の目的と利用可能なデータに応じて暴露量推定の枠組みにおける各段階において最も適した方法の選択を支援するために、濃度と食品消費量のデータセットを組み合わせるための特定の方法の例について評価のタイプ(急性、長期、一生よりは短い、そして総量暴露量と累積暴露量の評価)により整理し、説明する(Fig. 6.1 を参照)。

6.6.1.1 食事性暴露評価方法の文書化

6.1.2 項において指摘されているとおり、食事性暴露評価の実施時には、透明性確保の目的のために、選択した食事モデル、食品の定義、食品消費量と食品中化学物質濃度のデータの供給源、そしてモデルの想定に関する情報を明確な文書にすべきである。食事性暴露評価の全側面で使用される用語の定義並びに文書化される必要のある情報(メタデータ)は、6.1.3 項において概説されている。食事性暴露評価におけるデータの限界と不確かさの文書化の詳細は、6.6.1.2 項に記載されている。

食事性暴露量は、単一点の決定論的アプローチ、精緻な決定論的アプローチあるいは確率論的アプローチを用いて推定することができる(6.6.2 項並びに 6.6.3 項を参照)。急性あるいは長期の毒性学的懸念に関する食事性暴露量を推定するために利用可能な特異的方法については、6.6.4 項(急性影響)、6.6.5 項(生涯にわたる長期影響)、そして 6.6.6 項(一生よりも短い期間にわたる長期影響)で網羅されている。急性あるいは長期暴露に関して、総量暴露評価(6.6.7 項参照)あるいは累積暴露評価(6.6.8 項参照)が行われる場合もある。

全てのアプローチについて、多量消費者を含む、対象となる化学物質を含む食品を消費する一般集団、特定の年齢/性別のグループ、あるいは特定集団のサブグループの評価が関心事になり得る。食事性暴露評価において集団サブグループに関して使用された用語と立てられた仮説は、使用されたアプローチの他の詳細と併せて、文書化すべきである(6.1.3 項に概要をまとめてある)。

6.6.1.2 データの限界と食事性暴露評価における不確かさの文書化

リスク評価のリスクキャラクター化の段階(ステップ 4)においてリスク評価者によって、またリスク管理者によって食事性暴露量推定値が正しく使用できるようにするために、各暴露評価におけるデータの限界と不確かさは、可能な限り文書化しなければならない。データの変動(値の多様性)と不確かさ(データの不足あるいはリスク評価の文脈における理解の不足)とは区別すべきである。データに含まれる変動は、よりよく記述し特徴づけることはできるが、減らすことはできない。不確かさはより多くの、

あるいはより良いデータによって減少させるあるいは排除することができる(USEPA, 2019b)。

データを集め、記録し、コード化し、解析するために使用した方法の結果として、全てのデータには限界がある。これらの限界は使用した方法そのものに原因がある場合もあれば、それを使用するプロセスにおける誤りに原因がある場合もある。食事性暴露量推定値を導出するためにいくつかのデータセットを組み合わせることにより、追加の不確かさが発生することもある。これらの不確かさは、モデルの選択、利用可能な食事調査、消費された食品そして対象集団の代表性、そしてリスク評価の質問への回答を提供するために選ばれた食事モデルの適切性を原因とする可能性がある。リスクの特徴づけの段階に関しては、健康影響に基づく指標値あるいは、暴露マージンアプローチで 사용되는 BMDL にも考慮すべき不確かさが含まれるかもしれない。

(a) 食品における化学物質濃度データの不確かさ

食品における化学物質の最大濃度(MLs 並びに MRLs)を食事性暴露評価に使用すると、食品に存在する化学物質濃度を過大推定することになり、ワーストケースの解析以外に使用された場合には、食事性暴露評価に不確かさが持ち込まれることになる。しかし、段階的なアプローチの最初の段階においては、可能性のある最大の食事性暴露量(ワーストケース)を推定することが望ましいため、MLs あるいは MRLs が使用される場合がある(Fig. 6.2 を参照)。

作物に農薬を投与した後の化学物質濃度を測定する作物残留試験から得られた食品、あるいは動物用医薬品を投与した後の家畜組織から得られた食品における濃度、あるいは、食品添加物に対して事業者により報告された使用レベルは、実際に販売されるあるいは消費される食品における実際の濃度を過大推定することになるかもしれないが、最大の濃度に比べればフードサプライにおける濃度をより代表しており、食事性暴露評価に持ち込まれる不確かさはより小さくなる。食品中の化学物質濃度に関するより精確な情報が、国によって実施されるモニタリングやサーベイ調査によって、特に販売の時点に近い食品に対して行われる調査によって得られるかもしれない。測定データはより精確な食事性暴露量の推定に寄与するが、食品中の化学物質濃度に対する保存、輸送そして調理の影響は必ずしも反映されていない。最も直接的に関連する濃度データは、トータルダイエツスタディにおいて得られるような、消費される食品中の化学物質濃度の測定により得られる。トータルダイエツスタディによって不確かさは最も小さくなるが、一般に最もリソースが必要であり、また、その適用性によってトータルダイエツスタディにより得られた濃度データの利用は、長期暴露評価にのみ限定されている(6.6.5.2(b)項を参照)。

食事性暴露評価に使用するための濃度データの導出方法の選択と同様に、異なる地域からのフードサプライや通常消費される食品のタイプの違いを代表していないサンプリング、食品中の親化合物の代謝物情報の欠如、分析のエラー(付属書 6.1 を参照)により測定データに不確かさが持ち込まれる。検出されなかったあるいは定量されなかった結果に割り当てる値の想定が評価結果に影響を与える可能性があるため、平均値のような要約統計量を計算する時には、食品中化学物質濃度データセットに含まれる打ち切り値(検出されなかったあるいは定量されなかった結果)の扱いが重要である。Lowe-bound と upper-bound のアプローチから得られた値の範囲内に含まれる明示的でない不確かさに基づき、リスク管理者は、食事性暴露量推定値をさらに精緻にするために、食品に含まれる化学物質濃度の範囲について追加情報を得るために必要な時間とリソースを正当化できるかどうかを判断することができる。

より質の高いデータを収集することにより、食品における化学物質濃度データに関する不確かさを減少させることができる(付属書 6.1 を参照)。例えば、検出されないそして定量されない結果の割合を下げるために、より感度の高い分析法あるいは定量法を使用することができ、そのことは、要約統計量に含まれる不確かさの水準を減少させるだろう。データの品質に関する指標を明確にし、データの使用者に提供する必要がある。この情報は、利用可能なデータが特定の用途に対して適切であるかについて、データの使用者が決定的な判断ができるように、十分に完全でなければならない。

食品中の化学物質濃度データが歪んだ分布を持つことや、異なるデータセットが異なる LORs (すなわち LOQ あるいは LOD)を使用して集められることはよくあることであり、そのことがデータセットの統合を困難にしている。例えば、個別のデータとコンポジットのデータを1つのデータセットに統合することは最善ではない。しかし、評価において限界と潜在的な不確かさについて注釈がされるのであれば、その他の情報が利用できない場合にはそうすることが可能である(より詳細については、6.5.4 項を参照)。別々に考慮すべき農業や製造における取組あるいは環境における変化に起因する実際の変化があるかもしれないので、数年にまたがり収集されたデータセットを統合する前に、食品に含まれるある種の化学物質の濃度の経時的な変化を考慮すべきである。

(b) 食品消費量データの不確かさ

国による食事調査は一般に、調査対象集団を代表することを意図して行われるが、あるリスク評価においては、より小さな対象集団のサブグループについては、必ずしも真ではない。代表的でない調査サンプルの使用は、食品消費量データに不確かさを持ち込むことにつながる。食事性暴露評価において平均のあるいは多量消費者の食品消費量点

推定値を使用することは、報告された食品消費量の値の分布を使用することに比べ、より大きな不確かさを持ち込むことになる。食品の分類、コード化、測定における誤差と同様に、調査回答者による思い出しのエラーがあるかもしれない。これらのことは、別の場所に詳しく書かれている(EFSA, 2009)。標準レシピが使用される場合、統合された食品を原材料あるいは生鮮品目に分解するためのレシピの適用もまた不確かさを持ち込む可能性がある。しかし、このことは、統合された食品を評価に含めることが可能であることを意味しており、結果として食事性暴露評価における不確かさは小さくなる(EFSA, 2014a)。

(c) 食事性暴露量推定値の不確かさ

食事性暴露量推定値の不確かさ水準を定量化することは不可能かもしれない。しかし、どこに不確かさがありそうであるか、最終的な結果に対する不確かさの潜在的な影響について記述することは、情報の最終使用者の助けになる(Hart et al., 2003)。例えば、食事性暴露評価で使用された濃度に対する不確かさは、食事性暴露量を推定するために、検出されなかった結果に対して **lower-bound**、**middle-bound**、**upper-bound** の濃度の値を使用するような、異なるシナリオに従った感度分析の実施によってしばしば検討される(6.5.4 項を参照)。

異なる食品について利用可能な濃度データの量と質の違いは、特に、異なる食品に関して利用可能な **MLs/MRLs** と測定された/報告された濃度の両方を含むモデルについては、食事性暴露量推定値におけるバランスを失わせることにつながる可能性がある。これは、**ML** あるいは **MRL** を割り付けられた食品が食事性暴露量推定値を押し上げる可能性があり、評価における不確かさの水準を増すことになる。食事性暴露評価に使用するデータに含める前に、個人による食品消費量に対して測定された体重を適用することに比べて、デフォルトの体重あるいは自己申告された体重を使用することもまた、不確かさを導入することになる(6.4.3 項を参照)。

最終的な食事性暴露量推定値に対するデータの取扱やモデルの想定に関するリスク評価者の決定による影響を検討するために、感度分析を行うことができる。感度分析とは別に、確率論的モデリングにおいては、ブートストラッピングやパラメトリックモデリングといった、不確かさを含めるためのより多くのツールを利用することができる(6.6.3 項を参照)。食事性暴露量パーセンタイルの 95%信頼区間として不確かさを表現することができる。食品化学リスク評価を実施する機関は、各機関の評価において、不確かさを文書化し表現するための独自の方法を開発するかもしれない。

(d) 不確かさを文書化するための専門家の知識誘導法の使用

専門家による誘導とは、データが不十分なために不確かさがある場合、あるいは物理的な制約やリソースの欠如のためにそのようなデータが得られない場合に、ある課題の専門家からの主観的な判断を得るあるいは引き出すための体系的なアプローチを指す。蓄積された経験と専門性に基づき専門家が有する未公表の知識や知恵を明確にし、利用できるようにしようとするものである。このことには、公表されている知識や利用可能なデータの制限、強みや弱みを洞察することが含まれるだろう。通常、主観的判断とは主観的確率密度関数により表され、手元のデータ量に関連する専門家の信念とその信念に対する信頼水準とを反映する。専門家による知識誘導手順は、主観的判断に伴う内在性のバイアスと解析結果に含まれる内在性のバイアスに関連したエラーとを最小化するように開発すべきである。

専門家による知識誘導は、食事性暴露量推定値に対するのと同様に、食品消費と食品に含まれる化学物質濃度の情報のギャップを埋めるために、潜在的には利用可能である。しかし、手間と時間がかかるために、必要とされる場合に限って使用すべきである。

食品安全の領域では、微生物学的食品安全の課題に関連して、専門家による知識誘導が最も頻繁に使用されてきた。例えば、特定の微生物疾病のうち、食品が媒介する事案の割合を推定するために、専門家による知識誘導が使用されてきた。化学物質が関連する食品安全については、新興性のマイコトキシンに関する指標の特定と優先度付け(Van der Fels-Klerx et al., 2009)や、農薬残留物を対象とする累積食事性暴露評価において、専門家の知識誘導が使われてきた(EFSA, 2020c,d)。

(e) 不確かさの文書化に関するガイダンス文書

異なる食事性暴露モデルについて、食事性暴露評価のステージごとの不確かさを評価し文書化するために必要な手順が、IPCS(2008)、Kettler et al. (2015) と Tennant et al. (2017) によって説明されている。科学的なリスク評価に附属する不確かさの水準の分析とコミュニケーションを支援するために、USEPA(EPA EXPOsure toolBox [EPA ExpoBox]: <https://www.epa.gov/expobox>; USEPA, 2019b)と EFSA(2018c,d, 2019a)によって、包括的なガイダンスが提供されている。科学的評価における不確かさの表現を特定するためのひな形を含み、不確かさの様々な表現をどのように報告するのが最善なのかについて、評価者のための具体的なガイダンスが提供されている。

6.6.2 決定論的推定

最もシンプルな食事性暴露量の決定論的推定においては、ある集団あるいは集団のサブグループを対象とした食事性暴露量を推定するために、食品化学物質濃度と食品消費量の両方について、単一の値が使用される。精緻な決定論的アプローチにおいては、食

品消費量の分布が対象化学物質を含むことが知られている各食品における化学物質濃度の単一の値と組み合わせられる、あるいは食品化学物質濃度データの分布と食品消費量の単一の値とが組み合わせられる。

6.6.2.1 単一の決定論的推定値

決定論的なモデルにおいては、各モデルパラメータについて単一の点推定値が使用される。

- ・ **濃度データ**： 観察された全ての値の平均値、中央値、高パーセンタイル値、あるいは国のまたは国際的な食品規制当局により提案された最大濃度が、点推定値として使用される。適切ならば、追加の変換係数を使用することにより、濃度をさらに修正することができる(6.5.3 項を参照)。
- ・ **食品消費量データ**： 全集団(対象化学物質を含む食品の消費者並びに非消費者)、集団のサブグループあるいは対象化学物質を含む食品の消費者について、対象集団における検討すべき食品の全ての消費量の平均値、中央値あるいは高パーセンタイル値が、点推定値として使用される(6.4 項を参照)。点推定値は分布データから導出することが可能である。例えば、全集団に対して平均値を導出することができる。消費者のみを対象に、規則的な消費者を代表させるために 50 パーセンタイル値(中央値)を、あるいは多量消費者を代表させるために高パーセンタイル値(例えば 90 パーセンタイル値あるいは 95 パーセンタイル値)を導出することができる。長期暴露量の推定に関して、2 日以上のデータがある場合には、要約データを導出する前に、長期間の食品消費パターンをよりよく代表させるために、個人を対象として複数の調査日にまたがる食品消費量データをまず平均する。

1 日以上の食事記録を記録することが望ましいが、個人あたりの 1 日の食品消費量を調査した結果であっても、その個人が属する集団に対する長期食事性暴露量の平均を求めるために使用することができる。しかし、対象食品の消費者に限定した要約統計量の導出には使用すべきでない。これは、分布範囲の上端が調査集団の典型的な食品消費パターンを代表しているかに関する不確かさの水準を、高パーセンタイル値が増加させるためである。

調査日を通じて個人の食品消費量が平均化されている、複数日にわたり実施された食事調査に比べ、1 日の食事調査で得られた食品消費量の範囲はより広くなる。複数日にわたり実施される食事調査では、調査日数が増えるにつれて、食品消費量の平均値の幅が狭くなり、食品消費者の割合が増える (Lambe & Kearney, 2000; Doell et al., 2016)。2 日

あるいは3日間の食事調査データについては、消費者のみを代表するための長期食事性暴露量推定のために、より低いパーセンタイル値を使用することができる。例えば、USFDA と Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)は、2日間の食事調査に基づき、多量消費者を代表するための消費者のみの90パーセンタイル値を、習慣的に用いている。

6.6.2.2 精緻な決定論的推定値

精緻な決定論的推定値は、ある変数に関する値の分布を使用する。最も一般的なのは、個々の食品に対する特定の化学物質に関する濃度の点推定値を、国の食事調査から得られた個人の食事記録と組み合わせることである。このモデルは、長期と短期両方の食事性暴露評価に使用することができる。長期食事性暴露モデルにおいては、対象食品化学物質濃度の点推定値として平均値が使用される。

食品消費量の分布曲線の各点と該当する食品目中の濃度とが掛け合わされる。総合の個人食事性暴露量の分布が生成され、そこから集団の要約統計量が導出される。追加モデルを使用することにより、この分布に基づく習慣的な食事性暴露量あるいは習慣的な栄養摂取量を個人内変動を除いて評価することも可能になる(6.5.6項を参照)。

食品消費量の単一の点推定値と対象食品中の化学物質濃度の経験的な分布を使用することも可能である。このアプローチは通常使用されないが、急性食事性暴露評価に関してはより適切な場合がある。

6.6.2.3 決定論的食事性暴露量推定値の使用

1)スクリーニング法、2)モデルダイエット、そして3)分布データを使用したより精緻な方法、に対する出発点として、決定論的推定値が使用される場合がある。初期のスクリーニング法では極めて少ないデータが使用され、また一般に想定も非常に保守的になる。一方、精緻な暴露評価には、望ましい食事性暴露量をより現実的に推定するために、広範な基礎データが含まれることもある。スクリーニング法の中には、実際の食品消費量データを全く使用しないものもある。例えば、生産・流通・使用量調査法や収支法である(6.6.5.1項を参照)。

情報が利用可能ならば、全ての決定論的推定値に関連するものとして、可食部、加工影響、農薬残留物に処理された作物の割合といった要素、また、特定のブランドや製品への愛着があるといった消費者の行動を適用することもできる(6.5.5項を参照)。

6.6.2.4 決定論的推定の利点と限界

決定論的食事性暴露量推定値は、本質的に“保守的”でも“現実的”でもない。推定値に組み入れられる保守性は、データと計算に使用される仮定によって決まる。その影響は容易には現れないかもしれないが、結果は入力されるデータとそれらの適切な取扱に依存している。例えば、使用のために選択された入力値が実際の分布を代表していなかった場合、その結果も同様に、代表的なものにはならない。保守的な値(例えば、高濃度あるいは高消費量の値)が推定に使用されれば、結果として得られる暴露量推定値は、典型的な暴露量を過大評価することになる。このことは、段階的なアプローチの最初の段階、あるいは食事性暴露評価法における更なる精緻化が必要かを判断するためにワーストケースシナリオで推定する場合には、有効かもしれない(Tran et al., 2020)。ただし、結果の保守性の程度を知ることが難しいということを覚えておくことは重要である。

決定論的方法には、確率論的モデリングに比べて、必要になるリソースが少なくて済み、実行が比較的単純であるという利点がある。モデルは、しばしばスプレッドシートやデータベースプログラムのような道具を使って“開発”することができる。しかし、そのようなモデルに使用されたデータのソースについて追加情報が制限されている場合には、結果の解釈が困難になり得る。

化学物質を含む多数の食品があり、その集団を対象とした食事性暴露量推定値を得るために各食品からの暴露を足し併せる必要がある場合、集団全体に対する点推定値を導出する際には、消費量データは“全ての回答者”に基づく必要がある。集団の大部分によってその食品が消費されておらずたくさんのゼロ消費量が平均消費量の値を押し下げている場合、このことが食事性暴露量の過小推定につながる可能性がある。そのため、食事性暴露量推定値は、対象となる化学物質を含む食品の消費者を対象とした実際の食事性暴露量を反映していない可能性がある。このことがリスク管理者の関心事になる場合には、対象化学物質を含む食品の消費者のみ(全集団ではなく)を対象とした要約された結果が導出される。このことは、主食でない食品(すなわち、多くの人によって一般には毎日消費されない食品)を対象とする場合に特に重要である。食品消費量データの完全な分布が利用できる場合には、個人の食事性暴露量が計算され、そして多量消費者を代表するために、食事性暴露量の分布から高パーセンタイルの食事性暴露量が選択される(精緻な決定論的あるいは確率論的アプローチ)。

化学物質を含む個々の食品からの総食事性暴露量への寄与が、総平均食事性暴露量に対する割合として計算され、食事性暴露評価報告書に示される場合がある。消費者の総食事性暴露量に対して単一食品が顕著な影響を与えている場合には、暴露量分布が多峰性を示す場合があるので、それらの結果の解釈に注意を払うべきである。

6.6.3 確率論的推定値(Probabilistic/stochastic estimates)

確率論的モデル(a probabilistic/stochastic model)の構造は、6.6.2 項に記述された決定論的モデルの構造と同様であり、食事性暴露量を推定するために、食品消費量データと食品化学物質濃度データとを組み合わせる同一の基礎的な計算式に基づいている。基本的な違いは、変数が単一の値の代わりに分布により表現されており、潜在的な食事性暴露量の分布を生成するために、各分布(食品消費量と食品化学物質濃度の分布)からモデルが抽出されることである。

ある集団を対象とした食事性暴露量の範囲は、2つのデータセットの組合せの多数回繰り返し試行により推定される。繰り返し試行の各回は、入力となる分布からランダムに選択された食品消費量と化学物質濃度の値を用いて行われる決定論的な計算である。これらのモデルは、短期、長期、総量、累積暴露評価に使用することができる。個人のデータセットとコンピューター技術の利用可能性の改善に伴い、確率論的評価がより行いやすくなってきている。

決定論的推定値と同様に、そうすることが適切な場合、可食部、加工影響、農薬残留物に処理された作物の割合、そして特定ブランドや製品に愛着をもつといった消費者行動等の要素を考慮することによって、確率論的モデルをさらに精緻化することが可能な場合がある(6.5.5 項を参照)。単純な確率論的急性食事性暴露量モデルでは、単一食品のみに含まれる食品化学物質が考慮されるが、より複雑なモデルであれば、ある人が、1回の食事であるいは1日に食品化学物質を含むいくつかの食品を消費する確率を含むことができる。the European SafeFood project において、複雑な確率論的急性食事性暴露評価の使用例が報告されている(Boon et al., 2009)

消費される食品中の化学物質濃度の範囲と同じく、食品消費行動の範囲を特徴づけるデータが求められることから、消費者暴露量の完全な分布を特徴づけるためには、多量の資源が必要になる。確率論的アプローチを採用する際には、食品化学物質濃度と食品消費量データセットの両方からランダムサンプルを選択し、起こりうる食品化学物質濃度/食品消費量の組合せから可能性のある消費者暴露量の範囲を生成し、記述された各暴露量となる消費者の確率を関連づける。確率論的評価を実施するために利用可能なウェブベースのモデルのいくつかについては、以下でさらに議論する(6.6.3.3 項を参照)。

例えば、ブートストラップ統計手法のように⁶、食事性暴露評価(精緻な決定論的推定

⁶ ブートストラップ法では、まず、単純ランダムサンプルを母集団から得る。その後、このオリジナルのサンプルから置換を伴う繰り返し抽出をすることにより、シミュレートされたブートストラップサンプル

と確率論的推定の両方)に使用されるデータの不確かさと均質性を評価するために、確率論的アプローチが適用される場合がある。

6.6.3.1 確率論的食事性暴露量推定で使用する分布の開発

確率論的食事性暴露量推定に使用する分布を開発するための一般的なアプローチが2つある。1)ノンパラメトリックと2)パラメトリック法である。

ノンパラメトリック法は、あるパラメータに関して実際のデータセットが利用できる場合に、使用することができる。この場合、データセットは、対象とする分布を代表しているものとして想定される。確率論的評価は、シミュレーションの各試行に対してデータセットから1つの値がランダムに選択されることにより、実施される。例えば、100個の濃度測定値で構成されたデータセットに5 mg/kgの観測値が2つ含まれていたとしたら、確率論的評価では、この値に等しい濃度が2%の頻度で存在することを事実上、想定することになる。食品消費量データは一般に、経験的な(すなわち、ノンパラメトリックな)データとして扱われる。

パラメトリック法は、データポイントの間を内挿し、ある分布の型を想定することによってデータポイントを超えて外挿する方法である。例えば、あるデータセットに対して、正規、対数正規、あるいは別の型の分布を適合させるために標準的な方法を使用することができる。外挿は、ある具体的なデータに特有のギャップを“埋める”が、このギャップを埋めるためには、分布の関数型を想定する必要がある。評価者は、代替えとなる(けれども妥当な)関数型を想定しながら、繰り返し分析することによって、その想定の影響を評価することができる。1つの関数型が最も適合しているとは想定せずに、いくつかのモデルを使用し結果の平均値を得る評価もある。食品中化学物質濃度のデータについては、しばしばパラメトリックな分布が使用される。食品消費量データについては、伝統的に一緒に食べられる食品(たとえばダールとコメ、サラダの原材料)の消費量の関係を考慮することができず、追加の不確かさが導入されることになるため、通常、1つ以上の食品を対象にパラメトリック分布は使用されない。

一般に、パラメトリック法とノンパラメトリック法の一義的な違いは、データが利用できるか否か、データから値を導出するために採用する方法そして不確かさと変動性の評価である。

もう1つの重要な違いは、ノンパラメトリック分布には上限値があるが、パラメトリック分布は多くの場合に無限大まで拡張されている。非現実的な食事性暴露シナリオを

を100回ないし1000回生成する。生成したシミュレートサンプルにより構成されるサンプリングの分布を使用することにより、対象となる標本統計量の信頼区間が構築される。

避けるために、端を切り捨てるパラメトリック分布に関する方法を利用することができる。例えば、ベータ分布を使用した1つの単位に含まれる濃度をシミュレートした分布の使用が挙げられる(確率論的モデリングに関するガイドラインは、EFSA, 2012e; USEPA, 2014; Boon et al., 2015 を参照のこと)。

データ分布からのサンプリングのために、多くの統計ソフトウェアのパッケージに含まれる別の方法を利用することもできる(例えば、単一層サンプリング、層別化サンプリング、ラテンハイパーキューブモデルなど)(Cummins et al., 2009)。

急性食事性暴露評価については、食品消費量と食品化学物質濃度の両方の分布が計算に使用される。平均食事性暴露量を明らかにするための長期食事性暴露評価については、精緻な決定論的食事性暴露評価に含まれる各食品の平均濃度の使用は、確率論的アプローチにおける濃度分布全体の使用と同じ結果をもたらす。この“平均(average)”値は一生を通じて経験される可能性があるため、平均(mean)濃度の値を仮定することは合理的である。しかし、確率論的アプローチにおいて利用可能な食品ごとの個々の濃度は、ブートストラップアプローチを使用して不確かさを把握するために使用することができるため、有用である。

6.6.3.2 確率論的推定の利点と限界

収束した(安定な)集団分布を与えるために、十分な試行の繰り返しが行われる場合、確率論的アプローチと決定論的アプローチにより得られる、ある集団の平均食事性暴露量推定値が必ずしも異なるとは限らない。リスク評価者とリスク管理者が使用する、対象集団全体における食事性暴露量推定値の変動に関する情報は、確率論的分布の解析により最も多く得られる。精緻な決定論的推定値に関しては、複数ある変数のうちの1つが単一の入力値として選択されているため(例えば、食品中化学物質の平均濃度)、潜在的な暴露量の範囲に関して利用できる情報はより少ない；しかし、食事性暴露量の範囲は得られる。単一の値に基づく決定論的推定値に比べれば、精緻な決定論的モデル並びに確率論的モデルの両方が、食事性暴露量分布に関するより多くの情報を提供する。食品消費量データの分布を使用したモデルは、リスク評価において、食品の消費パターンに関連する消費者行動を考慮している。

確率論的モデリングは、より複雑な評価のために行われる。また、決定論的モデルによる評価の結果として毒性学的な安全性への懸念が継続している場合に、食事性暴露量推定値を精緻化するために行われる場合がある。決定論的モデルに比べ、確率論的モデルには、データ、時間、専門性の観点からより多くのリソースが必要となる。

国際委員会により確率論的モデリングの使用について調査されてきているが、確率論的モデリングは国ごとにのみ行うべきである。モンテカルロ法を使用した確率論的評価の例として、アクリルアミドに対する消費者の暴露評価がFAO/WHO Acrylamide in Food Network 6-97(<http://www.acrylamide-food.org/>)により実施された。アクリルアミドに対する食事性暴露量を推定するための確率論的アプローチは、最近のJECFAによるアクリルアミドの評価において検討されたいくつかの国による提出資料の中にも明確であった(FAO/WHO, 2006a)。

6.6.3.3 ウェブツール

商業的に利用可能な確率論的モデリングツール(例えば、モンテカルロ法を使用したツール)はある。しかし、食品に含まれる化学物質のリスク評価における使用に特化した公的に利用可能なプラットフォームはほとんどない。

MCRA プラットフォームは、単一化合物並びに複数化合物の両方について長期並びに急性食事性暴露量を評価するための、複数のモデルを含む計算ツールの一例である(<https://www.rivm.nl/en/food-safety/chemicals-in-food/monte-carlo-risk-assessment-mcra>)。MCRA は、1999 年に開発されオランダの RIVM がホストをしている。MCRA はオランダ政府、EU プロジェクト、EFSA の経済的支援を受けて継続的に更新されており、FoodEx 2 食品分類システムの主な機能との互換性がある(6.5.1 項を参照)。

MCRA プラットフォームでは、習慣的な摂取量モデル並びに累積食事性暴露モデル(6.6.8 項を参照)を含む多数のモデルを使って、食品化学物質に対する食事性暴露の確率論的モデリングを行うことができる。総合暴露のためのモデルも含まれている(6.6.7 項を参照)。MCRA の累積暴露評価の機能は EuroMix プロジェクト(<https://www.euromixproject.eu/>)の一部として繰り返し改善されてきており、外部使用のためのハンドブックとツールボックスも開発された(Van der Voet et al., 2020)。

The Cumulative and Aggregate Risk Evaluation System Next Generation (CARES NG: <https://caresng.org/about/>)は、オンラインツールの別の一例である。CARES NG は、クラウドに基づくシステムであり、農薬残留物の総量暴露並びに累積暴露の確率論的推定と、食品、水、家庭の暴露経路にまたがるリスク推定をすることができる。このシステムの基礎となる食事摂取量データは、米国の National Health and Nutrition Examination Survey/What We Eat in America (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/wweia.htm>)の 2005-2010 期のものであり、USEPA's Food Commodity Intake Database レシピ(<https://fcid.foodrisk.org/recipes/>)によって、分解されている。the USDA's Pesticide Data Program(<https://www.ams.usda.gov/datasets/pdp>)からの濃度データも、このシステムに含ま

れている。

多量消費者の食品化学物質への食事性暴露のモデリングは、モンテカルロ法を使用した完全な分布解析の実施によって達成することができる。分布解析をするために、食品化学物質濃度と食品消費量の両方について適切なデータがない場合には、食品化学物質に対する暴露量の分布の上限をシミュレートするために、任意の要素が組み込まれる場合がある(例えば、食品化学物質濃度データの分布が対数正規型であると想定するといったように)。通常食品あるいは栄養素の摂取量を推定するために利用可能なウェブツールにおいても、確率論的アプローチが取られている (6.5.6 項を参照)。

6.6.4 急性食事性暴露量の推定

急性食事性暴露評価については、適切なスクリーニング法がない。第一段階目として、モデルダイエット(決定論的アプローチ)が国際委員会や食品安全機関あるいは規制当局によって使用される。これらのモデルダイエットは、単一の食品と化学物質との組合せからの急性食事性暴露量だけを推定し、化学物質のソースとして複数の食品を考慮することはできない。

精緻な急性食事性暴露評価が必要とされ、利用可能な国のデータに食品消費量に関する分布データが含まれていた場合、精緻な決定論的アプローチを使用することができる。食品中の化学物質濃度の分布も利用できる場合には、確率論的アプローチを使用することができる。1回の食事あるいは1日に消費されるいくつかの食品に対して(6.6.4.2項を参照)、急性食事性暴露量を推定するために、確率論的アプローチを使用することができる。Table 6.5は、6.6.4.1項に詳細が記述されているとおり、農薬残留物、動物用医薬品残留物、あるいは汚染物質に対する急性食事性暴露量の推定値のために、データソースから導出する必要のある、異なるタイプのデータを示している。

ほとんどの食品添加物(香料を含む)について、食品添加物の使用を通じてヒトが暴露されると予想されるレベルでは、急性毒性の懸念はない。そのため、ARfDsを設定する必要がなく、急性食事性暴露評価を実施する必要性もない。

時折、ポリオール甘味料からの軟便作用のような、急性の不耐容反応が関連する場合がある。化学物質によっては、アレルギー反応が懸念される場合があるが、現在のところ、急性暴露の重要性を評価するために使用する、アレルギー反応を対象とした健康影響に基づく指標値はない。様々な食物アレルゲンのアレルギー性の指標値を特定するための研究が実施されているところである(USFDA, 2006; EFSA, 2014b)。

Table 6.5. 急性食事性暴露評価に使用されるデータ

食事性暴露評価	食品化学物質濃度データ	食品消費量データ
決定論的	<i>農薬残留物に対する IESTI/NEST</i>	<i>農薬残留物に対する IESTI/NEST</i>
一般集団、適切であれば集団のサブグループに対する急性食事性暴露評価	作物残留試験データの分布から導出される最高の残留物濃度、単位重量データ、変動係数(加工係数が適用される場合もあり)	国の食事調査の個人記録の単一の消費日から導出された大きな分量(97.5パーセントイル)
農薬残留物について: IESTI、NESTI、GEADE		体重kgあたりで表現される(標準体重が使用される場合もある)
動物用医薬品残留物について: GEADE	<i>農薬残留物に対する GEADE</i>	<i>GEADE</i>
汚染物質について: GEADE	最高の残留物濃度、作物残留試験データの分布から導出される STMR	個別の食品消費量データ(ノンパラメトリック)あるいは分布から導出された単一の97.5パーセントイル値
	<i>動物用医薬品残留物に対する GEADE</i>	体重kgあたりで表現される
	残留消長試験から導出される最高並びに平均残留物濃度	
	<i>汚染物質に対する GEADE</i>	
	濃度の高並びに平均パーセントイル値	
確率論的	単一の食品単位に対する個々の濃度データあるいは、分布を生成するためのパラメトリック技術の使用、あるいは正規分布を想定し平均値と標準偏差を使用	体重kgあたりで表現された食品消費量データ(ノンパラメトリック)
一般集団、適切であれば集団のサブグループに対する急性食事性暴露評価		
利用可能なMCRAウェブベースプラットフォーム(RIVM)(6.6.3.3項を参照)		

GEADE: global estimate of acute dietary exposure; IESTI: international estimated short-term intake; MCRA: Monte Carlo Risk Assessment; NESTI: national estimated short-term intake; RIVM: Dutch National Institute for Public Health and the Environment; STMR: supervised trials median residue level

6.6.4.1 決定論的アプローチ

(a) 農薬残留物

1997 年に開発され、1999 年に JMPR によって初めて実行されて以降、農薬残留物に対する急性食事性暴露量を推定するための方法論は、JMPR によって精緻化が進められてきている(FAO/WHO, 1997, 1999a,b, 2004, 2013)。

確率論的モデリングが、最も精緻な食事性暴露量推定値を与えることが認識されているが(6.6.4.2 項を参照)、国際的なレベルでは確率論的モデリングの使用が難しいことも認識されており、より単純な方法が開発された。国際的なレベルでは、食事性暴露に関する専門家のコンサルテーションにおいて、農薬残留物への急性食事性暴露量を計算するための決定論的方法論が、1997 年にはじめて開発された(WHO, 1997)。この方法論は、国の食品安全機関のいくつかと JMPR によってさらに開発が進められ、使用されている(Hamilton & Crossley, 2004)。国際推定短期摂取量(the international estimated short-term intake; IESTI)は、その化学物質を含む可能性のある個々の食品に含まれる農薬残留物に対する急性食事性暴露量を推定する。国のレベルでは、この推定値は、国推定短期摂取量(the national estimated short-term intake; NESTI)⁷と呼ばれる。

ある個人が、1 食であるいは 24 時間以内に、同一の農薬残留物を最大濃度で含む異なる品目の 2 つの大きな分量を消費することは考えにくいいため、IESTI あるいは NESTI の推定は個々の食品目ごとに実施される。食品化学物質を含む食品の消費者を対象とした急性食事性暴露量推定については、複数の食事記録をもつ個人について調査日で平均しないまま、単一の消費日から導出された消費量の 97.5 パーセンタイル値を大きな分量とする。個々の国からの消費の大きな分量と食品化学物質濃度データを含む、国際委員会により実施されるリスク評価については、個々の国の調査から得られた平均体重を、食事性暴露量推定に使用することが望ましい。

農薬残留物に関しては、3 つの IESTI/NESTI ケースが認識されている。それぞれのケースについて、急性食事性暴露量計算式が異なる。

- ・ ケース 1 は、コンポジットサンプル中の残留物濃度が、食品目の食事あたりの分量における濃度を反映している単純なケースである(すなわち、例えば豆やグレープのように、食品の単位重量が<0.025 kg の場合)。ケース 1 は、畜産製品(肉、臓物、卵)の他、推定値が農薬のポストハーベスト使用に基づいている場合には、穀粒、油糧種

⁷ 1997 年にこれらの定義が確立されて以来、食事性暴露の用語使用は変わってきている。IESTI と NESTI 計算式は、常に、急性食事性暴露量、すなわち 24 時間以内に消費された食品からの食事性暴露量の推定値を意図している。

子、豆類にも適用される。

- ・ ケース 2 は、単一の果物あるいは野菜の単位としての食事あたりの分量における残留物濃度が、コンポジットサンプルにおける濃度に比べて高い場合である。2 つのシナリオがある。ケース 2a は、単位重量が大きな分量よりも小さな場合(例えば、リンゴ)であり、ケース 2b は、単位重量が大きな分量よりも大きな場合である(例えば、スイカ)。
- ・ ケース 3 は、牛乳、小麦粉、植物油、そしてフルーツジュースのような加工食品について起こりえるバルキングとブレンディングについて適用される、IESTI/NESTI 計算式における残留物濃度を残留物濃度の中央値(すなわち STMR)が代表する場合である。

コンポジットサンプル中の個別単位における残留物濃度の違いを説明するために、JMPR により変動係数(variability factor)の考え方が導入され、ケース 2a とケース 2b の計算式において適用されている。1990 年代の初頭に、個々の果実と野菜における急性毒性のある農薬(例えば、有機リン系並びにカーバメート系農薬)の残留について実施された研究によって、単一の食品単位に比較的高濃度の残留がランダムに起きることが明らかにされた。そのような食品の顕著な量(大きな分量)を消費する個人の中には、場合によっては“ホット”な(残留物濃度の高い)品目ユニットを時折食べる人がいることが明らかとなった。2004 年に JMPR は、サンプリングと分析に付随する合成不確かさから導出される変動係数の必然的でランダムな特性により、変動係数の既定値となる最良推定値は、様々な作物のサンプルから導出された変動係数の平均であると結論している。変動係数の平均は 3 であることが明らかにされており、2003 年から JMPR は、この値を既定値として使用している(FAO/WHO, 2004)。

JMPR により使用されている計算式は、FAO/WHO により公表されている(2013)。

(b) 動物用医薬品残留物

JECFA によって ARfDs が設定されている動物用医薬品はほとんどないが、農薬残留物について行われるのに類似したリスク評価を行うことが可能である。動物性の製品には IESTI 計算式のケース 1 に、乳製品にはケース 3 の計算式に類似した点推定が行われる。

評価対象集団の食品消費量の 95 パーセンタイル値と平均体重、あるいは食品消費量の 97.5 パーセンタイル値を導出するための単位体重あたりの個別食品消費量のいずれ

かを使用して、個別食品ごとに A global estimate of acute dietary exposure (GEADE)が計算される(Boobis et al., 2017)。

$$GEADE = \frac{\text{食品消費量の97.5 パーセンタイル値(個人1日あたりの)} \times \text{該当するそれぞれの組織における最高の残留物濃度}}{\text{体重(kg)}}$$

注射された場所の組織に含まれるより高濃度の残留物が消費される可能性もあるため、バイオアクセシビリティ (食品に含まれていた薬剤が、吸収可能な形態として食品から脱着する量)とバイオアベイラビリティ(残留物が体循環に入る程度)の影響の考慮が必要な場合もある(Boobis et al., 2017)。ARfD が微生物学的エンドポイントに基づき設定されている場合に、JECFA と Codex 食品動物用医薬品残留部会は、注射部位における残留物に関するガイドラインを開発している。注射部位残留物への食事性暴露は、組織のその他部位における残留物濃度が MRLs 以下であったとしても、ARfD を超過する問題を引き起こす可能性がある。急性の薬理学上あるいは毒性学上の特性をもつ物質への懸念があり、それら物質にはβ遮断薬、β作動薬、麻酔薬、トランキライザー、血管拡張剤、そして急性過敏性反応を引き起こす可能性のある化合物(例えばペニシリン)などのクラスが含まれる。

(c) その他の食品化学物質 (汚染物質、GMOs)

ARfDs が設定されることがまれであるため、汚染物質を対象とした急性暴露評価に関しては標準化された方法論がない。ごくまれに、毒性学的評価の結果が、急性食事性暴露評価の必要性を示す場合、IESTI/NESTI のケース 1 あるいは、GEADE の計算の使用が考えられる (6.6.4.1(a)項並びに 6.6.4.1(b)項を参照)。

遺伝子組み換え食品中で新たに発現しているタンパク質について、EFSA は、集団の平均と多量消費者を対象とする急性食事性暴露量推定の決定論的方法を使用する。この決定論的方法は、主要食品からの急性暴露を考慮するだけでなく、その他の食品からのバックグラウンドになる暴露についても考慮している。平均的な集団については、集団全体を対象とした主要食品からの平均食事性暴露量推定値(平均消費量に加工食品における濃度の 95 パーセンタイル値を乗じた値)を、濃度の平均値を使用したその他全ての食品からの全集団に対する平均食事性暴露量推定値に足し併せて推定している。多量消費者を対象とした急性食事性暴露量は、主要食品に対する高パーセンタイルな食事性暴露量推定値(消費日のみの 95 パーセンタイル値に加工食品における濃度の 95 パーセンタイル値を乗じた値)を、濃度の平均値を使用したその他全ての食品からの全集団に対する平均食事性暴露量推定値に足し合わせて推定した(EFSA, 2019c)。

6.6.4.2 確率論的アプローチ

いくつかの食品に化学物質が含まれており、食事からの複合暴露が ARfD を超過する可能性がある場合、前述の決定論的なモデルダイエットではこの状況を扱うことができないために、確率論的アプローチが非常に有用である(Boon et al., 2009; EFSA, 2012e)。

確率論的モデルは、典型的には農薬残留物に対する急性食事性暴露評価において、国並びに国際のレベルで考慮されるようになってきている。また農薬だけでなく、急性の健康影響に基づく指標値が設定されているその他の食品化学物質についても適用することができる (6.6.3 項を参照)。それらは累積食事性暴露の急性リスクをモデリングするために利用可能な唯一の選択肢であり、洗練された方法がより広く利用可能になるにつれて、より注意されるようになってきている(例えば EFSA 2020c)。

6.6.5 長期(一生)食事性暴露量の推定

長期食事性暴露評価に使用可能な方法やアプローチの要約を、Table 6.6 に示した。下記の詳細情報には、アプローチごとに必要なデータが含まれている。

Table 6.6. 利用可能な長期食事性暴露量推定方法の要約

方法	説明	想定される用途
スクリーニング		
食品や飲料に対する生理的要求	収支法(リスクの優先順位づけのみ)	食品添加物、加工助剤
生産・流通・使用量データ	生産・流通・使用量データ推定	香料を含む食品添加物
Supply utilization データ	MSDI	香料
	GEMS/Food クラスターダイエット推定	全ての食品。ただし、クラスターダイエットで報告されている加工食品の数が限定されていない場合には、食品添加物は除く
	IEDI/NEDI	農薬残留物
単一点決定論的推定		
モデルダイエット	SPET/APET	香料
	多量消費者モデル(例えば GECDE) ^a	全ての食品化学物質 ^b
	甘味料置換モデル	強化甘味料

方法	説明	想定される用途
	化学物質移行モデルダイエット (e.g. 欧州や米国におけるモデルダイエット)	包装材料
精緻な決定論的推定		
単一の濃度データを有する国に関する個々の食事調査(食品消費量)データ	食品安全機関あるいは規制当局により行なわれる推定	全ての食品化学物質 ^b
	トータルダイエットスタディ推定	全ての食品化学物質 ^b
	ウェブベースツール(6.6.5.2(c)項を参照)	
長期の食品消費パターンによって調整された食品消費並びに/または食事性暴露	FAIM(EFSA)	食品添加物
	FACE(EFSA)	食品添加物及びそれらの代謝物
	FEIM(EFSA)	酵素
	RACE(EFSA)	単一の汚染物質
	習慣的な摂取量推定(6.5.6項を参照)	食品消費量、栄養素摂取量、食品化学物質暴露
	ウェブツール(習慣的な摂取量)	
	ISU習慣的な摂取量モデル	
	NCI習慣的な摂取量モデル	
	習慣的な食事性摂取量のためのMSM(DIFe)	
	SPADE(RIVM)	
	LNN モデル (RIVM's MCRA Platformの一部)	
確率論的/統計学的推定		
個々の食事調査(食品消費量)と個々のあるいは平均の食品化学物質濃度データ	食品安全機関あるいは規制当局により行なわれる推定	全ての食品化学物質 ^b
	ウェブツール(6.6.3.3項を参照)	
	MCRAウェブプラットフォーム(RIVM)	
	CARES NG ウェブプラットフォーム(USA)	

APET: added portion exposure technique; CARES NG: Cumulative and Aggregate Risk Evaluation System Next Generation; DIFe: German Institute of Human Nutrition; EFSA: European Food Safety Authority; EU: European Union; FACE: Feed Additive Consumer Exposure; FAIM: Food Additive Intake Model; FEIM: Food Enzyme Intake Model; GECDE: global estimate of chronic dietary exposure; GEMS/Food: Global Environment Monitoring System – Food Contamination Monitoring and Assessment Programme; IEDI: international estimated dietary intake; ISU: Iowa State University (USA); LNN: logistic- normal-normal; MCRA: Monte Carlo Risk Assessment; MSDI: maximum survey-derived intake; MSM: Multiple Source Method; NCI: National Cancer Institute (USA); NEDI: national estimated dietary intake; RACE: Rapid Assessment of Contaminant Exposure; RIVM: Dutch National Institute for Public Health and the Environment; SPADE: Statistical Program to Assess Dietary Exposure; SPET: single-portion exposure technique; USA: United States of America

^a 一般集団並びに集団サブグループに対するGECEDを含む多量消費者モデルのための点推定値を導出するために、食品消費量分布が使用される場合がある。

^b 栄養素を含む

スクリーニングからより精緻なアプローチに移行しても、実際の消費者暴露量は変わらないことを強調すべきである。むしろ、推定された食事性暴露量の精確さは、精緻な方法を用いることによって改善される。スクリーニング法に関しては、潜在的な食事性暴露量の過大推定が意図されていることを注意する。

6.6.5.1 スクリーニング法

スクリーニング法は、考慮される食事性暴露量の特徴を反映するように設計されるべきであり、考慮される特徴は、食品添加物、汚染物質、農薬残留物、そして動物用医薬品残留物ごとに異なる可能性がある。選択されるスクリーニング法は、使用しやすく実用的であるべきである。スクリーニング法を用いて導出される食事性暴露量は、食品消費量と食品中化学物質濃度の保守的な想定を使用することにより、多量消費者の食事性暴露量を過大推定すべきである。スクリーニングの段階で推定された食事性暴露量が安全上の懸念がないことを誤って示す(すなわち食事性暴露量の過小推定)状況を回避する。しかし、化学物質を効果的にスクリーニングし、リスク評価の優先度を確立するためには、手順の最初の段階では、持続不可能な食事は考えるべきではない。そうでなければ、結果が非現実的に過ぎて使用できなくなる。最低限、食品消費の生理的限界は検討すべきである。

スクリーニング法が“保守的に過ぎる”と批判されることもあるが、スクリーニングの一義的な目的は、真の食事性暴露量を評価することではなく、より精緻な包括的食事性暴露評価が必要な食品化学物質を同定することであるということ、念頭に置かなければならない。全ての想定を明確にしなければならないのと同じように、結果を示す際に、このことは明確にされなければならない。

異なるスクリーニング法を、それらが基礎としている想定とフィットネスフォーパースに対する重要な解析とともに、以下に示す。リスクに関する意思決定の一致した基盤を提供するために、可能な限り、これらの方法は整合している必要がある。

特定集団のサブグループについてと同じように、長期の毒性がある化学物質のワーストケース評価についても適切になるように、スクリーニング法を構築することができる。後述するスクリーニング法は、データを年齢/性別によって集団サブグループに分割することができないため、一生よりも短い食事性暴露評価には適していない(6.2.3 項並びに 6.6.6 項を参照)。あるいは、食事以外からの暴露が考慮されていないため、総量暴露

評価には適していない(6.2.4 項並びに 6.6.7 項を参照)。

(a) 収支法 (食品添加物、加工助剤)

一般集団を対象とした食品添加物への理論的な最大 1 日食事性暴露量を評価するために、食事性暴露量評価の枠組みで使用される第一歩として、収支法と呼ばれるスクリーニング法が使用される場合がある。主に、収支法は、リスク評価の優先度を定めるために適した保守的なスクリーニング法である(Douglass et al., 1997)。

食品添加物が限られた食品群にのみ使用されるであろうことを決めるための情報を利用可能な場合、収支法により、1)食品と飲料の消費レベル、2)食品と飲料における食品添加物の最大濃度、3)食品添加物を含む食品と飲料の割合に関する想定に基づき、理論的な最大食事性暴露量が推定される。より具体的には、想定される食品と飲料の消費量は、生理的に最大の消費量、すなわち、飲料については 1 日あたりの消費量にして単位体重あたり 0.1 L、食品については 1 日あたりの消費量にして単位体重あたり 100 kcal (2 kcal/g という推定エネルギー密度に基づく、単位体重あたり 0.05 kg に相当)となる。体重 60 kg の人であれば、この消費レベルは、6 L の飲料と 3 kg の食品に相当する。しかし、これらの消費の生理レベルは、ある割合の固形食品あるいは飲料のみが食品添加物を含むことを想定することによって修正される場合がある。

例えば、生乳と水は食品添加物を含まないため(規制がそれを認めていない)、一般的には、1 日に消費される飲料の総量の最大で半分に、食品添加物が含まれるだろうと想定する(すなわち、50%×飲料消費量の最大生理レベルは、単位体重あたり 0.05 L に等しい)。ある種の(牛乳と水を含まない)飲料だけに食品化学物質が存在していることが知られている場合には、この割合をさらに小さくすることができる。

食品添加物に対する総理論的最大 1 日暴露量は、以下に示す基本的な計算式に示されているとおり、飲料と食品からの潜在的な暴露量を足し合わせることで計算される。

総理論的最大1日暴露量(mg/kg body weight per day)=

[飲料における食品添加物の最大濃度×0.1 L/kg体重×食品添加物を含む可能性のある飲料の割合]+[固形食品における食品添加物の最大濃度(mg/kg)×0.05 kg/kg体重×食品添加物を含む可能性のある固形食品の割合]

食品化学物質について、理論的最大食事性暴露量が健康影響に基づく指標値(例えば ADI)と比較される(Hansen, 1979)。理論的食事性暴露量推定値が健康影響に基づく指標値を超えた場合、包括的でより精緻な食事性暴露評価が必要になる。

収支法は、JECFA やその他の食品安全や規制機関によって、食品添加物の評価に使用されてきている。しかし、個人の食事記録にアクセスすることのできるコンピューターシステムがより一般に使用されるようになれば、食事性暴露評価のための段階的なアプローチの最初の段階に含まれる可能性は小さくなる。スクリーニングツールとして使用された過去の例には、1990 年代に欧州で行われた食品添加物のスクリーニングにおける使用がある(EC, 1998)。評価された 58 の食品添加物のうち 22 の食品添加物について、収支法を用いて計算された潜在的な食事性暴露量が該当する ADI に比べて小さく、その一方で残りの 36 の食品添加物が、収支法を“通過”しなかった(すなわち、潜在的な食事性暴露量が ADI を超過した)。そして、より精緻な食事性暴露評価が推奨された。エネルギー摂取量と食品のエネルギー密度に関する収支法の想定が、EU の評価に使用された想定を適用し、食品添加物のケーススタディにおいて検討された。総じて、収支法により推定された食品添加物に対する食事性暴露量は、調査に基づき推定された食品添加物に対する食事性暴露量の 95 パーセンタイル値に比べて大きく、食品のエネルギー密度に関する想定は、わずかに過大推定になるだけであることが分かった(Douglass et al., 1997)。

収支法には、食品消費量データが不要であることや、非常に単純で迅速に実施できるという利点がある。収支法の限界は、食品添加物を含むと想定する食品と飲料の割合に、結果が大きく依存する点にあり、一般にその割合は任意に決められる。方法の保守性への影響を理解して割合が選択されれば、収支法の有用性を改善することができる。

収支法に含まれるもう 1 つの任意想定は、一般的な食品供給において“代表的である”とは考えられない、高使用量の食品、たとえばチューインガムのような食品カテゴリーの同定であり、同定された食品カテゴリーは計算に使用されない。そのような食品が同定された場合、特定食品目の消費が健康影響に基づく指標値を超過した食事性暴露量につながる可能性があるかを判断するために、健康影響に基づく指標値を超過する暴露につながる特定食品目の量の評価が収支法と併行して戻し計算により実施されるべきであり、既知の食品消費パターンと比較されるべきである(6.6.5.1(b)項を参照)。

要約として、収支法は簡易で、高価でなく、保守的なスクリーニング法であり、食品と飲料における最大使用量を確認することができれば、健康影響に基づく指標値と比較するために、全ての食品添加物と加工助剤に容易に適用可能である。

(b) 逆向き収支法 (食品添加物、加工助剤、汚染物質)

最大量での使用(理論的な最大消費量)を想定した場合に、健康影響に基づく指標値に食事

性暴露量が達するために消費する必要がある食品の量を計算するために、逆向き収支法を使用することができる。国の食事調査から得られた利用可能な食品消費量データを参照することにより、この食品消費量がありそうなのかあるいはなさそうなのかが評価される。限られたいくつかの食品にしか化学物質が存在しないと知られている場合にこのモデルは良好に機能し、食品添加物以外の食品化学物質、例えば汚染物質に適用することができる。健康影響に基づく指標値を超過するまでに消費されるかもしれない食品の量が、予測される消費量に比べて小さい場合には、より正確な食事性暴露評価が必要とされる。

あるいは、高パーセンタイルな量の食品消費を想定すれば、逆向き収支法は、健康影響に基づく指標値に到達する食事性暴露量につながることになる、食品における化学物質の理論的最大許容濃度を計算するために使用することもできる(例えばTran et al., 2020)。このモデルは、単一の食品あるいは飲料にのみ化学物質が含まれている場合によく機能するが、その他の食品からのバックグラウンドとなる食事性暴露量を許容するために調整することもできる。

(c) 生産・流通・使用量データ推定値 (香料を含む食品添加物)

生産・流通・使用量データは、ある国のある特定の期間にわたり、食品の製造に使用可能な1人あたりの化学物質量の推定値を提供する。例えば、食品添加物(香料を含む)は、1年間の生産量で考えられることが多い。この推定値は、大本の生産量を考慮しており、輸出入される化学物質の量並びにそれを含む食品の量を含む場合がある。暴露評価には、食品以外の使用も含まれる場合がある。

観察された食品消費パターンに基づいておらず、食品における実際の化学物質濃度データにも基づいていないため、生産・流通・使用量推定値は、厳密には推定された食事性暴露量ではない。むしろ、ある特定集団の消費に関して利用可能な食品添加物の量を提供するものである。1人あたりの生産・流通・使用量データを導出するために、国勢調査データは食品添加物が生産される国の総人口数に対して通常使用される。

生産・流通・使用量データの調査は通常、生産者協会により行われ、単一の生産者にはその生産量の報告が求められる。特に、少量生産される物質について、生産・流通・使用量データの年間変動は非常に大きくなる。このため、単年度ごとに調査された生産・流通・使用量データの有効性は制限されることになる。データが利用可能な場合、年間生産量を得るために、1人あたりの食事性暴露量推定値が複数年にわたって平均化される場合がある。生産・流通・使用量データに基づく食事性暴露量推定値は、生産化学物質量の過小申告の場合と同様に、化学物質を含む食品の消費が予測される集団の割合(消費者パーセント)によって、調整される場合がある。それにもかかわらず、生産・流

通・使用量データから導出される平均食事性暴露量推定値には大きな不確かさが付随している。それは、一般的に、物質が消費された詳細な食品を特定するための情報、誰がその食品を消費したのかの情報、またどのくらいが消費されずに廃棄されたのかの情報を、データ使用者が利用できないからである。

香料の安全性評価手順は、1996年に開催された第46回JECFA(FAO/WHO, 1996)により初めて採択された。この手順では、1人あたりとして推定された暴露量が香料の該当するTTC構造分類の閾値暴露量を超過するか否かを決定するために、異なる地域の年間生産量データが使用される。この、the maximum survey-derived intake (MSDI)と呼ばれる推定値は、香料の総年間生産量に対する数値を、生産された化学物質全てが報告される訳ではない事実により調整し(0.6が係数として使用される)、そして香料は対象集団の10%のみによって消費されることを仮定して、導出される。MSDI推定値は、もともと米国と欧州の生産と人口データに基づいていたが、現在は日本からのデータも含まれている。また、各JECFAのミーティングには、産業界から最新の生産量データを提出することが要求されている。過小報告の減少を考慮するために、欧州、日本、そして米国から報告された年間生産量に対する新たな補正係数(0.8)が、JECFAの第68回会合において採択された。

生産・流通・使用量データは、ある物質の使用に関する歴史的なそして地理的な傾向の指標を提供するために、あるいは他の物質と比較した集団全体の食事性暴露量の比較指標として使用することができる。しかし、情報は少数の国に限られている。現在、リスク評価において規制当局が使用するための、香料を含む食品添加物に対する包括的な生産量データは、米国、欧州、そして日本からしか得られていない。

生産・流通・使用量データとその派生方法は、高量暴露された消費者を適切に説明しない。そのため、特定の食品化学物質に対する健康影響に基づく指標値をその物質の食事性暴露量が下回っているかを決定するために、十分でない。使用量データに基づく追加の方法をスクリーニングの段階、例えば収支法の中で、使用することができる(6.6.5.1(a)項を参照)。

JECFA は、MSDI の使用により、ある香料を含むある食品の規則的な消費者については、その香料に対する食事性暴露量を過小推定する可能性がある」と指摘している。香料の食事性暴露量推定のための the single-portion exposure technique (SPET)を使用した追加の方法が、2008 年に合意されている(FAO/WHO, 2009a)(6.6.5.2(a)項を参照)。ある食品に高濃度に添加される可能性のある生産量の少ない香料に関して、また、異なる添加使用量でたくさんの食品に含まれる可能性のある高生産量の香料に関して、具体的な懸念が

特定されている。異なる食品カテゴリーにまたがる、また食品カテゴリー内での、ある香料に関する添加使用量の不均一な分布、またその結果としての香料食事性暴露量の不均一な分布を MSDI 推定においては考慮することができなかった。

(d) GEMS/Food クラスタダイエット推定値 (汚染物質、農薬残留物、動物用医薬品残留物)

GEMS/Foodクラスタダイエットは、農薬残留物と汚染物質を対象とした長期食事性暴露評価において、JMPRとJECFAのそれぞれによって、モデルダイエットとして使用されてきている(モデルダイエットに関するより詳細な情報は6.4.4.1(b)項を参照 ; WHO, 2012)。JECFAは、動物用医薬品残留物に関してはクラスタダイエット推定値を使用してきていない。しかし理論的には、国の食事調査データが利用できない場合には、個々の国によって暴露量推定の目的で該当するクラスタダイエットが使用可能である。加工食品の消費量データがないため、GEMS/Foodクラスタダイエットは、通常、食品添加物に対する食事性暴露量推定のために使用することは適さないと考えられているが、クラスタダイエットに含まれる食品に対する使用のみが許可された食品添加物(例えば、ワインに含まれるアスパラギン酸カリウム)の場合には、クラスタダイエット推定値を使用することが適切な場合もある(FAO/WHO, 2019b)。

(e) 国際推定1日摂取量(IEDI) (農薬残留物)

国際推定1日摂取量(IEDI)の計算において、JMPRは、STMR農薬残留物濃度をクラスタダイエットの情報と結合して用いている。可能な場合にはいつでも、残留物への潜在的な食事性暴露量は、可食部について推定される。そのために、加工係数や加工食品消費量に関するデータを使うことが必要になる場合がある。従って、WHOにより公開されている状態のGEMS/Foodクラスタダイエットは、JMPRによって使用されるために調整されている。必要に応じてデータギャップを埋めるために個々の国々からの調査データが追加され、その結果、クラスタダイエットスプレッドシートはJMPRの会合ごとに定期的に更新され、そして公開されている(http://www.who.int/foodsafety/chem/IEDI_calculation14_FAO1.xls)。対象集団の全てについて、常に同じ方法で農産物が調製されることが知られている場合のみ、可食部について補正することが適当である。

国際委員会において実施される食事性暴露評価の原則の1つは、基礎データは保守的であるべきだということである。食品化学物質を含む食品目の主要な割合が食事に含まれている場合には、GEMS/Foodクラスタダイエットは、この要件を満たす。

The FAO supply utilization accountデータは、WHO GEMS/Foodクラスタダイエットの

基礎を形成しており(6.4.4.1項を参照)、実際に消費された食品ではなく、消費可能な食品を報告しているために、特定集団に対する平均食品消費量さらには長期食事性暴露量を過大推定する傾向にある。しかし、GEMS/Foodクラスターダイエットに記載のある幅広い食品グループ内の個々の食品に関しては、特定食品の平均食品消費量が過小推定されている可能性がある。集団に属する全員が食品を食べると想定されているために平均消費量が低めとなり、GEMS/Foodクラスターダイエットでは、食品を時々消費する消費者を対象とした食品消費量並びに長期食事性暴露量が過小推定される可能性がある。GEMS/Foodクラスターダイエットは、多量消費者を代表することを意図しておらず、異なる年齢そして性別の集団サブグループを対象とした消費量、あるいは推定食事性暴露量の違いを決定するために使用することはできない。

食事性暴露量の国別推定値は、通常、選択された国のグループについてのみ利用可能であり、世界の全ての地理的地域あるいは国内の食事の多様性を網羅していないため、GEMS/Foodクラスターダイエットの主な利点の1つは、全世界にまたがる食事性暴露量推定値を提供することである。

6.6.5.2 決定論的食事性暴露量推定値

一般集団、消費者、多量消費者あるいは規則的な消費者を対象とした長期食事性暴露は、モデルダイエット、精緻な決定論的暴露量推定あるいは確率論的モデルにおいて考えることができる(6.6.2項並びに6.6.3項を参照)。後述するモデルのいくつかについては、特定のモデルに含まれる個々の食品に対する消費量の点推定値を導出するために、食品消費量の分布を使用することができる。適切な場合には、以下の文章中で可能性のある選択肢を示している。個人の食事記録を伴う国の調査から得られた情報は、消費者行動を含むモデルダイエットに組み込むための要約統計量を導出するために、常に望まれるものである。食品添加物については、既存の使用許可のある加工食品の使用量が多い国の食事調査からの情報は、別の国における潜在的な影響の評価に役立てることができる(例えば、Martyn et al., 2017; Tran et al., 2020)。

多量消費者を代表する食事性暴露量の高パーセンタイル値の選択は、食事性暴露評価の目的とリスク評価者並びに管理者が利用できるデータに依存している(6.1.3項を参照)。

香料と加工助剤を含む食品添加物と包装から移行する化学物質のような、加工食品中に含まれる食品化学物質に対する、多量の長期食事性暴露を評価する場合には、規則的な消費者を考慮することが適切であろう(例えばArcella, Soggiu & Leclercq, 2003; FSANZ, 2004)。消費者により購入されるよりも前に生鮮農産物は頻繁に混合されるため、農薬

あるいは動物用医薬品の残留物の場合には、ある食品の規則的な消費の影響は、重要性が低くなるだろう。

農薬と動物用医薬品の使用が地理的に異なる場合には、食品購入に関連する消費者行動を、有機食品とそうでない食品あるいは地域的な食品の選択と関連づけて考察する必要があるかもしれない。栄養摂取を評価する際には、強化食品と非強化食品の選択に関する消費者行動も考慮する必要があるかもしれない。

分布データが利用できない場合、消費者のみを対象とした食事性暴露量のおおよその推定値を得るために、集団食品消費量あるいは食事性暴露量推定値の平均に対して、係数を適用することができる。使用された係数並びにその係数を使用した理由は、食事性暴露の結果とともに提供されるべきである。

モデルダイエットは極めて有益だが、モデルは基礎とするデータと想定がある場合にのみ有効であり、それらは各モデルについて明記すべきである。

異なる食品化学物質に対する消費者の食事性暴露を評価するために使用されてきたモデルダイエットの例のいくつかが、6.6.5.2(a)項に要約されている。その中には包装材料から移行する化学物質に対する一般集団の潜在的な暴露評価に使用される2つのモデルダイエットが含まれる。

特別な考慮を必要とする長期食事性暴露評価については、6.6.5.2(b)項において、簡単に議論している；トータルダイエットスタディに基づく暴露量推定値、栄養摂取量、新規食品への暴露量推定値、そして陰膳法に基づく暴露量推定値。食品添加物とその代謝物、酵素及び単一の汚染物質に対する精緻な決定論的長期食事性暴露量推定を対象としたウェブツールについては、6.6.5.2(c)項に概要をまとめている。

(a) モデルダイエット

多量消費者を対象としたモデルダイエット：食品消費調査から得られる公開データに基づき、多量消費者を対象としたモデルダイエットを開発することができる。長期食事性暴露量推定においては、1つもしくは2つの食品に対する濃度の平均値が、食品消費量の高パーセンタイル値(消費者のみ)と組み合わせられる。そして、この推定された食事性暴露量が、その他全ての食品から得られた長期食事性暴露量の推定平均値に加算される。その際、多量で消費可能な食品の数を制限する生理的な限界が想定される。97.5パーセンタイル値を使用するモデル(下記する GECDE と呼ばれるモデル)もあるが、典型的には、長期食事性暴露モデルにおいては、多量消費者を代表させるために、消費者

のみの食品消費量の 90 あるいは 95 パーセンタイル値が使用される。選択は、モデルの目的と利用可能なデータの質と量に依存する(EFSA, 2011b)。

食品消費量の高パーセンタイル値を導出する際には、十分注意する必要がある。第一に、妥当な導出を行うために、対象化学物質を含む食品を消費する十分な数の消費者がいることを確認する(6.1.3項を参照)。このことは、調査日が少ないこと、あるいは集団サブグループに対する食事性暴露量推定が必要とされそして各サブグループの数が少ないことが原因となり、食事調査において適切にとらえられないこともある低頻度消費食品については問題になり得る。食品消費量の高パーセンタイル値が導出できない場合、単一の食品とそれを含む上位の食品グループが一般に同じように消費されるのであれば、単一食品の代わりに上位食品グループの消費量を使用することができる。例えば、データセットの中にニンジン消費者のデータが十分に含まれていない場合には、ニンジンによる急性食事性暴露評価において、全ての根菜類消費量の95パーセンタイル値を使用することができる。あるいは、食品消費の要約データ(例えば、平均値と標準偏差)から分布曲線を構築するために、パラメトリックな方法を使用することができ、その分布曲線から食品消費の高パーセンタイル値を導出することができる(Cullen & Frey, 1999)。しかし、このアプローチには、データが特定の確率分布(例えば、対数正規分布)に適合していることの想定が必要とされる。

多量消費者モデルには、個別の食事記録のマイクロデータにアクセスする必要がなく、大きな食品グループの平均と高消費量に関するデータしか利用できない調査に適用可能であるという利点がある。そのため、公開データを使用することができる。多量消費者モデルは、食品添加物の長期食事性暴露評価のためにJECFAによって、またGECDEモデルダイエットは、動物用医薬品残留物と農薬残留物の評価のためにJECFAとJMPRの両方によってそれぞれ、長期食事性暴露評価のために使用されてきている(GECDE モデルについては下記を参照)。

多量消費者の暴露量推定値に関して、1人あたりの調査日が少ない食事調査から推定された食事性暴露量分布の高パーセンタイル値は、長期にわたる食事性暴露量の高パーセンタイル値を過剰推定しやすい(Lambe & Kearney, 2000; Tran et al., 2004)。食品消費量データと食事性暴露量推定値を“日常的な”食品消費パターンに対して補正するために統計学的な調整が可能である(6.5.6項を参照)。

Global estimate of chronic dietary exposure (GECDE). GECDEモデルダイエットは、1つの食品カテゴリーについて高消費量を想定した多量消費者モデルダイエットの1例である。

GECDEモデルは、一般集団と乳児、幼児、妊婦といった毒性学的懸念のある集団サブグループに関する国ごとの食品消費量データを使用して、高消費量(食品消費量の97.5パーセンタイル値)に基づくある食品カテゴリーに対する最も高い食事性暴露量を、その他全ての食品カテゴリーからの平均食事性暴露量と足し合わせる(Boobis et al., 2017; Arcella et al., 2019)。食品消費量の97.5パーセンタイル値に対して平均体重が適用される。もしくは、食品消費量の97.5パーセンタイル値を導出する前に、個々の食品消費量データを単位体重あたりとして表すこともできる。

GECDE は以下のとおり定義される。

GECDE= ある食品に対する高値の食事性暴露量 (消費者による食品消費量の97.5パーセンタイル値 × 残留物濃度の中央値) + その他全ての食品に対する食事性暴露量の平均値 (一般集団による食品消費量の平均 × 残留物濃度の中央値) / 体重 (kg)

2009年の専門家によるコンサルテーションの後、GECDEアプローチは、国を通じて求められた平均食品消費量の最大値を単回の計算に用いて、動物用医薬品残留物に対する長期食事性暴露量を推定するために、JECFAにより提案された(FAO/WHO, 2011a, 2012, 2014)。しかし、このアプローチには食事性暴露量を過剰推定する傾向があり、実際には起こりえない食事パターンを代表するものと考えられた。JECFA/JMPR 専門家作業部会によって、このアプローチの開発がさらに進められた。更新されたアプローチにおいては、国ごとに、該当する集団サブグループによる利用可能な各調査についてGECDEの計算が行われる。こうすることで、適当でない食事性暴露量の過剰推定が避けられる。利用可能な場合には、国の食事調査により得られる食品消費量データの分布が、GECDE計算において使用される点推定値を導出するために使用される。食品グループの数が限定されているならば、例えば、食品消費量データが20の食品カテゴリー未満に統合されている場合、このモデルの基本的想定は妥当であると考えられる。

国際委員会(例えば JECFA や JMPR)による食事性暴露評価に関しては、必要な場合、一般集団と集団サブグループを対象とした潜在的食事性暴露量の範囲を決定するために、提出された残留データから導出された残留物濃度の中央値と組み合わせて、各国のCIFOcOss食品消費量データ(6.4.4.2(b)項を参照)を使用することができる。

GECDEは、2017年から、動物用医薬品残留物評価のためにJECFAによって使用されてきている。かつて、動物用医薬品残留物に対する潜在的な長期食事性暴露量を推定するために、2つの異なるモデルダイエットがJECFAにより使用されていた。その1つがthe

theoretical maximum daily intake (TMDI)であり、もう1つがthe estimated daily intake (EDI)である。TMDIとEDIは現在ではJECFAにより使用されていない。しかし、GECDEを採択していない個々の国では、適切なアプローチであるとして、これらの計算が使用されている場合がある(WHO, 1997; FAO/WHO, 2009b)。JMPRは、既存のIEDI計算に加えて農薬残留物に対する食事性暴露量推定において、GECDEアプローチを使用することについて、2019年に合意している(6.6.5.1(e)項を参照)。

両方の使用を1つのモデルに含める事ができるため、化学物質が動物用医薬品と農薬の両方として使用される場合に、GECDEは特に有効であると考えられている(Boobis et al., 2017)。GECDEは、汚染物質のようなその他の化学物質にも適用可能である。

GECDEには、IEDIに比べて農薬残留物に対する長期食事性暴露量のより現実的な推定値、あるいはTMDI/EDIに比べて動物用医薬品残留物に対する長期食事性暴露量のより現実的な推定値を与えることが意図されている。個々の国の食事調査から導出された食品消費量の要約統計量が計算に使用されているため、GECDE推定値は国の食品消費パターンを考慮している。また、一般集団と、リスク評価において毒性学的な懸念があると同定された集団サブグループについて、結果を得ることが可能である。

GECDEアプローチの潜在的な限界は、国際委員会が使用するアプローチの頑健性が、評価に含めることのできる各国の食事調査データの数に依存していることである。歴史的には、開発国のデータだけが利用可能であった。しかし、途上国からより多くのデータを含めるために、FAO/WHO CIFOcOssとGIFTデータベースが拡張されるため(6.4.4.2(b)項並びに6.4.4.2(c)項を参照)、データの利用可能性に関する制限は小さくなるだろう。

香料を対象としたSingle-portion exposure technique (SPET) and added-portion exposure technique (APET) ダイエット：MSDI推定値(6.6.5.1(c)項を参照)とともに使用するために、香料に対する長期食事性暴露量を推定するための方法が、スクリーニング法として、JECFAにより2009年(FAO/WHO, 2009a)に開発された。

The single-portion exposure technique (SPET)推定値は、食品の多量消費者ではなく、対象の香料を含む特定の食製品を毎日消費する規則的な消費者を対象とした長期食事性暴露を代表することを意図している。平均的なあるいは日常的に使用される量で香料を含む、食品の標準的な分量の1単位だけを毎日消費することが想定されている。

SPETでは、はじめに、香料を含む可能性のある全ての食品カテゴリーを特定する。そ

の上で、最高の食事性暴露に寄与すると考えられる単一の食品カテゴリーを決めるために、食品カテゴリーごとに下式を使用する。このSPET推定値が香料の食事性暴露評価に使用される。

$$\text{SPET推定値}(\mu\text{g/day}) = \text{標準的な分量}(\text{kg/day}) \times \text{製造事業者により使用される濃度}(\mu\text{g/kg})$$

濃度データは産業界により提供され、Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States (FEMA)が一般に安全だと認めた(GRAS)の濃度に優先して使用される⁸。長期間にわたる毎日の消費を想定して、その食品カテゴリーの消費者を対象とした消費量の平均を代表するように、標準的な分量が得られる。標準的な分量は、その食品カテゴリーを対象とした国の食事調査において報告された食品の高消費量を代表してはおらず、そのため、長期の消費パターンをより現実的に予測している。

3つの地理的地域(欧州、日本、米国)のいずれかについて、添加使用量と生産データが利用可能な225の香料に対する、MSDI(6.6.5.1(c)項を参照)とSPET推定値解析の要約が、JECFAの第69回会合において報告された(FAO/WHO, 2009a)。ほぼ全てのケース(>90%)で、SPET推定値はMSDIを上回った。SPET推定値は、相当するMSDIよりも、該当する構造クラスのTTC(クレイマークラスI、II、あるいはIII)を上回る可能性が高そうであった。この傾向はクラスIIIに属する化学物質で最も頻繁に認められたが、クラスIとIIの化学物質のいくつかにも認められた。JECFAは、MSDIとSPETの食事性暴露量推定値は、異なるそして補完する情報を提供すると結論した(FAO/WHO, 2009a)。

SPET推定値は、香料を含む食品の消費者に対する食事性暴露量の潜在的な不均一分布を考慮している。そのため、香料の安全性評価に係るJECFAの手順にSPET推定値を含めることは、食事性暴露量のMSDI推定値に対するこれまでの懸念に対応することになった。該当する構造クラスのTTCを推定食事性暴露量が上回るかあるいは下回るかを定めるためのJECFAの手順においては、2つの食事性暴露量推定値(MSDIあるいはSPET)のより高い値が使用される。

EFSAは、SPETモデルダイエットを修正した、the added-portion exposure technique (APET)を使用している。この方法では、計算式に固形食品と飲料の分量が含まれており、

⁸ GRASは、the United States Federal Food, Drug, and Cosmetic Act.に特異的な規制における考え方である。食品に添加されるどんな物質も、その意図した使用がGRASでない限り、その使用を規定する規制の条件に適合しなければならない。GRASとして使用される食品原材料は、販売するまえにUSFDAによる認証を受ける法的な必要性がない。FEMA GRASプログラムは、FEMAの専門家パネルにより行われる、意図して使用される条件下での香料の安全性評価を根拠としている。

両方の食品カテゴリーに香料が使用される場合には、合算される(EFSA, 2010b)。

SPET/APET モデルから、最高の食事性暴露量をもたらす食品の標準的分量を選択することは、ある単一の香料を常に高濃度で含む特定のブランド食品に愛着を持つ多量消費者を必ずしも網羅しないが、食事性暴露量の長期のパターンの合理的な代用にはなる。

甘味料置換モデル： このアプローチでは、異なる国(一般集団、糖尿病の人のような対象集団のサブグループ)に対して承認された別の甘味料に対する食事性暴露量に関して公開されている要約情報に基づき、規制前のリスク評価において、新規の強化甘味料に対する食事性暴露量を推定する。最大使用量あるいはより望ましくは製造事業者による使用レベルに基づき承認された強化甘味料について報告された食事性暴露量(体重1キログラムあたりミリグラムとして表される)が、新規の甘味料に対する食事性暴露量を予測するために、新規強化甘味料と承認済み甘味料の相対的な甘みの強さを使用して調整される(Renwick, 2008)。

包装材料から移行する化学物質に対するモデルダイエット： 現在、食品包装材料から食製品に移行する物質に伴う長期リスクの評価に対して、EUと米国は異なる方法論を持っている。これらのモデルについて後述する。

EUのモデルダイエットは、包装材料から食品に移行する化学物質を対象に、特異的移行限界と呼ばれる移行量の上限を設定するために使用されている(Barlow, 1994; EC, 2002)。

移行上限は、毎日60 kgの体重の人が、検討物質を特定の移行限界に相当する濃度で常に含んでいる包装材料(接触表面積600 cm²)に接触している1 kgまでの食品を、該当する健康影響に基づく指標値(例えばTDI)を超えずに消費可能であることを想定して決定されている。

同一のタイプの包装材料に毎日繰り返し暴露されるという想定は保守的であるが、ある場合にはそれ以外の想定がない。例えば、特に飲料の場合に考えられるが、個人が毎日1 kg以上の包装された食品を食べる可能性がある。さらに、質量に対する表面積の基本となる比率(600 cm²/1 kg)は、1 kgの食品を含む横幅が10 cmの立方体(総面積6×100 cm²)のものである。この比率は、小分けされた食品(例えば、1回摂取量、スライスされた食品、ある種のベビーフード)の比率に比べると小さい。

食品接触材料への暴露に対する想定に関連して、2015年にモデルが更新された。4つ

の categorie を対象に、新たな食品消費量が提案され、それらは、規定のモデルに比べて9、5、3、1.2倍高い値であった。すなわち、1日あたり、17 g/kg体重(60 kgの成人が1 kgの食品を消費する)であった。200 g以上の脂肪が毎日規則的に消費される事実がないことを考慮するために、脂溶性物質に対する脂肪(消費量)削減係数も導入された。消費者とくに乳児と小児をより高いレベルで保護することが意図された変更であった(EFSA, 2016b)。

米国モデルダイエットは、食品接触物質の評価を行うためのものであり、3 kgの包装食品と飲料の消費を想定し、特定の包装材料のタイプ(例えば、ガラス、プラスチック、紙)に接触すると予測される毎日の食事の分量を記述する消費係数を採用している(USFDA, 2007)。移行レベルは、各タイプの包装材料と接触する可能性のある食品の特徴(すなわち、その食品が水溶性か、酸性か、アルコールを含むか、油っぽいか)に従って、割り付けられる。

小さな違いはあるが、カナダで使用されているモデルは米国で使用されているモデルに似ている。例えば、包装された食品と飲料の消費量に2 kgを想定しており、この中からは水が除外されている。また、異なる包装の比率(包装の標準面積に接触する食品の量)を使用している (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/legislation-guidelines/guidance-documents/information-requirements-food-packaging-submissions.html>)。

(b) 特別な考慮を伴う食事性暴露評価

トータルダイエットスタディに基づく推定値: 食品化学物質に対する長期食事性暴露評価に使用するために、ある国に住んでいる集団、また可能かつ適切な場合には集団のサブグループ(6.3.2.2(d)項を参照)によって、“消費される状態の”食品における化学物質濃度データを集めるために、トータルダイエットスタディは設計される(EFSA, FAO & WHO, 2011; Moy & Vannoort, 2013)。従来のトータルダイエットスタディでは、農薬残留物や汚染物質への食事性暴露評価に重点が置かれていたが、多元素分析の出現により、いくつかの国では、選択された栄養素、食品添加物、食品に含まれるその他化学物質を含むトータルダイエットスタディが実施されるようになった。例えば、ニュージーランドでは、フッ素、ヨウ素、セレン、ナトリウムそして亜鉛といった選択された栄養素がトータルダイエットスタディによって定期的に分析されている(MPI, 2018)。オーストラリアでは、保存料(亜硫酸塩、安息香酸、ソルビン酸)、微量元素、栄養素そして食品包装に使用される化学物質が、区分されたトータルダイエットスタディによって検討されている(FSANZ, 2005, 2008, 2011b, 2016)。トータルダイエットスタディの対象がある食品添加物である場合、その化学物質を含むことが知られる食品グループのみを含み、食

事全体は含まないかもしれない。トータルダイエツトスタディは法令遵守の調査を意図していない。トータルダイエツトスタディは、集団の食事性暴露評価に重点を置いており、このことは、トータルダイエツトスタディが、従来のモニタリングとサーベイランスプログラムを補完可能であることを意味している。

トータルダイエツトスタディにより得られる、消費される状態に準備された食品における化学物質濃度の分析データに基づき、一般集団に対する長期食事性暴露を評価するために、単純な決定論的アプローチが使用される場合がある。個人レベルの食品消費量データとトータルダイエツトスタディに含まれる食品あるいは食品グループにおける化学物質濃度の平均値とを組み合わせた精緻な決定論的アプローチを使用する国もあり、データには統計学的方法が適用される場合がある(FSA, 2004; Leblanc et al., 2005; ANSES, 2011; FERA, 2012; FSANZ, 2014, 2016; Sprong et al., 2016; Ingenbleek et al., 2017, 2020; Sirot et al., 2018; Nougadère et al., 2020)。トータルダイエツトスタディにおいて、多量消費者の食事性暴露量が報告される場合もあるが、これらの結果に付随する不確かさは、サンプリングの設計とサンプルをどのように合一するかに依存する。健康影響に基づく指標値(例えばADI)が極めて低く設定されている化学物質に対するリスクの特徴づけを適切に行うためには、トータルダイエツトスタディを設計する段階において、暴露量推定値に付随する不確かさを小さくし、暴露量を過大推定する傾向にあるupper-boundのシナリオの下で現実的な結果を保証するために、参加試験所に対して標的となる分析の限界(LODとLOQ)を設定することが必須である。化学物質/食品マトリクスごとの目標とする分析の限界を、各作物に対する現実のあるいは承認された農業に基づく使用を考慮した暴露量推定値の精緻化と組み合わせることで、農薬残留物に対する食事性暴露量の最も正確な推定値が得られる(Nougadère et al., 2020)。

長期食事性暴露評価で使用するために、消費される状態の全ての食事を通じた食品化学物質に対する濃度データを得ることを目的としているため、トータルダイエツトスタディは、他の化学物質サーベイランスあるいはモニタリングプログラムとは異なる。トータルダイエツトスタディが定期的に行われるのであれば、その結果は、食事性暴露量の傾向のモニタリングの他に、食品供給における化学物質濃度を管理するために確立されている規制手法の効果をチェックするための継続手段となる。

リソースに限りがあるために、分析される食品の範囲が制限される場合があり、コンポジットサンプルが一般に使用される(付属書6.1を参照)。分析された食品は、他の類似した食品に“マップ”され、分析された食品の濃度がマップされた食品に適用される。このことは、食事性暴露量推定値に付随する不確かさを大きくする可能性がある。

サンプルが高度に統合されてしまっているため、トータルダイエツトスタディは、急性食事性暴露の評価には適していない。

栄養素摂取推定量: 従来、栄養素摂取量は、国の食品成分表から得た栄養素濃度データを使用した国の食事調査あるいはトータルダイエツトスタディから推定されてきた。多くの場合において、調査された全ての集団のサブグループにまたがる調査により得られた食品消費量の分布を含む(6.6.2.2項を参照)精緻な決定論的アプローチが、現在では使われている。そのような評価を実施する食品安全あるいは規制機関、研究所、また営利企業による使用のために、ツールが開発されてきている。そのようなツールは組織内で、あるいは公的に利用可能である。栄養素摂取量の評価は、異なる集団のサブグループにおける習慣的な栄養素摂取量を推定するための調整を含む場合がある(6.5.6項を参照)。

栄養素のリスク評価においては、推定平均必要量(EARs)や、目安量(AIs)、そしてULsのような、集団を対象とした健康影響に基づく指標値(栄養参照値または食事参照値、あるいは推奨食事量または推奨量と呼ばれることもある)を使用することが適切であるが、個人を対象とした食事の評価のために特別に開発された参照値を使用することは適切でない。Codex委員会が食品表示に使用するために一般集団を対象とした栄養素の参照値を設定してきているが(Lewis, 2019)、表示規制の変更提案が栄養素のリスク評価に含まれない限り、栄養素のリスク評価においては一般に使用されない。典型的には、EARsとAIsは国ごとに設定される。ULsもまた、国のレベルで設定することができる。論理的には、JECFAのような国際委員会がULを導出することも可能である。しかし、現在まで、そのようにはされてこなかった。一方でJECFAは、栄養素を対象とするその他の健康影響に基づく指標値を設定してきている。例えば、安全性のマージンを提供する通常の計算は、栄養素でもある食品添加物に対しては適切ではないであろうとの但し書きをつけて、ヨウ素のTDIと、リン酸並びにリン酸塩をグループとした最大TDIを設定している。このような場合、食品添加物とサプリメントとしての使用と同様に、天然に由来するものも、栄養素摂取量の評価には含めるべきである。

栄養素と関連物質の摂取量評価では、特別に考慮することがいくつかある。国内生産された食品の栄養素含有量は、地域の気象と土壌に依存する傾向があるため、栄養素の摂取量評価は、国際的に通用するというよりも、集団に紐づいている。ライフステージと性別によって必要になる栄養素の違いを考慮するために、その集団内の特定の年齢/性別のサブグループを対象とした健康影響に基づく指標値が、個々の国によって設定されることが多い。そのため、リスクの特徴づけは、通常集団のサブグループを対象に実施される。EARsを下回るあるいはULを上回る摂取量に付随するリスクを記述するため

には、それぞれの健康影響に基づく指標値の導出に使われたデータ、並びにハザード特定とハザードキャラクタリゼーションからの情報を欠かすことができない。

食品中での微量栄養素の安定性を向上させるため、特に栄養素が欠乏する集団を対象に、ある栄養素の強化のために、マイクロカプセル化を行うことができる。異なる集団と集団のサブグループに対する栄養素の要求量が満たされているかを検討するために、強化食品由来の摂取量を含む総栄養素摂取量推定値が使用される。リスク評価の目的に依存して、マイクロカプセル化の工程で使用された食品添加物が別に評価される場合がある。この場合、各食品においてカプセル化された栄養素の数と濃度そして粒子の大きさと使用された粒子の数が、食品添加物に対する総食事性暴露量の推定において考慮される。推定値は、リスクの特徴づけの段階において、該当する健康影響に基づく指標値と比較される。例えば、JECFAは第86回会合において、最大12種類の栄養素に対するマイクロカプセル化において、塩基性メタクリル酸コポリマーの使用を評価した(FAO/WHO, 2019c)。

栄養素のリスクの特徴づけは、対象となる集団と国に依存して本質的に異なる場合がある。栄養素リスク評価に関するFAO/WHOテクニカルワークショップは、栄養素摂取量の評価に対する可能なアプローチの詳細をレビューし、調和プロトコルを提案した(FAO/WHO, 2006)。

新規食品の食事性暴露量推定値： 新規食品に関しては、最初に、フードサプライにおいて提案される新規食品の使用から、消費量を推定する。新規食品そのもの、もしくは新規食品に含まれる化学物質が毒性学的な懸念になり得る。食品添加物について使用されるものに類似した食事性暴露の方法が採用される。

その使用が安全なものであるか、あるいはリスクにつながるのかを評価するために、新規食品について意図されるあるいは予測される使用に関する情報が必須である。多くの新規食品について、商業的に成功する可能性や消費、そしてさらには新規食品そのものあるいは新規食品に含まれる対象化学物質に食事性暴露される可能性について正確に予測することは、特に困難である。そのため、規制前のリスクの特徴づけが適切であったことを検証するために、上市後のモニタリングが不可欠である。

陰膳法調査： 陰膳法調査(Duplicate-portion studies)は、集団のサブグループを対象とした食事性暴露量を評価するために使用される場合がある。消費される一食分の食事とは別に同量の食事が用意され、化学物質の含有量を知るために分析される。その結果として、“消費される状態”としての食事に基づく個人レベルの食事性暴露に関する情報が

得られる。陰膳法は、ベジタリアン(Clarke et al., 2003)、子供(Murakami et al., 2002; Wilhelm et al., 2002)、授乳中の母親(Gulson et al., 2001)、成人女性(Tsuda et al., 1995)、あるいはケータリングの食事を消費している人(Leblanc et al., 2000)といった、明確に定義された集団のサブグループについて、特に有用になり得る。

しかし、そのような調査は、参加者の関与と管理の観点から非常にコストがかかるため、小さなグループにのみ使用されている(IPCS, 2000)。しかしながら、評価がより限られたデータとともに行われる場合に、食事性暴露量の過大推定あるいは過小推定の程度を推定するためのベンチマークとして使用することのできる総食事性暴露量の推定値が得られる点において、陰膳法調査は非常に有用になり得る。例えば、アクリルアミドに対する食事性暴露の初期評価において、スイス政府により実施された陰膳法調査によって総食事性暴露量の推定値が得られ、既に分析されている食品がアクリルアミドの最も重要な暴露源を代表する食品であったのかを評価するために使用された(Swiss Federal Office of Public Health, 2002)。

(c) ウェブツール (精緻な決定論的アプローチ)

EFSAは、特定の化学物質を対象とした長期食事性暴露評価のために、精緻な決定論的アプローチを用いた4つのウェブツールを開発してきている。the EFSA Comprehensive European Food Consumption Databaseに格納されているEuropean dietary surveysから得られた食品消費量データが計算には使用されている。対象者あたり1日の記録しかない調査を除いたうえで、長期食事性暴露量推定のために、対象集団グループについて個人の食品消費量データは全調査期間を通じて平均化されている。ツールは食事調査の個々の記録にアクセスすることができるが、ツールの外部使用者はこれらの元となっているデータにはアクセスしない。要約された結果のみが提供されている。

Food Additive Intake Model (FAIM). EFSA's FAIM tool (version 2.0) の外部利用者は、食品添加物濃度データを特定の食品あるいは食品グループに対して入力する(EFSA, 2012d)。暴露の結果は、異なるEUの国々における異なる一般集団のサブグループ(例えば、幼児、小児、成人)を対象として平均値と高量として報告される。

Feed Additive Consumer Exposure (FACE). FAIMに類似した計算であるFACEは、家畜由来食品に含まれる飼料添加物並びにそれらの代謝物への長期並びに急性食事性暴露量を推定するために、EFSAにより開発された(<http://www.efsa.europa.eu/en/applications/feedadditives/tools>)。FACEは、すでに生鮮農産品の量に分解されている食品消費量から、いくつかの欧州の国における異なる集団グループ(例えば、幼児、小児、成人)を対象とした食事性暴露量推定を可能にし、個々の食事

記録から導出された要約統計量を提供する。

Food Enzyme Intake Model (FEIM). FEIMは、食品加工に使用される酵素への食事性暴露量を推定するためのツールである。食品酵素への暴露評価に関するthe EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids⁹による宣言において推奨されている方法論に従っている(EFSA, 2016c)。FEIMは、FEIM-ベイクングあるいは、FEIM-ブリューイングのような、工程特異的な計算で構成されており、個々の食品製造工程において使用される酵素に対する食事性暴露量の推定ができるようになっている。暴露の結果は、異なるEUの国々における異なる一般集団のサブグループ(例えば、幼児、小児、成人)を対象として、平均値と高量として報告される(<https://www.efsa.europa.eu/en/applications/foodingredients/tools>)。

Rapid Assessment of Contaminant Exposure (RACE). RACEツールは、Rapid Alert System for Food and Feedの枠組みにおいて、単一食品に含まれる化学汚染物質のリスク評価を支援する。検出された分析結果、試験された食品カテゴリー、そして該当する毒性学的な参照点をRACEツールに入力する。RACEは、一般集団と消費者を含む異なる集団サブグループを対象として、単一食品からの汚染物質に対する急性並びに長期食事性暴露量の推定値を提供し、該当する毒性学的な参照点と推定結果とを比較する(EFSA, 2019b)。

6.6.6 長期(一生よりも短い)食事性暴露量の推定

2017年10月に開催されたJMPR/JECFA合同作業グループにより、農薬並びに動物用医薬品の両方として使用される化合物を対象とした長期食事性暴露評価のための調和されたアプローチに関する方法が探索された(Boobis et al., 2017)。JMPR/JECFA合同作業グループは、化合物の毒性学的プロファイルとリスク評価の過程で使用される食事性暴露モデルとをよりよく整合させる必要があると結論し、適切な暴露モデルの選択は、懸念される毒性学的エンドポイントによることを確認した。推定された食事性暴露量が季節をあるいはライフステージを通じてADIを短期的に超過する可能性のあるサブグループには、毒性学的懸念の可能性があり、その集団には胚/胎児(発生毒性)、幼児(offspring toxicity)、そして農薬残留物を含む食品を多量消費する成人が含まれる可能性がある。

6.6.5項に概要がまとめられている適切な方法とアプローチを用いて、一生よりも短い期間の暴露評価のために、異なる年齢/性別のサブグループあるいは集団に含まれる多量消費者に対して、長期食事性暴露評価が必要とされる場合がある。集団サブグループによる長期食事性暴露量の推定のために、国の食事調査からの個々の記録が必要とされ

⁹ 現在は the Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids と呼ばれている。

る。JECFAやJMPRのような国際機関によってリスク評価が実施されている場合には、個々の記録から導出された年齢/性別グループごとのあるいは多量消費者を対象とした要約データが国ごとに利用できるかもしれず、世界の全地域を代表するデータセットの選択が望まれる。

対象となる年齢/性別の集団のサブグループに対して食品消費量データを分解することができない場合には、要約統計量を使った食事モデルの中には長期食事性暴露量を推定するために適切でなくなるものがある。スクリーニング法(6.6.5.1項を参照)と、上記で議論したモデルダイエットアプローチのいくつか(6.6.5.2(a)項を参照)は、一生より短い食事性暴露量を推定するためには適切でない。例えば、農薬残留物に対する食事性暴露量を推定するためにJMPRにより使用されているIEDIの計算は、WHO GEMS/Food クラスタダイエットに基づいており年齢と性別によってデータを分解することができないため、一生より短い食事性暴露量推定の目的では使用することができない。

6.6.7 総量食事性暴露量の推定

全ての起源(暴露の複数経路)からの暴露を考慮した急性あるいは長期の総量暴露評価の食事性暴露量推定の部分については、6.6.4項並びに6.6.5項に概要を示した急性あるいは長期推定のための適切な方法とアプローチを使用して、食事性暴露評価が行われる。長期の総量暴露量を推定するための方法(USEPA, 2001; EFSA, 2016a)は、短期の総量暴露量を推定する方法に比べて、より広範に使用されている。

6.6.8 累積食事性暴露量の推定

異なる食品から同時に暴露される場合、共通の作用機序、エンドポイント、異性体、標的器官をもつ化学物質に対する累積(結合)食事性暴露量を推定することができる。そのために、急性食事性暴露評価のための確率論的方法(6.6.3項を参照)、長期暴露評価のための精緻な決定論的(6.6.2.2項を参照)あるいは確率論的方法が使用される。スクリーニング法は適切ではない。確率論的モデルはより多くのリソースを必要とする。しかし、とくに多様な食品におけるたくさんの化学物質を扱う場合に、実際に使用可能な唯一のアプローチである可能性がある。

化学物質を分類する毒性学の基礎により、長期のあるいは急性の累積食事性暴露評価のいずれが適切であるかが決定される。場合によっては、代謝物と有効成分を含む一群の化学物質を対象に健康影響に基づく指標値が設定されている可能性がある(例えばグループADI/TDI)。適切であれば、相対毒性係数(Relative potency factors; RPFs)(6.6.8.1項を参照)(EFSA, 2020c,d)あるいは別の方法が適用される場合がある。アフラトキシンやフモニシンのような

マイコトキシンについては、それらが共存した場合、癌になる可能性が増加するかもしれない。両方の汚染物質に高量で暴露されることは、それぞれの物質に別々に高量暴露される場合に比べて健康へのリスクがより大きくなる可能性があるため、食事に両方の汚染物質が存在する場合には、リスクが増大しているものとして、リスクの特徴づけにおいて注意すべきである(FAO/WHO, 2017b)。標的器官への毒性学的影響に焦点を合わせた累積食事性暴露評価には、異なるタイプの食品化学物質からの暴露が含まれる可能性がある(例えば、農薬残留物、汚染物質、食品添加物の肝臓に対する累積的な効果、Sprong et al., 2020)。

6.6.8.1 相対毒性係数(RPFs)

相対毒性係数は、“指標化合物”に対する、ある化学物質のグループに属する個々の物質あるいは異性体の毒性を表す。指標化合物の選択は、利用可能な毒性データベース並びに使用する毒性学上のエンドポイントに大きく依存する。適切な指標化合物の同定に係る能力が、このアプローチの限界となる。ダイオキシン類に関しては、毒性等価係数(toxic equivalency factors; TEFs)がPRFsに相当する用語である。

ある化学物質のグループに含まれる個々の化学物質に対するRPFは、サンプルあたりの重み付けされた濃度値を得るためにその化学物質に関する濃度データに適用され、指標化合物換算で表記される。これらの換算されたデータが、急性あるいは長期の食事性暴露評価のための濃度データのセットとして使用される。理想的には、食品に含まれる物質の濃度データは、個々の化学物質濃度と同様に分析した食品中に共存する異性体を記録する方法で収集されるべきであるが、国際的な委員会による使用のために、そのようなデータが常に利用できる場合ばかりではない。例えばダイオキシン類の場合、29の異性体が、指標となる異性体に対してそれぞれに重み付けのためのRPFsを有している。そのため、食事性暴露評価で使用するためには、濃度を足し合わせる前に、各異性体の濃度にそれぞれのRPFが乗じられる(FAO/WHO, 2002a,b; Baars et al., 2004)。アフラトキシンにも、食事性暴露評価のためのRPFsが設定されるかもしれない。

これまでに議論したように、食事性暴露評価の目的において、複数の異なる化学物質が1つのグループとして考えられる場合がある。この場合には、検出されなかった並びに定量されなかった濃度データへの数値の割り付けが複雑になる可能性がある。グループに含まれる個々の化学物質の分析に対して異なるLODsあるいはLOQsが使用されていた場合、検出されなかった並びに定量されなかった結果に対して統合された値を割り付けることが食事性暴露量の非現実的な過大推定につながる可能性があるため、LODsあるいはLOQsに等しい濃度データを割り当てることと単純に加算することは実効的でないかもしれない。グループに含まれる全ての化学物質が同一の食品にLOD/LOQのレベルで存在することは考えにくい。

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、今日まで自信を持って行われてきておらず、もし適用すれば、食事性暴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、累積長期食事性暴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暴露評価 (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(Zillicus et al., 2019) (<https://www.rivm.nl/en/about-rivm/mission-and-strategy/international-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、the 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the 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)。

6.6.8.3 化学物質間の相乗効果

相乗効果(別々に観察される化学物質の効果をを超えて、2つ化学物質の影響効果が増加すること)が知られているあるいはその可能性があると考えられている場合には、採用されるリスク評価アプローチは、想定、保証する保守性の水準、そして結果の解釈の観点から、慎重に検討される(第4章並びに第7章を参照)。食事性暴露の目的では、個々の化学物質は別々に評価され、潜在的な相乗効果に関する考察については、リスク評価報告書において定性的な用語で議論される。

2つの食品添加物が共存することが相乗効果を起こすことがあり、その相乗効果によって、望まれる技術的機能の達成能が改善あるいは減少する可能性がある。例えば、シクラーメートとサッカリンは強化甘味料である。それぞれの甘さがお互いの存在により強調され、味のプロファイルが改善されるため、最終製品に望まれる甘さを達成するために必要になるそれぞれの食品添加物の量は少なくて済む。そのため、各食品添加物に必要な濃度はそれら添加物を別々に使用する場合に比べて減少し、その結果、同時に使用された場合の各甘味料の推定食事性暴露量は減少する。

食品から汚染物質として見つかる化学物質間の相乗効果の例としては、メラミンとシアヌル酸の組合せが知られている。これらの化合物のいずれかを単独で消費する場合に比べ、同時に消費した場合には、多くの動物とヒトに関して、腎臓を標的器官として、顕著に毒性が高まる。この効果は、いずれも違法な添加であったが、2007年にペットフードから、また2009年に乳児と幼児用の乳製品から汚染物質としてメラミンが見つかった際に特定された(WHO, 2008; Bischoff, 2011)。

6.6.8.4 半減期の長い化学物質に対する暴露量推定値

化学物質あるいは化学物質の異性体の中には、体内で非常に長い半減期を持つものが

あり、標的器官あるいは組織において長期にわたり蓄積し、その結果、長期にわたり健康への悪影響、すなわち時間とともに身体負荷の増加につながる(Ritter et al., 2011)ものがある。例えばダイオキシン様PCBs、非ダイオキシン様PCBs、ポリ塩化ジベンゾジオキシン(PCDDs)、そして、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)のような化学物質については、従来の食事性暴露評価に比べ、体内負荷量の推定値がリスク評価に使用されるより適切な暴露のエンドポイントであると考えられている(Van Leeuwen & Younes, 2000; FAO/WHO, 2002a,b; USEPA, 2012b)。

体内負荷量は、繰り返し暴露による化学物質の体内蓄積と経時的な排出の両方を推定する、キネティック暴露モデル(Verger, Tressou & Clémeçon, 2007; Bertail, Clémeçon & Tressou, 2010; Béchaux et al., 2014)を使用することでモデル化することができる。モデルの入力には、推定された食事性暴露量、物質の半減期並びに排出率が含まれる。体内負荷量は集団全体あるいは異なる集団のサブグループを対象に推定することができるが、食事性暴露量の水準は、生涯にわたって変化する可能性があることを注記しておく。例えば、ダイオキシン類並びにダイオキシン様物質への潜在的な食事性暴露は、現在に比べて1970年代により高かったことが知られているが、これは、食習慣の変化とともに産業界の取組の変化に起因している(WHO, 2010; Gibb et al., 2015)。2015年にJECFAは、非ダイオキシン様PCBsの長期食事性暴露並びに長期体内負荷量を評価した(FAO/WHO, 2016)。

6.7 暴露の生体指標

生体指標は、測定可能であり、無症状のそして可逆的な、身体に対する生物学的並びに生化学的変化の幅広い種類を含む(Grandjean, 1995)。生体指標は、外部的な暴露を直接測定するというよりもむしろ、身体への影響に関する内部的な暴露あるいは変化を測定する場合もある。これらの用語は、the United States National Research Council (USNRC, 1987)によりさらに説明されており、暴露の生体指標の定義、すなわち“組織、分泌物、排泄物、呼吸あるいはそれらの組合せのいずれかに含まれる薬剤あるいはそれらの代謝物”(Berlin, Yodaiken & Henman, 1984)を含んでいる。この定義は、ある物質に対する総暴露量を定量するために独立して使用することができる。内部的な暴露の生体指標の例には、血液、尿、髪の毛中の鉛あるいはメチル水銀濃度、血清、脂肪、尿、血液あるいは母乳中の農薬あるいはその代謝物の濃度、血液中のビタミンD濃度、尿中のナトリウムあるいはヨウ素の濃度が含まれる(Anwar, 1997; USCDC, 2003, 2004; WHO, 2007, 2011b; Taylor et al., 2013)。

外部的な暴露に基づく量と化学物質のトキシコカネティクスの特徴を組み合わせたモデリングの代わりに生体指標を使用することで、化学物質あるいは栄養素の内部用

量の直接的な測定値を提供することができる。栄養素に関しては、食事性暴露量推定値が、総暴露量を把握しきれていない場合(例えば、ビタミンDは食事から摂取するのと同様に、日光浴をすることでも得られる。Taylor et al., 2013)に、暴露の生体指標の使用が特に有用である。しかし、生体指標のレベルと健康リスクとの関係とを特徴づけることが困難になることが多く、以下でより詳しく議論する課題を伴う。また、食事性暴露評価において、データの妥当性が特に重要になることに注意を促したい。

食事性暴露量の最も頑健な推定値のために、複数の方法を組み合わせて使用することが賢明だろう(Wild et al., 2001; Grandjean & Bodtz-Jørgensen, 2007; Penn et al., 2010)。例えば、メチル水銀に関していえば、小児に対する明らかな健康への悪影響がないと期待される暴露量は、第一に、母親の血中濃度0.056 mg/Lに関連しており、これは髪の毛の濃度14 mg/kg、並びに体重あたり1.5 mg/kgのメチル水銀一日摂取量に相当する。魚の汚染濃度の平均値に妊娠可能な女性を含む成人の魚消費量の平均値あるいは高い値を乗じることに基づく食事性暴露評価は、多様な国におけるメチル水銀に対する暴露の潜在的なリスクを計算できるようにしている(Sirot et al., 2008; UNEP, 2009; Branco et al., 2018; Caetano et al., 2019)。

生体指標の使用に伴う別の課題は、起源の帰属に関連している。生体指標は暴露の総合的な証拠であるため、異なる潜在的な暴露源を区別しない(Aitio & Kallio, 1999)。複数の起源を持つ化学物質については、全ての起源が明らかでなければ、結果の解釈が困難になる場合がある。例えば、多環芳香族炭化水素(PAHs)へは、食事を介して、あるいは喫煙(または喫煙者の近くにいること)、コールタール処理、そして職業上の活動(例えば道路舗装やコークス炉近くでの仕事)から暴露されることが考えられる(Strickland, Kang & Sithisarankul, 1996)。PAHsに対する顕著な暴露のない個人であっても、わずかであるとはいえ、尿からPAHの代謝物が検出されることがある(Strickland, Kang & Sithisarankul, 1996)。

最後に、半減期の長い生体指標が利用できたとしても、リスク評価の目的にとっては、それが常に最も適した暴露の指標であるとは限らない。暴露の平均率と時間の積として測定された暴露量が、ある場合には最も適切な暴露指標として考えられる。毒性がこの暴露指標に依存しているとする想定は、Haber's lawとして知られる(Weller et al., 1999)。対照的に、急性の毒性影響の中には、代わりに、ピークとなる暴露量の大きさと頻度に依存するものもある。この場合、長期の半減期を持つ生体指標の量は、リスクの特徴づけを誤らせる可能性がある。

まとめると、内部暴露量を推定するための生体指標の使用には、食事性暴露のような

外部暴露の推定を上回る、経時的な集団並びに地理的な地域における傾向をモニターするためのいくつかの利点がある。生体指標は、複数の起源からの経時的な暴露を統合したものである。大まかにいえば生体指標は、他のタイプの暴露量推定値に比べて、健康への悪い影響に“より近い”。

対照的に、生体指標の異なるレベルに関連する毒性エンドポイントデータが通常は利用できないという事実により、生体指標データの解釈は複雑になる。このことは、毒性学上の意味を評価する前に、生体指標の濃度を等量となる食事性暴露量に変換するという状況につながる可能性がある。加えて、その統合的な性質のために、生体指標の量における変化を暴露源あるいは、場合によっては特定の物質にすら帰属させることが難しくなる。最後に、その半減期が短い場合、生体指標の使用は複雑になり得る。

食料生産動物における動物用医薬品使用に伴う国家規制食品安全保証
プログラムのデザインと実施のガイドライン

CAC/GL 71-2009
2009 年採択、2012 年、2014 年に改訂

目次

1. 序文
2. スコープ
3. 一般原則
4. リスクに基づくアプローチ
5. 定義（本ガイドラインの目的のため）
6. 規制の枠組み
 - 6.1 役割
 - 6.2 管轄官庁による承認
 - 6.3 動物用医薬品情報
 - 6.4 販売と使用
 - 6.5 事業者の責任
7. 検証プログラム
 - 7.1 目的
 - 7.2 一般的計画原則
 - 7.3 システム及び目的別検証プログラムのデザイン
 - 7.4 リスクプロファイリング
8. 検証プログラムの選択
 - 8.1 システム検証プログラム
 - 8.2 リスクを指向した検証プログラム
 - 8.3 サーベイ
 - 8.4 見直し
9. サンプル採取
 - 9.1 一般原則
 - 9.2 トレーサビリティ／製品の遡及
10. 統計的考察
 - 10.1 一般
 - 10.2 試験所分析中のコンサインメントの留め置き
 - 10.3 結果の解釈
 - 10.4 通関港での試験プログラム(特別な必要事項)
11. 規制行為
 - 11.1 不適合の調査
 - 11.2 不適合の場合の手段：処置
 - 11.3 不適合の場合の手段：製品
 - 11.4 不適合の場合の是正処置
12. 2つの規制官庁の管理プログラム間の相互関係

残留物管理のための分析法

残留物管理のための分析法の一般的考察

13. 序文

14. 残留物管理のための分析法の統合

15. 分析法の選択とバリデーションの考察

15.1 分析法の必要事項の同定

15.2 他の Codex 委員会ガイドラインの解釈

15.3 分析法バリデーションと目的への適合

15.4 単一試験所のバリデーション — クライテリアアプローチ

食品中の動物用医薬品残留物分析法の属性

16. 序文

17. 分析法開発の考え方

18. 分析性能特性

18.1 スクリーニング法の性能特性

18.2 定量分析法の性能特性

18.3 確認分析法の性能特性

18.4 規制管理プログラムで使用される方法の一般的性能特性

19. 残留物管理のための分析法開発とバリデーションの考えかた

19.1 バリデーションに適切な試験マテリアルの選択

19.2 測定値の不確かさ

19.3 内部標準の使用

19.4 環境の考察

19.5 バリデーションモデルの選択

19.6 品質管理と品質保証

Appendix A サンプルング計画

A1. バイアスのないサンプルング

A1.1 目的

A1.2 サンプルング母集団のサイズの統計的考察

A1.3 サンプルング信頼性の報告

A2. Directed あるいはターゲットサンプルング

A2.1 目的

Appendix B 食品目のサンプルング

B1. スコープ

B2. 定義

B3. サンプルング手順

- B4. はちみつの特別なサンプル調製指示
- B5. 統計的懸念
 - B5.1 層別ランダムサンプリング
 - B5.2 系統サンプリング
 - B5.3 偏ったあるいは最悪の場合を想定したサンプリング
- B6. 試験所サンプルの調製
- B7. 試験所サンプルの発送
- B8. 試験所における結果の解釈
- B9. サンプリング記録

異なる食品目のサンプリングタイプと量のガイダンス

Table A : 畜肉及び食鳥肉製品

Table B : 乳、卵、酪農製品

Table C : 水産製品

Appendix C 動物用医薬品の複数残留物分析法（MRM）の性能特性

- C1. スコープ
- C2. 定義
- C3. 複数残留物分析法において特性とされ定義される性能パラメータのまとめ
- C4. MRM の性能特性
- C5. スクリーニング分析のための MRM の性能特性
- C6. 定量分析のための MRM の性能特性
- C7. 確認分析のための MRM の性能特性
- C8. 特性が完全に記述された MRM のバリデーション

1. 序文

食料生産動物の動物用医薬品へのばく露がヒトの健康のリスクにならないことを確実にするように、近代的な食品製造システムを設計し、管理すべきである。

食品の製造と販売に関わる企業体は、食品安全を確かなものにする主要な責任を負っている。管轄官庁の役割は、動物用医薬品の使用を管理し、動物用医薬品の流通と食品製造システム内で、適切な規範が実施され有効な手段が適用されることを確認して、消費者の健康を効果的に保護するとともに、Codex 委員会の目標に合致した公正な貿易を確実にすることである。全ての関係者は、動物起源の食品目の健全な選択を可能にするための情報と教育を、消費者に提供する責任を持つ。

全ての食品タイプのリスクに基づくプログラムの適用は、その食品タイプが消費者に及ぼすリスクと矛盾しない管理と検証を提供すべきである。全ての食品グループのリスクに基づいたアプローチは、実際にヒトの健康を保護する可能性の高い分野にリソースを向けた、より集中した適用を許容するべきである。

異なるハザードのリスクプロファイルは国、地域、人種、製造システムにより異なるだろう。リスクに基づく管理と検証保証プログラムの適用は、輸出国が輸出する食品の安全性を証明する基本となり、輸入国がそのようなコンサインメントを受け入れる際の信頼となる。

特に発展途上国では、本ガイドラインの完全な実施において、移行期間と技術的支援が必要であろうことが認められている。

2. スコープ

本ガイドは、政府が動物用医薬品の残留物に関わる、国家及び貿易に関する食品安全保証プログラムを計画し実施するための、包括的原則とガイダンスを提供する。本ガイドの現在及び将来の Annex は、特定の種からの製品の管理及び検証プログラムに適した内容の、より詳細なガイダンスを提供する。これらの Annex は、本ガイドに概説された原則と共に読むべきである。

3. 一般原則

動物用医薬品の残留物管理プログラムは、以下に従うべきである。

- i. 関連する製造システムから、食品に伴うことが合理的であると評価された、現実的なリスクプロファイルを用いたリスクに基づく。
- ii. 製造システムにおいて、許容される、許容されない、及び禁止される動物用

医薬品が使用された可能性がある、あるいは使用が既知である場合は、それに伴う現実的なリスクプロファイルに基づいた予防措置を集中する。

- iii. これらの危害に伴うヒトの健康リスクと、他の食品に伴う危害を比較し、相対的に釣り合った規制手法を含める。
- iv. 動物と動物由来食品の製造、販売及び加工システムの全ての関係者が、彼らの行動あるいは行動しないことの結果として、安全でない動物製品が販売されないことを確実にする責任を持つことを確実にする。
- v. 製造前の管理と規範が、食品安全を確実にする第一の手段であることを認識する。
- vi. 監査とサンプリングプログラムの第一の役割は、製造前の管理と規範が実施され有効であることの確認であると認識する。
- vii. システムと集団を基本とする保証に集中する。
- viii. コスト効率が高く、利害関係者に支持される。

動物の健康、動物の福祉、環境保護といった様々な理由から、多くの国で動物用医薬品が規制されていることを認識すべきである。これらの使用目的とそれに関連する規格は Codex 委員会の任務の範囲外であるが、管轄官庁の残留物管理プログラムの一部となっている場合は、効率性の理由から、明確に同定され正当とされるべきである。

Codex 委員会が推奨する動物用医薬品残留物のためのサンプリング手順は、Codex 分析法サンプリング部会により開発された、食品の一般サンプリング手順から除外されている。従って、本ガイドラインは、管理プログラム全体に適切なサンプリング手順を含んでいる。

食品の安全は最初の製造、あるいは輸入から小売りあるいは輸出に適用される適切なルールの実践により達成され、関係者全ての参加を必要とする。管轄官庁はプログラム、及び必要な場合は、取られた措置が正しく実施されたことを確認すべきである。

管轄官庁の決定には、試験所の結果の信頼性が重要である。従って、公的試験所は、目的への適合を確認した方法を使用し、国際的に受け入れられる品質マネジメント原則（ISO 17025）に従って運用すべきである。

本ガイダンスに従って設計され実施される管理プログラムは、輸出国により安全と保証されたコンサインメントを輸入国が受け入れる際の再保証を提供する。

4. リスクに基づくアプローチ

製造チェーン全体、全食品グループ、及び可能性のある危害に適用される、リスクに基づくアプローチにより、消費者の健康保護に対する影響が最も大きいであろうリスクの高い分野に、管轄官庁がそのリソースを集中できる。

良い規範と定期的な管理の継続は、最終製品の試験よりも、食品安全により大きく寄与する。

残留物は、以下に示すような多くの経路で消費者に有害影響を及ぼす可能性がある。

- (a) 慢性的な毒性学的有害影響
- (b) 消費者及び消費者の消化管の細菌叢への急性薬理学的影響
- (c) アレルギー反応

リスク評価により、他の1つ以上の目標がヒトの健康に重要と同定されれば、異なるタイプの管理とモニタリングが正当とされるだろう。不適合な残留（適用される最大残留基準値:MRLの超過など）の検出のフォローアップのような規制は正当とされる。

家畜や製造システムは、多種の動物用医薬品及びその他の化学物質にばく露される可能性があり、その結果、それらは生産される製品に残留するだろう。しかし、消費者健康保護の重要性は、タイプと原因により変化する。

国家残留物管理と検証プログラムに含まれるべき、適切な管理と検証プログラムの決定には、個々の動物用医薬品が動物製品の消費者に実際にリスクをもたらす状況の理解と共に、起こりうる相対的な可能性の推定が必須である。

リスクに基づく管理と検証プログラムの適用により、輸出国が輸出する食品の安全性を必要な場合に保証し、輸入国がそのコンサインメントを受け入れるために必要と考える追加の評価対象とする基本が提供される。

国家の保証プログラムの計画と実施に適用される原則と同一の原則が、輸出保証プログラムに適用されるべきである。

5. 定義（本ガイドラインの目的のため）

管轄官庁(Competent authority) 権限を持つ政府組織／官庁¹

¹ 有機的に生産された食品の製造、加工、表示、販売のガイドライン(Guidelines for the Production, Processing, Labelling and Marketing of Organically Produced Foods CAC/GL 32-1999)で使用されている定義

承認(Approve) 管轄官庁による公的許可あるいは承認

リスクに基づく(Based on risk) 消費者に起こる有害影響の確率と重篤さの推定値に着目し、それらに比例する。

リスクプロファイル(Risk profile) Codex 手続きマニュアルに定義されている。動物用医薬品では、生産システムと消費者の健康リスクの可能性を関連付ける。承認と使用制限の基礎となる。

システム検証(System verification) 規範と管理の実施の範囲に関する総括的な情報を得る手段

リスクを目標とする検証プログラム(Risk targeted verification programme) 不適合の検出を目的とした、特定の製造者あるいは製造物の検査／監査及びサンプリング／試験所における分析

偏りのないサンプリング(Non-biased sampling) 不適合残留の存在についての各年の情報を得るために、国家により行われる、特定の母集団からのランダムサンプリングを指す。偏りのないサンプリングの対象とする化合物は、リスクプロファイルと規制目的に適切な試験所分析法が利用できるかに基づいて選択される。偏りのないサンプリングの結果は、広範な製造システム範囲内での、管理と規範の効率と適切さの指標となる。

サーベイ(Survey) 特定の動物用医薬品の使用あるいは製造物タイプに関連した残留物の調査を目的とした、追加データの収集をさす。

退薬時間/出荷制限時間 (Withdrawal time/Withholding time) Codex Glossary of Terms and Definitions (Veterinary Drugs Residues in Foods CAC/MISC 5-1993)に定義されている。この期間は、イベントあるいは他の要因の組合せによっても表される。

製造システム (Production system) ヒトの消費のための食品製造に用いられる活動
(残留試験所における) 品質管理(Quality control) 試験者によるサンプル分析に伴う要因のモニタリングを意味する。

(残留試験所における) 品質保証(Quality assurance) 分析プログラムが許容できる状態で実施されることを確実にするための、独立したレビュー

品質マネジメントシステム(Quality management system)は品質の高いデータと結果を得ることを目的として国際的に承認された品質規格の必要事項に適合した状態で、試験所が管理され運用されることを確実にする。

- 6. 規制の枠組み
- 6.1 役割

食品の製造、加工、販売に関わる事業者／商業組織は、食品安全を確実にすることの最初の責任を負う。

管轄官庁は動物用医薬品の使用を規制し、動物用医薬品の流通と食品製造システムにおいて、適切な規範が適用され、有効な手段が取られていることを検証し、有効な消費者保護を提供し、Codex 委員会の目標に一致した貿易を促進する。

消費者への食品の保証の提供の責任を負う管轄官庁は、製造システム内で販売され使用される動物用医薬品の管理、食品安全に関する十分な知識を持たなければならない。

6.2 管轄官庁による承認

6.2.1 規準

公的承認の適切な規準を確立すべきである。この規準には、使用のパターンが類似する他の管轄官庁による評価の受け入れを含められるだろう。

承認システムは

- (a) リスク分析と確立、さらに適切な場合には最大残留基準に基づく、動物用医薬品の残留物のヒトへの安全性評価を必要とする。
- (b) 承認されていない動物用医薬品あるいは禁止物質の使用の誘惑を軽減するため、生産者のニーズを考慮する。

リスクプロファイルとマネジメントオプションは生産システム及び地域間で大きく異なる可能性を、承認システムは考慮すべきである。

6.2.2 承認制限

適切な国家規制において、動物用医薬品の承認条件を特定すべきである。

リスクの可能性を軽減するために、以下の項目も制限され得る。

- (a) 製剤
- (b) 使用規準（時期、品種など）と使用経路
- (c) 使用の指示
- (d) 退薬時間/出荷制限時間/出荷の禁止

6.2.3 国家登録

動物用医薬品製剤全てが国で承認され、国家登録に記録されるべきである

6.3 動物用医薬品情報

個々の動物用医薬品製剤について、消費者に保護を与えつつ有効な治療を与える、適切な使用の情報と教育プログラムが提供されるべきである。

6.4 販売と使用

どの動物用医薬品が国内で販売でき、どのように使用できるかについての国家／地域規制を確立すべきである。国家登録に記録されていない製剤を使用してはならず、そのような使用の抑止として制裁を用いるべきである。

管轄官庁の適切なリスクプロファイルにより正当とされるなら、特定の動物用医薬品の適切な使用を確実にし、誤用あるいは乱用を防止するために、販売と使用に追加の条件を課しても良いだろう。

販売と使用条件には以下が含まれるだろう

- (a) 全ての販売は、獣医師あるいは能力が承認された他の専門家の処方の対象となる必要がある。
- (b) 管理は、能力が承認された個人または専門家に限定される。
- (c) 全ての処理された家畜／製造システムは、特定の方法で同定される必要がある。
- (d) 全ての使用を記録するか、統合したデータベースに届け出る必要がある

地域のリスクプロファイルに照らして、使用条件の有効性と必要性を、定期的に見直すべきである。この際に、必要な処置が利用できないと、承認されていない動物用医薬品あるいは禁止物質の使用を助長すると考えるべきである。

管轄官庁は、直接あるいは書面での獣医師の助言あるいは監督に従って、未承認動物用医薬品の適用外使用を例外として許容する。法令制定／規制を行ってもよい。このような法令は、国内、国際ガイダンス及び該当技術情報と一致するべきである。

ヒトが消費する乳、卵、はちみつを算出する家畜においては、搾乳牛、採卵鶏、ミツバチへの使用が承認された動物用医薬品のみを使用すべきである。適用外使用で

は、特定の例外の可能性はある。

6.5 事業者の責任

生産者は、食料生産動物における使用が承認された動物用医薬品のみを使用すべきである。承認されていない動物用医薬品を使用すべきではない。動物用医薬品は、公的に承認／認可された指示の範囲に厳密に従って使用すべきである。国家官庁の法律と規制に従った、獣医師の直接あるいは文書による助言に従った場合にのみ、適用外使用が許可される。このような助言は、国内、国際ガイダンス文書及び当該技術情報と一致すべきである。

薬剤の使用に関するラベルの指示が得られない、あるいは不明確な場合、生産者は正しい退薬時間の適用について、獣医師あるいは他の専門家の助言を求めるべきである。

家畜あるいは家畜製品をヒトの消費のために出荷する前に、処置と必要な退薬時間／出荷制限時間の詳細な記録を保存すべきである。

事業者（一次生産者あるいは他者）は、販売時に、それに続く家畜の購入者に対して、家畜あるいは家畜製品の食品出荷制限が存在することを伝達する必要がある。

加工者は、家畜あるいは家畜製品の、使用目的における適切性／安全性を、信頼を以て証明できる供給者（一次生産者あるいは他者）からのみ購入することを、確実にする必要がある。

生産者は、生産場所において、動物用医薬品の家畜への使用あるいはばく露に関する、適切な食品安全保証手段を持つべきである。家畜に直接関わるすべての作業者が、この手段をよく知っているべきである。

退薬時間/出荷制限時間の遵守を確実にするため、生産者は動物用医薬品を適用あるいはばく露された全ての食品産生家畜、あるいは家畜のロットを、識別できるべきである。

記録の保持のような継続する食品安全保証手段は、製品（乳、卵、はちみつ等）が適切な退薬時間/出荷制限時間経過後にのみ出荷されることを確実にすべきである。

誤りの可能性を低減するため、退薬時間/出荷制限時間が終わっていない、処置あるいはばく露された家畜は、処置されていない家畜と分けるか、はっきり識別すべきである。

出荷が制限されている家畜からの製品は、ヒトの消費のために出荷されるものと混

ざらないことを確実にする方法で扱うべきである。汚染の可能性のある器具は全て、他の家畜に使用する前に十分に洗浄すべきである。

7. 検証プログラム

7.1 目的

種々の管理点と出荷試験時の監査／検査を組み合わせた検証プログラムを実施すべきである。この手法は化学分析への依存を低くし、高い保証を与える。

検証プログラム全体の目的は、実施されている規範と管理が十分であり、動物製品消費者の健康を確実にするに必要な程度に実施されている事に、適切な程度の信頼性を与えることである。従って、ADIを超過するようばく露は稀にしか起こらないことを、確実にする試みである。

検証プログラムは以下の事項に寄与するだろう。

- (a) 登録されたプロセスでなされた仮定の検証
- (b) 許容されない製造、販売、及び助言の連鎖の識別
- (c) 動物用医薬品の添付文書中の食品安全に関わる部分の有効性の評価
- (d) 教育あるいはリスク低減プログラムの有効性の評価
- (e) 品質マネジメントシステムの評価
- (f) 是正処置の実施と効果の検証

7.2 一般的計画原則

適切ならば、検証プログラムはフードチェーン全体にわたるべきである。検査／監査とサンプリング／試験所での分析を組み合わせたシステムを実施すべきである。最も効果的な管理を提供するために、それぞれの活動の頻度、時点とタイプは、リスク評価に基づくべきである。

目的とサンプル選択に適用される規準に従って、検証プログラムは、以下のように分類される。

- (a) システム検証プログラム
- (b) リスクを目標とした検証プログラム
- (c) サーベイ

(d) 通関時の試験プログラム

検証プログラムは、以下の点の評価を重点とすることがある。

(a) 管理システムの有効性

(b) 個人あるいはグループによるコンプライアンス

7.3 システム及び目的別検証プログラムのデザイン

検証プログラムは、以下の事項を行うべきである。

(a) 目的を定義する。

(b) サンプルングする母集団を識別する。

(c) サンプルングは偏りがない(non-biased)か、ターゲット（直接）サンプルングかを表明し

- ・ 偏りのないサンプルング手順のサンプル数は統計に基づく
- ・ 直接サンプルングのターゲット規準は事前に定める

(d) 結果解析に適用する規準を事前に定める。

(e) 個々のサンプルの起源にさかのぼり、係争の場合の独立した確認ができるように、サンプルングと識別手順を定義する。

7.4 リスクプロファイリング

国家あるいは生産システムのリスクプロファイルの決定は、管轄官庁の責任である。

システム検証プログラム下のモニタリング対象として選択された、個々の薬品の残留物の検証あるいは検査／監査の頻度及び強度は、動物用医薬品と使用プロファイルによる。

動物用医薬品に関わるリスクプロファイルの考察には以下の事項が含まれる。

(a) 示されたハザードのタイプ

(b) 残留に伴うヒトの健康への有害作用の種類と重篤度（慢性毒性、急性薬理作用、アレルギー反応、細菌学的擾乱など）

(c) 残留をもたらすに必要な使用あるいは製造環境、及び生産システムから消費者健康へのリスクが現れる濃度と頻度での残留の起こりやすさ

- (d) 現実の消費者リスクを引き起こす残留となり得る食品消費量

管轄官庁は、管轄の範囲における、動物用医薬品のタイプ、量、使用パターンの現実的な推定値を得るよう試みるべきである。

従って、以下の事項を考察すべきである。

- (a) 個々の動物用医薬品が、消費者に有害健康作用を起こし得る状況
- (b) そのような状況の起こりやすさ

製造システムのステージで起こる可能性のある、動物用医薬品に伴う残留を考察しランク付けする際には、可能性のある原因とばく露経路を記述すべきである。

以下に示す動物用医薬品残留の原因を考慮すべきである。

- (a) 管轄官庁の権限により認可された動物用医薬品
- (b) 誤用されたことが分かっている、あるいは疑われる動物用医薬品

動物用医薬品残留物へのばく露経路を考慮すべきである。

- (a) 意図した、つまり家畜への直接の投与
- (b) 餌あるいは水への添加による、家畜への間接的投与
- (c) 餌、水、あるいは環境等を介した意図しない汚染

管轄官庁は、国あるいは製造システムのリスクプロファイルに適切ならば、以下に示す、検証プログラムの監査／検査のための出荷前管理点に従って考察すべきである。

- (a) 動物用医薬品の販売者と購入者は、販売された物とどのように販売されたかを確認する。
- (b) 動物用医薬品の使用者（農場経営者、獣医、飼料配合者を含む）では、製造システムにおいて、医薬品が実際にどのように使われたか（ラベルに従ったなど）、どのような記録が保存されているか、家畜の処理状態がどのように識別されているかを確認する。
- (c) 家畜及び家畜製品の流通関係者では、家畜あるいは製品に伴う食品出荷規制が効率的に伝達されたことを確認する。
- (d) 加工者あるいは製造者が用いた保証システムでは、供給された家畜あるいは製品が意図した目的に適切なことを確実にする。

8. 検証プログラムの選択

8.1 システム検証プログラム

システム検証プログラムの設定では、以下の事項を考慮すべきである。

(a) 管理システムにおける管理点の調査

(b) 広く同様の特性を持つ特定された母集団からの偏りのないサンプリングから得られた結果は、全体としてその母集団における管理の程度の統計的信頼性を導くために使用できる。

システム検証プログラムは、プロセスにおける特定の管理の適用の程度に集中することも、出荷時あるいは出荷間際の家畜／製品の物モニタリングに集中することもできる。

システム内の管理の1つに調整が必要かどうかを発見するために、偏りのないサンプリングプログラムを使用すべきである。製品評価においては、それに依存すべきではない。

管轄官庁が、動物用医薬品の誤用あるいは乱用を防ぐために、特定の使用条件／制限を承認の条件としている場合、動物用医薬品の使用によるリスクマネジメントの効率と必要性に向けたリスクを指向した検証プログラムにより、使用条件と制限の適切さを定期的に検証すべきである。

一般的に、偏りのないサンプリングプロトコルは、数少ない不適合の検出には効率的ではない。そのような不適合がヒトの健康に重要である可能性があるならば、他の保証プログラムを採用すべきである。

8.2 リスクを指向した検証プログラム

リスクを指向した検証プログラムの設定では、以下の事項を考慮すべきである。

(a) 以前の性能、不適合の履歴

(b) 日常的に信頼している品質マネジメント事項

(c) 以下に示すような、動物用医薬品の使用の増加に相関する可能性のある潜在的リスク要因

- ・ 乳中の体細胞数が多い

- ・ 注射部位の病変あるいは治癒しかけている病理学的な状態のような、死亡前後の所見

(d) 不適合及び医薬品使用に関連する他の情報

管轄官庁は、確立したリスク指向の出荷後検証プログラムにより、リスク指向の出荷前プログラムを補完してもよい。

8.3 サーベイ

サーベイは以下の目的で行われる。

- (a) 検証プログラム開始前に、初期状態を評価する。
- (b) 管理プログラムの特定の点での効率と適切さを評価する。
- (c) 場所；季節；年齢のような変数の、残留物の存在；非存在；濃度に対する影響をモニターする。

8.4 見直し

管理及び検証プログラムの効率と必要性が継続していることを確認し、変更のリスクプロファイルへの影響を調べるために、プログラムを定期的に見直すべきである。

ある年に重要な不適合が識別され、その結果として管理プログラムが変更されたならば、是正の有効性が示されるまでは、より高い基準の検証が適切である。プログラムのスコープをできるだけ広くするために、低リスクプロファイルの動物用医薬品を選択し、適合履歴に基づいて、交代しながらプログラムに含めることを考えるべきである。

9. サンプル採取

9.1 一般原則

サンプルの選択と採取の両方で起こりうるバイアスを避けるために、適切な仕組みを考慮すべきである。

理想的には、家畜あるいは製品が、他の供給元からの家畜あるいは製品と混合する前に、サンプルを採取すべきである。

9.2 トレーサビリティ／製品の遡及

管轄官庁は、全てのサンプルが、サンプリング、保存、輸送、分析、報告を通じて、起源に遡及できることを確実にすべきである。

個々のサンプルは、不適合の結果の場合に、適切な事後措置がとれるように、明確に識別される必要がある。

コンサインメントのサブユニットがサンプリングされる場合、そのサブユニットを明確に識別するよう注意を払うべきである。結果を独立して確認するための、未処理サブユニットサンプルを保存できるように、十分量のサンプルを採取すべきである。

10. 統計的考察

10.1 一般

システム検証プログラムのサンプルの数は、あらかじめ統計に基づいて定められる（追加のガイダンスは Appendix A 参照）

サンプリングプロトコルの設計では、プログラムの目的と対象となる母集団の両者が必須である。さらなる処置の必要性／望ましさの観点から結果を解析する際の規準の適用と、その規準と処置がヒトの健康保護にどのように直接関連しているかも重要である。

結局、“消費される食品の単位”で形成される“母集団”がヒトの健康に最も関係する。しかし、出荷前の適切な規範と管理が食品安全を確実にしているため、これらの出荷前規範と管理の適切さと遵守の程度を検証するサンプリング計画が、消費者の健康に負の影響がある可能性が低いことの適切な保証を与える。一般に、出荷前の遵守／適切さの検証情報を目的とした対象と集団は、共通の規範と管理が適用される、以下のような母集団ユニットである。

- (a) 製造システムに投入される動物用医薬品の販売者
- (b) 製造者
- (c) 加工者への家畜あるいは家畜製品の供給者
- (d) 加工者

しかし、大きな製造ユニット（農場）が管理外になったときに、ヒトの健康への影響の可能性がより大きくなるため、ランダムサンプリングされる出荷前集団は、一度に販売される標準化された製造単位、つまり個々の家畜、ミルクのバット、はちみつの樽、規定された重量の水産養殖品等が一般的である。この方法では、サンプ

リングプロトコルのランダム性を保ちつつ、より大きな製造者／供給者がサンプリングされる確率が大きくなる。

一般に、製造のシーズンあるいは暦年中にサンプリングされたユニットの不適合結果が広く存在するか、しないかにより、結論が導かれる。しかし、製造シーズン中に問題が発見されたなら、製造のシーズンあるいは暦年が終了する前に是正処置の適用を開始し、有用な効果を得てよい。小さな母集団、あるいはリスクが低いか合理的に安定したばく露シナリオの場合は、必要な信頼度となることを統計的に決定した数のサンプルを、いくつかの製造シーズンあるいは暦年内に採取しても良い。

季節、地方、特定のタイプの製造法のような、規定できるリスク要因に影響される母集団を、より精密に記述できるなら、サンプリングプロトコルをそのような共変数と相関させることは正当化される。

サンプルの採取点は、そのプログラムの目的による。提供段階での管理の有効性の検証が目的ならば、提供者あるいは製造者とサンプリングされたユニットを関係づけるために、販売／出荷時にサンプルを採取することが一般的である。

出荷前品質保証の一部、あるいは管轄官庁により禁止された物質の使用の可能性に伴う懸念がある場合には、農場でのサンプリングを行ってもよい。

全体としてのばく露が ADI 未満であることを確認し、システム全体の効果を検証することを目的とする場合は、分析前に複数のサンプルユニットを合一するか、混合した製品をサンプリングし分析することもできる。

輸出国で行われている、管理と検証プログラムの有効性と信頼性の確認が目的ならば、通関時に、標準化された輸出ユニットからサンプルを採取しても良い。このような二次検証プログラムは、その目的、対象となる母集団及び不適合が確認された際の応答のタイプについての、計画の考え方が極めて異なっている。Appendix A の統計表は、このようなプログラムには適当ではなく、輸出国の実績に対する輸入国の信頼度を反映したサンプル数とすべきである。

10.2 試験所分析中のコンサインメントの留め置き

管轄官庁は、ランダムに選択したサンプルの属する製品ロットを、分析結果が得られたかによって、日常的に留め置いてはならない。消費者の健康へのリスクの可能性のある不適合結果が得られるような、リスクを目的とした試験と考え得るなら、監督官庁は製品ロットを日常的に留め置いて良い。

10.3 結果の解釈

偏りのないサンプリングを含む統計に基づくシステムと、リスクの的を絞った（特定の供給者または製品）プログラムが併行して行われれば、達成される信頼性の程度はより大きくなる。

リスクを指向した検証プログラムの結果のみから、動物用医薬品の残留物による一般的集団のばく露への結論は得られない。

一般的集団のばく露に関する結論は、以下の結果を結合して得られる。

- (a) 偏りのないサンプリングを含む、統計に基づく検証プログラム
- (b) リスクを指向した検証プログラム

10.4 通関港での試験プログラム(特別な必要事項)

管轄官庁は、通関港での試験プログラムは、検証ツールの二次的なシステムに過ぎないと考えべきである。

通関港で使用されるマトリクスは、国家の検証プログラムで使用されるものとは異なるだろう。

健康リスクが疑われるあるいは検出された場合を除き、認証済製品は、輸出国のコンプライアンス記録に基いて輸入国で決定された頻度で、偏りのないサンプリングと通過プログラムの対象とすべきである。家畜製品のコンサインメントは、その性質から不均質であることが多く、しばしば家畜、農場、加工日が異なるものが混在している。結果は全体としての国家の管理と検証システムの性能を反映するが、共通の出荷前のリスク要因があり、直接の健康への脅威が示される場合を除き、コンサインメント内の他のユニットに、特定の判定を外挿してはならない。

製品が同一のリスクプロファイルを有することが既知であるか疑わしい場合のみ、通関港での試験において指向的なサンプリングまたはターゲットサンプリングが適切となる。

しかし、通関プログラム中の不適合結果の検出後は、輸出国が実施する追加管理の有効性が検証されるまでの期間、輸入国は、その輸出国からの家畜に直接関係する食品の試験頻度を、全体として増加してもよい。

家畜製品コンサインメントの試験所結果の解釈では、これらは種々の家畜、農場、加工日の混合物であり、従って不均質であることを考慮すべきである。このことから、ユニットに共通の出荷前のリスク要因があり、直接の健康へのリスクが疑われ

るか検出される場合を除き、結果をコンサインメントの他のユニットの判定に用いてはならない。

分析方法が特定のマトリクスとアナライトについて完全にバリデートされていることが確認された場合のみ、通関時の試験プログラムの結果を伝達すべきである。

不適合結果の試験所報告には以下を含めるべきである。

(a) 使用した試験方法の記述

(b) 分析法の性能特性（結果の信頼区間を含む）

不適合結果の試験所報告を、その結果により影響を受ける全ての関係者に配付すべきである（コンサインメントの所有者及び輸出国で認証した管轄官庁など）

輸入国の管轄官庁は、通常、輸出国に対して、トレーサビリティ／製品の遡及を目的とした情報を含む、検証プログラムの結果を提供すべきである。

食品安全における不適合の場合は、輸出国の管轄官庁が、遡った調査を行い、適切な是正措置を講じ、これらのとりまとめを輸入国に提供すべきである。

検出された不適合のタイプ、発生率、頻度から、輸入品が輸入国により必要とされるヒトの健康保護の基準に適合しているかどうか懸念される場合は、追加の保証が求められるだろう。

輸入国は、与えられた保証が実際に問題に関与しているかを確かめるため、通関時の検証頻度の増加を選択することもある。

輸出国あるいは輸入国のどちらかで食料生産動物に使うべきではないとされている物質の残留物が通関時試験で検出された場合は、同じように汚染された可能性のある動物起源食品を識別し、より広範な管理の問題を解決するために、両国の管轄官庁は協力すべきである。

そのような問題の解決のためには、その残留の原因の可能性を決定するための分析、自身の国の管理とモニタリングシステムの欠陥の識別、適切な追加的管理とその状況を処理する手段の適用の実施が、問題を発見した国に求められるだろう。

輸出国の開発程度がより低い場合は、問題解決のために、輸入国からの技術支援提供を考慮すべきである。

新たなサンプリングと試験法の適用により、片方あるいは両方の国に、それまで存在が知られていなかった残留のタイプまたは濃度の存在が明らかになることがある。そのような残留の原因と重要性の決定には時間を要するだろう。

すでに認められた製造規範にそのような残留物が存在し、変更の実施が必須とされたなら、能力の構築にはより長い時間が必要だろう。

11. 規制行為

11.1 不適合の調査

管轄官庁は、個々の不適合結果を調査し、その出現につながる要因と、識別された事例の全体としての重要性を確認すべきである。

物質と、それが食品中に存在することによる消費者の健康への重要性の識別を試みるべきである。

家畜組織／食品の出荷時に、関係する MRL を超える残留物を含む時、以下の可能性を考慮すべきである。

- (a) ラベルまたは処方の指示に従って、動物用医薬品が使用されなかった。
- (b) 認可されていない動物用医薬品あるいは製剤が使用された。
- (c) 推奨される出荷制限時間が認められない、あるいは不適切であった。
- (d) 処理された家畜と処理されていない家畜が混在した。
- (e) 飼料、水、環境の汚染からの、非意図ばく露があった。
- (f) 必要な出荷制限時間経過後であっても、統計的に予測される小さなパーセンテージで MRL を超過して残留物を含む家畜の一部分が食品であった。
- (g) サンプルの汚染、分析法の問題、分析の誤り

試験所は確立された確認規準を用いて陽性を確認できなかったが、陽性が疑われるサンプル全てを報告すべきである。これにより、管轄官庁は不適合のパターンの可能性を識別できるだろう。

11.2 不適合の場合の手段：処置

管轄官庁は、消費者の健康保護に対するそれぞれのハザードの相対的な重要性により、識別された不適合への対応のスケールとタイプを調節すべきである。

管轄官庁は、不適合が怠慢によるのか意図的かを考慮し、それに比例した処置をとるべきである。

無知あるいは怠慢による単発的な誤りの場合、管轄官庁は、適切な助言と訓練方法

を示すべきである。

怠慢あるいは意図的であることが証明された場合、抑止のために Codex メンバーの刑罰システムに沿った刑罰手段を行うことを考慮すべきである（非難、罰金、移動の管理等）。

広範囲にわたる不適合の場合、管轄官庁は関係者に助言し、個々の部門が必要な変更を始める動機づけをすべきである。

管轄官庁は、適切な是正処置が執られたことを検証し、検査／監査とサンプリング／試験所分析を通じてその処置が機能していることを検証すべきである。

11.3 不適合の場合の手段：製品

安全ではない製品はヒトの消費に適するとして通過させてはならず、適切に廃棄すべきである。

リスクを目的とした検証プログラムのために農場で採取されたサンプルの結果から、適切な規範と管理を用いてロットの残りの部分が製造されたことの、必要な信頼性が得られない場合は、その安全性についての必要な程度の保証を提供する十分な情報が得られるまでは、そのロットをヒトの消費のために通過させるべきではない。

結果から消費者の健康への直接のリスクがあることが示される場合は、同様の影響を受けている製品すべてをトレースし取り除くを試みるべきである。

偏りのないサンプリングプログラムでは、消費者への脅威を示す同定された比率よりも、はるかに大きな比率が同定されずに存在している可能性がある。

出荷前管理が実施されていないあるいは動物用医薬品の多数の誤使用の発生により信頼できない場合、必要な程度の消費者保証を得るためには、より高頻度の出荷後検証が適切だろう。これは、管理プログラムに適切な是正処置が行われ、その後に効果があることが示されるまでだけの、暫定手段とみなすべきである。

11.4 不適合の場合の是正処置

査察の結果から、再発防止のための部分的なあるいは全体的な是正処置が適切と考えられることがある。

不適合の検査により、物質の使用と配付の規定が不適切と示されたなら、管轄官庁

は、認証と配付のルールを変更することにより、適切な是正処置を講ずるべきである。

不適合の検査により、部分的なあるいは全体的な管理の欠点が同定されたなら、管轄官庁は、妥当なポイントにおける適切な是正処置の実施を確実にすべきである。

管轄官庁はその処置が実施されたことを検証すべきである。個々の行為は、消費者健康危害の時期と強度、不適合の規模と頻度に比例するべきである。

欠陥が事業者の直接管理外にある場合、管轄官庁は関連する管理点において適切な手段を取るにより、再発を防ぐべきである。

12. 2つの管轄官庁の管理プログラム間の相互関係

全ての国の消費者の健康保護を確実にするために、管轄官庁は協同すべきである。

この協同は、通関時検査のみに依存するよりも、より良い保証を達成することを目指している。

貿易する国は、それぞれの管理と検証プログラムのコピーを、それまでの年度のプログラムの結果と共に、定期的に交換すべきである。

開発途上国の貿易を促進するため、残留物管理プログラムの全ての点において、より長い移行期間と技術支援を考慮すべきである。

残留物管理のための分析法

残留物管理のための分析法の一般的考察

13. 序文

動物用医薬品の最大残留限度（MRL_VDs）への適合を決定する分析法は、動物用医薬品及び動物用医薬品として使用される物質の全ての残留物を試験するプログラムで、メンバー国の管轄官庁が日常的に使用できるべきである。これには、動物用医薬品として使用され、食品に残留して存在することもある農薬を含む。これらの分析法は、国家規制管理プログラムにおいて、MRL_VDs への適合決定のためにランダムに選ばれたサーベイ用サンプルの分析、MRL_VDs への不適合を疑う理由のあるサンプルの分析、摂取量推定に用いるデータ収集に用いられるだろう

Codex 委員会により ADI 及び MRL_VDs が定められていない残留物の検出のための、規制管理プログラムでも分析法は必要であろう。物質によっては、毒性評価の結果から ADI あるいは MRL_VD を定めるべきではないとされている。そのような物質では、食品中の残留物が検出でき同定が確認できることが、分析法バリデーションで第一に重要な点である。そのような物質では、定量分析に関わる性能特性の重要性は少なく、その物質の残留物の存在の検出と確認が主要な問題である。一般的に、残留物の同定確認は、検出された物質のいくつかの特性と、残留の疑いのある物質の既知の標準品の特性との比較に基づく。

動物用医薬品と食品の全ての組合せの可能性に対して、適切にバリデートされた分析法が常にご利用できるわけではない。国家残留物管理プログラムの設計に責任を負う管轄官庁は、Codex MRL_VDs への適合を確認するために、適切な残留物分析法が使用されることを確実にすべきである。これには、時として、新たな分析法の開発とバリデーション、または既存の分析法が新たなアナライトとマトリクスの組合せを含むようにバリデーションを拡張する必要がある。不正な製品に対しては、分析データの信頼性と矛盾のない規制措置が取られるだろう。

14. 残留物管理のための分析法の統合

食品中の動物用医薬品残留物の分析法は、対象となるアナライトの存在を信頼性を以て検出し、その濃度を定量し、アナライトを正確に同定しなければならない。承認された動物用医薬品の使用による残留物が設定された MRL_VD を超える濃度で検出されたなら、規制措置執行前に結果を確認すべきである。管轄官庁によって食料生産動物への使用が禁止されている物質、あるいは毒性学的理由から ADI 及び MRL_VD が設定されていない物質の場合は、いかなる濃度であっても残留物の存在が確認されたなら、規制措置が執行されるだろう。

残留物管理プログラムで利用される分析法の主要な性能特性は、その方法の使用目的が、単なる検出か、定量か、残留物の存在の確認かによって異なる。これら3つのカテゴリーの1つに位置する分析法の承認では、完全な共同試験²の完了は必要条件ではない。

² Horwitz, W. 1995. Protocol for the design, conduct and interpretation of method performance studies. Pure and Applied Chemistry, 67:331-343.

スクリーニング法の性質は定性あるいは半定量であり、管轄官庁により設定された MRL_VD あるいは他の規制措置限度を超える残留物が含まれる可能性のある、家畜の群れあるいはロットからのサンプルの存在（あるいは不在）を決める、スクリ

クリーニング法として使用される。このような分析法は、存在する濃度を正確に決定したり、残留物の構造を確認するための、十分な情報は与えないが、どの製品にそれ以上の試験が必要か、そのまま通過させてよいかを、迅速に決定するために使用される。フードチェーンに入る時点、検査場所、試験所でサンプルを受領する際にサンプルが規制限度を超える残留物を含むかを決定する場合に、この方法が使用できる。通常はこのような分析法分析の効率は非常に高く、試験所ではない環境でも実施できることがあり、規制管理プログラムで使用する場合、試験所内で実施される試験よりも安価であろう。スクリーニング法を使用すると、それにより識別された陽性と推定される（疑わしい）サンプルに、試験所の作業を集中できる。これらの方法は、規定された偽陰性率が低くあるべきである。MRL_VD に不適合の可能性があると識別されたサンプルに適用可能な、適切にバリデートされた定量法と確認法が利用できない場合には、スクリーニング法を単独で、公的サンプルの残留物管理の目的に使用すべきではない。

定量法は、特定のサンプルの残留物が MRL_VD あるいは他の規制措置限度を超えているかの決定に使用されるが、その残留物の同一性は明確に確認されない。定量結果を与える方法は、MRL_VD あるいは他の規制措置限度を囲む分析範囲内で、統計的管理の下に操作しなければならない。

確認法は、残留物の同一性の明確な確認と共に、存在する量も確認する。確認法は最も決定的であり、しばしば、液体クロマトグラフィー質量分析 (LC/MS) のように、クロマトグラフィと質量分析の組合せに基いている。残留物の同一性の確認にそのような方法が用いられるときは、設定された統計限度内で信頼できる構造情報を提供すべきである。確認法が定量に関する情報を与えない場合は、元の定量法、あるいは適切にバリデートされた代替定量法を用いて、テストポーションを繰り返し分析して検証すべきである。

これらの分析法の3個のカテゴリー—スクリーニング、定量、確認—は、いくつかの性能特性を共有している。さらに、それぞれのカテゴリーに特有の考察がある。バランスの取れた残留物管理プログラムの開発と実施において、これら分析法の3つのカテゴリーの関係の理解が重要である。残留物管理プログラムでは、これらの3カテゴリーの分析法が、順番に適用されるだろう。

スクリーニング法で陽性であったサンプルは疑わしいと考えられ、通常は、試験所で、より決定的な分析法を用いたさらなる試験が計画される。これには、スクリーニング法によるテストポーションの繰り返し試験を含むこともできるが、規制限度を超えた残留物をサンプルが含むことを確定するために、定量法か確認法が用いられる。検出されたアナライトが確かに疑われる化合物であり、MRL_VD（あるいは

官庁により設定された他の規制措置限界)を確実に超過していることを確認するために、最初の試験で使用されたサンプルの新しいテストポーションで試験が行われる。スクリーニング、定量、確認の3タイプそれぞれの分析法で、分析法バリデーション中に決定すべき性能の属性あるいは特性は、以下に示す“食品中の動物用医薬品残留物分析法の属性”に示されている。

15. 分析法の選択とバリデーションの考察

15.1 分析法の必要事項の同定

15.1.1 分析法のスコープ

通常は、分析法が適用されるアナライト（残留物）、マトリクス（組織、乳、はちみつなど）及び濃度範囲が定義されるスコープにおいて、分析法の所期の使用目的が定義される。そこでは、分析法に、スクリーニング、定量、確認のいずれの使用が意図されているかも表明される。管轄官庁は、MRL_VD が設定された薬物それぞれに、適切なマーカー残留物を設定しなければならず、試験のためのサンプルとなる望ましい標的組織を計画すべきである。

15.1.2 マーカー残留物

MRL_VD はマーカー残留物で表され、それは親化合物、主要代謝物、親化合物と主要代謝物の合計、薬物残留物の分析中に生成される反応生成物でありうる。場合によっては、親化合物あるいは代謝物が結合した残留物の形で存在し、分析のための分離に化学的あるいは酵素的処理、または培養が必要となる。マーカー残留物は、可能な限り明確な薬物へのばく露の証拠を提供することが重要である。まれな状況では、その薬物へのばく露以外の原因から起こる可能性のある化合物を、マーカー残留物として使用する必要がある。そのような場合は、残留物の原因がその薬物である可能性を確実にするための、追加的情報が必要とされる。そのような状況の一例は、薬物であるニトロフラゾンのマーカー残留物としてのセミカルバジドの使用で、他の原因から生じる可能性もある。

15.1.3 標的組織

残留物管理プログラムにおいて動物用医薬品残留物を試験すべき組織として、管轄官庁が選択するのは、マーカー残留物が最高濃度で存在し、最も残留物が継続する可食組織である。脂溶性物質の通常の標的組織は脂肪である。他のほとんどの物質では、消失の主要経路により肝臓か腎臓が標的組織となる。これらの組織の1つが、国内生産される動物由来食品の試験での使用を計画される組織となることが通例である。輸入製品の試験では器官組織は利用できない可能性があるため、これらの

食品についての試験の標的組織は筋肉組織となるだろう。注射剤として投与される薬物の場合は、注射部位と疑われる筋肉組織の試験が必要となるだろう。規制プログラムマネージャー及び試験所マネージャーは、規制管理プログラムにおける適切な分析法の使用を確実にするために、試験の目的と、標的組織、マーカー残留物、濃度範囲の観点からの分析必要事項を、明確に識別する必要がある。状況によっては、管轄官庁は対象となる残留物の存在あるいは非存在を示す、尿あるいは血清のような体液も使用する可能性がある。

15.2 他の Codex 委員会 ガイドラインの解釈

Codex 委員会は、食品の輸出入に関わる試験所向けのガイドライン³を発出しており、そこでは試験所が以下の項目を実施するよう提言している。

- (a) “化学分析試験所における内部品質管理のハーモナイズドガイドライン⁴” に示される、内部品質管理手順を使用する。
- (b) “(化学) 分析試験所技能試験の国際ハーモナイズドプロトコル⁵” にある必要事項を確認した、食品分析の適切な技能試験スキームに参加する。
- (c) ISO/IEC Guide 17025:2005 “校正機関及び試験所の能力に関する一般要求事項”における試験所の一般規準を遵守する。
- (d) 利用できる場合には、Codex Alimentarius Commission により定められた原則に従ってバリデートされた分析法を使用する。

³CAC/GL 27-1997. Guidelines for the Assessment of the Competence of Testing Laboratories Involved in the Import and Export Control of Food.

⁴Pure and Applied Chemistry, 67 (1995): 649-666.

⁵Pure and Applied Chemistry, 78 (2006) 145-196.

食品中の動物用医薬品残留物分析に使用される分析法は、残留物管理プログラムに含まれる化合物を検出できるべきである。対象となる食品における分析回収率と精度は、本文書の他の場所で示した規準に適合すべきである。分析法は、上述の内部品質管理文書の原則に一致して制定された試験所品質管理システム内で使用されるべきである。食品中の動物用医薬品残留物管理規制プログラムにおいて、複数試験所による性能評価が行われていない分析法を使用する時は、これら分析法に適用される品質管理と品質保証手順に、注意深い定義、実施、監視が必要である。複数試験所による性能評価が行われた分析法の場合、回収率と精度のような性能特性は

評価中に得られた結果から定義できる。分析法が単一試験所でバリデートされるなら、その試験所内の分析者が使用する時に期待される性能特性を定義できるデータを作成しなければならない。試験所における品質マネジメントシステムを通じて、使用時の性能をモニターしなければならない。

15.3 分析法バリデーションと目的への適合

分析法バリデーションプロセスは、分析法の目的への適合を示すことを意図している。このことは、適切に訓練された分析者が、特定された装置とマテリアルを用い、分析法に記載された手順に従っていれば、サンプルの分析においては、特定された統計的限界内で、信頼できる一定した結果が得られることを意味する。バリデーションは、残留プログラムマネージャーとの協議により試験所が確認した、マーカ残留物、標的組織及び濃度範囲の内容を、提供すべきである。適切な分析標準品を用い、分析法プロトコルに従い、設定された性能限界内で得られた結果は、経験ある残留管理試験所のどこであっても、同じあるいは同等のサンプルから、訓練された分析者により得られるべきである。

一般に、複数試験所による性能評価は、規制プログラムでの使用のための分析必要事項を満足する。このような分析法は、適切に計画され、異なる供給元の試薬、マテリアル、装置を使用する独立した試験所の分析者が実施する、試験所間評価の対象となる。

AOAC International、国際純正・応用化学連合(IUPAC)、及び国際標準化機構(ISO)により 1995 年に採択された改訂ハーモナイズドプロトコルに従って、試験所間で試験される定量分析法は、特に複雑な装置、あるいは他の通常ではない必要事項が認められない限り（この場合は最小 5 か所の参加試験所が必要となる）、最小 8 か所の試験所で評価される⁵。定性法の共同試験は、現在のところ最小 10 か所の参加試験所を必要とする。1995 年以前に実施された共同試験では、統計的に許容できる計画を最小 6 か所の試験所が実施することで完了していた。これらの試験を通じて、異なる試験所の異なる分析者による分析法性能の情報が得られることから、このような複数試験所による分析法性能評価は、規制プログラムでの使用の分析的必要条件を満足する。しかし、食品中の動物用医薬品残留物管理プログラムで現在使用されている分析法で、そのような複数試験所によりバリデートされたものはかなり少ない。共同試験のデザインは、その分析法のスコープに含まれるアナライト、マトリクス及び濃度の組合せを代表するマテリアルのコード化された繰り返し分析に基いており、専門家によるデザインと結果の両者の独立したレビューを含む。共同試験としての資格を得るために必要な最小数の試験所を含まずに、複数試験所評価が行われる場合もある。共同試験で行われるのと同じ、デザイン、評価、レビ

ユーを用いて実施されるなら、そのような試験も、異なる試験所の複数の試験者による分析法性能の有用な情報を与えるが、共同試験の結果から得られるのと同じ統計的信頼性の程度は提供しない。

分析法の複数試験所及び共同試験は、その分析法がその後適用されるであろう残留物、組織、及び動物種の全ての組合せの可能性を含めてはいない。追加の試験所内試験の完了により、関連するアナライト、追加の組織、動物種あるいは製品（あるいは元の複数試験所試験に含まれていなかった組合せ）を含むように分析法を拡張できるだろう。拡張した分析法を規制プログラムで使用する前に、分析法拡張試験の分析結果の追加レビューが必要だろう。伝統的な試験所間試験によりバリデートされていない分析法で得られた結果は、可能な場合は常に、共同試験あるいは複数試験所試験で得られた結果との比較、あるいは承認された技能試験プログラムのサンプルマテリアルを用いて試験すべきである。同一（均質）サンプルのポーションを用い、統計的に受容できるデザインに基いて、比較すべきである。それらのデータは、資格のある第三者（QA 部門、レギュラトリーサイエンティストの専門家グループ、国家認定団体の監査者など）の独立したレビューにより、分析法性能の比較可能性を決定すべきである。

1 か所以上の専門試験所により使用されてきて、MRL_VD への適合決定に適切であると表明されているが、複数試験所試験されていない残留物管理のための分析法がいくつかある。これらの分析法は、最初に規制に使用された時点で適切とされ、代替となるバリデートされた分析法がないか、国家プログラム制約内で、使用できる技術、コスト、信頼性、適切性を含む理由から、長期間選択され続けている。公式の共同あるいは複数試験所試験の証拠はないが、その分析法使用実績と長期間にわたる 1 か所以上の試験所の品質管理データにより、分析法性能が表明されてきた。

多くの規制試験所が、複数試験所試験されていない動物用医薬品残留物分析法の使用に依存している。この状況の理由となる要因には、特殊な専門知識あるいは装置の必要性、試験のコスト、適当な参加試験所がないこと、アナライトやサンプルの不安定性、及び技術の急速な変化が含まれる。長年にわたって、分析結果の同等性は、共同試験に基いて定義された性能特性を持つ標準分析法の使用に基礎をおいてきたが、現在の認定された試験所では、使用する分析法と分析結果が、顧客との相談で設定された性能規準に適合することを示す責任を負う環境にある。試験所間の分析法評価を通じてバリデートされた分析法が存在しない時、規制試験所は、自らの試験所内で分析法性能特性研究を行った方法を、使用しなければならないことがしばしばあった。

15.4 単一試験所のバリデーション — クライテリアアプローチ

単一試験所の分析法バリデーションのガイダンス文書である“Harmonized Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis”はIUPACの技術報告書として公開されている⁶。手続きマニュアル⁷は、試験所間でバリデートした分析は、特に複数アナライト/複数基質用及び新たなアナライトの場合には、常に利用あるいは適用できるわけではないと認識している。

⁶Thompson, M., Ellison, S.L.R. & Wood, R. (2002) Harmonized Guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis. Pure and Applied Chemistry 74: 835-855.

⁷FAO/WHO Codex Alimentarius Commission Procedural Manual.

そのような場合は、分析法選択の一般規準だけでなく、以下に示す追加の規準への適合のために、単一試験所で分析法をバリデートできる。

- (a) 国際的に認められたプロトコル（例えば、上記参照の単一試験所による分析法バリデーションガイドライン）に従って、分析法はバリデートされる。
- (b) その分析法の使用が ISO/IEC 17025 (2005)規格あるいは優良試験所規範を遵守した品質マネジメントシステムに組み込まれる。
- (c) 以下に例示する方法により、分析法の精確さの情報を補完すべきである。
 - ・利用できる場合は、技能試験に定期的に参加する。
 - ・適用できるなら、認証標準物質を用いて校正する。
 - ・予想されるアナライト濃度で回収率試験を実施する。
 - ・利用できるなら、他のバリデートされた分析法で結果を確認する。

いくつかの規制官庁は、単一試験所モデルと、分析法が適合すべき特定の性能仕様の必要事項を結びつける、クライテリアアプローチを採用している。

食品中の動物用医薬品残留物分析法の属性

16. 序文

MRL_VD への適合決定に使用される分析法の性能特性を定義し、それに従って評価しなくてはならない。これにより信頼できる結果が保証され、国際貿易される食

品中の動物用医薬品残留物決定の基本が保証される。“分析法の選択とバリデーションの考察”の章では、規制のための方法のタイプと分類の一般論を示し、規制の枠組み内で、所期の目的に基いてこれらの方法を使用するスキームが与えられた。ここでは、Codex の MRL_VD への適合を決定するための、分析法の3分類（確認、定量、スクリーニング法）に共通する属性を議論する。1つまたは2つの分類にのみ適用できる追加的属性も議論する。

17. 分析法開発の考え方

分析法の開発では、使用する分析技術の経験を持つ分析者だけでなく、適切な試験所区域、装置、経済的なサポートが必要である。分析法開発を開始する前に、残留物管理プログラムにおける分析法の使用意図と必要性、及び必要とされる性能パラメータを確立すべきである。考察に含めるべき他の事項は、分析法のスコープ（対象となる化合物あるいは化合物群及びサンプルマテリアルのタイプ）、妨害となる可能性のある物質、測定システムに必要とされる性能特性、分析法の性能に影響する可能性のある物理的及び化学的性質、望ましい試験システムの使用とその決定方法、アナライトと試薬の安定性データと試薬の純度、分析法性能要因に適合する操作条件、サンプル調製ガイドライン、分析法性能に影響する可能性のある環境要因、安全性の考慮、及びプログラムに関連する特定の情報である。特に、通常の保存条件と使用時、及びサンプル調製時の標準品の安定性を評価すべきである。通常の実験前のサンプル保存時のアナライトの安定性も決定すべきであり、確認のための再分析までサンプルが保存される可能性のある期間を含めるべきである。

分析法の性能特性は、食品安全機関が公衆衛生プログラムを開発し運用するために必要な情報を与えるので、これらを定めることは必須である。分析法の性能特性は、将来の計画、評価、製品廃棄の優良な管理決定の基礎となる。家畜の健康に関連する業種には、分析手順開発で達成すべき性能を正確に知るためのガイドラインとなる。分析法の性能要因を十分に定義することは、全てに有用である。最大残留限度が定められている残留物、あるいは ADI 及び MRL_VD が推奨されていない薬物残留物のスクリーニング、定量、確認のいずれに分析法が用いられるかによって、分析法の性能要件は変化する。後者の場合、規制管理の目的で使用される分析法が適合すべき最小の性能基準を、管轄官庁が設定するだろう。しかし、これらの化合物の安全な濃度が定まっていないときは、技術と分析能力の改善の反映を確実にするため、管轄官庁はそのような限度を定期的に見直すだろう。そのような限度が管轄官庁により公的に定められていないときは、規制試験所で使用される分析法の検出能力により、事実上定められることが多い。

18. 分析法の性能特性

18.1 スクリーニング法の性能特性

スクリーニング法は、その性質上、定性あるいは半定量法であることが多く、サンプルがしきい値を超えて検出される残留物を含まない（“陰性”）か、その値を超える残留物を含む（“陽性”）かを区別する目的を持っている。従って、それ以上の結果を“陽性”とする濃度、統計に基づく“偽陽性”と“偽陰性”結果の割合、妨害の試験、適切な使用条件の設定に注目してバリデーションが行われる。

スクリーニング試験、特にテストキット技術を用いる場合は、“感度”という用語は、定義された統計的限度内で、対象アナライトが信頼性をもって検出される最低濃度を意味している。テストキットを対象とした AOAC 性能試験済プログラム™ では、最小 30 個の残留のないサンプルマテリアルに目標濃度でアナライトを添加して、実験的に感度が決定される。サンプルマテリアルは少なくとも 6 種の異なる起源（つまり、最小 6 起源のそれぞれを 5 回繰り返す）で、目標濃度を添加したときに全てが陽性の結果を与えるべきである。3 以上の陰性結果で、感度試験は不適となる。1 あるいは 2 の結果が陰性ならば、実験を繰り返し、それでも 2 つの陰性結果となったら不適となる。目標濃度を含むことが既知のインカードマテリアルが使用可能ならば、それを用いて実験を繰り返すべきである。

スクリーニング法の“選択性”は、陰性の応答を与えるサンプルを真に陰性であると決定する、試験能力を指している。試験は、目標化合物あるいは化合物グループの存在を、サンプルマテリアルに存在する可能性のある他の物質から区別できなくてはならない。スクリーニング法は化合物のグループあるいはクラスに共有した構造特徴を利用しているため、これは定量法ほど重大ではない。スクリーニング法カテゴリーに適切な分析法の多くは、化合物を明確に識別できない微生物生育阻害、免疫法、呈色応答に基いている。クロマトグラフィあるいは他の分離技術後の検出系として使用されると、スクリーニング法の実選性は大きくなる。95%の信頼性における 90%以上の選択性（スクリーニング法で推奨）を示すためには、最小 6 つの起源から得た代表的なブランクサンプルマテリアルの 30 回のくり返しが行われる。全結果が陰性であるべきである。妨害可能性と交差反応性の追加の試験は、家畜治療に使用される他の薬物、可能性のある環境汚染物、薬物の代謝物、化学的に関連のある化合物のような妨害可能性のある物質を添加したブランクマトリクスマテリアルの試験で行われる。ここでも、これらの化合物がサンプル中に存在すると合理的に予想される濃度で存在する時に、応答は陰性であるべきである。特定の化合物の試験の“カットオフ”あるいはしきい値は濃度—応答実験で設定される。典型的な方法は、一連の濃度それぞれを添加した（6 以上の起源）の 30 回繰り返すを用いる。30 回繰り返す全てが陰性の応答となる濃度と、全てが陽性となる濃度が決

まったら、“全て陰性”濃度と”“全て陽性”濃度を等分に分けた4濃度を添加したブランクマトリクスマテリアルを用いて実験を繰り返す。追加として、“全陽性”濃度の20%上の濃度を試験する。結果を統計解析すると、必要な信頼レベル（通常は95%）で信頼できる検出濃度が設定できる。⁸

8 Finney, D.J. (1978) Statistical Method in Biological Assay, 3rd edition. MacMillan Publishing Co., New York.

18.2 定量分析法の性能特性

選択性は、サンプルマテリアル中に含まれる可能性のある他の化合物の存在下で、ある化合物の応答信号を区別する分析法の能力であり、食品中の動物用医薬品残留物の規制管理プログラムで使用される分析法の性能の定義において、特に重要である。考慮すべき2つの側面がある。1つは、サンプルあるいはサンプル抽出物に存在するかもしれない、他の化合物の妨害を受けない信号応答を与えうる分析法の能力であり、もう1つはシグナル応答が特定の化合物にのみ関連すると、明確に同定する分析法の能力である。定量法では、定量に使用する信号が目標化合物だけに関連し、共に抽出されたマテリアルの寄与を含まないことが必要条件である。完全に分離していないピークによるクロマトグラフィ分析の定量結果の信頼性はより小さい。元素特異的検出器、検出波長、あるいは特定の化合物または構造による特異的な質量選択検出器を、クロマトグラフィ分離と組み合わせると、食品中の動物用医薬品残留物定量分析法の選択性が向上する。

選択性に加えて、信頼できる定量結果を与える分析法の能力を示すべきである。これは2つの項目からなる。

- (a) 結果と、サンプルマテリアルに存在するアナライト濃度の真値あるいは合意値の近さ。精確さ、真度、バイアスで表される。
- (b) 繰り返し定量において一定した結果を与える分析法の能力。精度（併行精度、室間精度）で表される。

Codex MRL_VD を支持するために使用される分析法は、Table 1 に挙げた真度と精度の性能規準に適合すべきである。ここでは、 CV_A は抽出前にブランクマトリクスに添加したテストポーションで決定した変動係数を指し、 CV_L はサンプル調製の変動推定値10%を含む全試験所間の変動である。⁹

⁹Fajgelj A., Ambrus A., eds. (2000) Principles of Method Validation, Royal Society of Chemistry, Cambridge UK.

Table 1 分析法が食品中の動物用医薬品残留物の MRL_VD を支持する定量分析法として使用される際に適合すべき性能規準

濃度 μg/kg	変動係数(CV)				真度
	併行精度(試験所内、CV _A) %	併行精度(試験所内、CV _L) %	室間再現精度(試験所間、CV _A) %	室間再現精度(試験所間、CV _L) %	平均回収率の範囲%
≤1	35	36	53	54	50-120
1-10	30	32	45	46	60-120
10-100	20	22	32	34	70-120
100-1000	15	18	23	25	70-110
≥1000	10	14	16	19	70-110

分析法の精確さは、認証標準物質の分析、すでに性能パラメータが厳密に設定されている他の分析法（試験所間共同試験で評価された分析法）で得られた結果との比較、あるいは標準物質または試験所間でバリデートされた分析法がない場合には、既知のブランクサンプルマテリアルに添加したアナライトの回収率から決定されるだろう。食品中の動物用医薬品残留物分析法のバリデーションでは、認証標準物質及び試験所間でバリデートされた分析法の両者が利用できないことが多いため、しばしば精確さは回収率として決定される。測定の精確さは、系統誤差（分析法のバイアス）とアナライト回収率（回収パーセントとして測定される）に密接に関係する。分析法の精確さへの必要条件は、計画された結果の規制における使用に依存する。規定された統計的な信頼性による規制措置限界を超過していることを示せる残留物を含むサンプルのみに、規制措置が取られることを確実にするため、MRL_VD あるいは規制措置の目標濃度付近（通常は目標濃度の 0.5 から 2 倍の濃度）で、精確さを注意深く求めるべきである。

回収率は、既知濃度を添加したサンプルマテリアルから実験的に決定したアナライトのパーセンテージとして表現され、分析法の分析範囲をカバーする濃度全体で評価すべきである。回収率の解釈では、サンプルに添加したアナライトは、生物学的に負荷されたアナライト（動物用医薬品残留物）と同じ挙動を示さない可能性がある、と認識することが必要である。多くの場合、投与された残留物が抽出される量（収率あるいは回収率）は存在する全残留物よりも小さい。この原因は、抽出時の損失、細胞内での残留物の結合、抱合体の存在、またはアナライトを添加したブランク組織で行う回収率実験では十分に示されない他の要因である。相対的に高い濃

度では、分析の回収率は 100%に近づくと期待される。低濃度、特に広範囲にわたる抽出、単離、濃縮段階を含む方法では、回収率はより小さくなる。必要な場合に最終結果を信頼できる回収率で補正するためには、どのような平均回収率が観測されたとしても、変動の小さい回収率が望ましい。回収率補正は、Codex 委員会のガイダンス¹⁰に従って行うべきである。

¹⁰CAC/GL 37-2001 Harmonized IUPAC Guidelines for the use of Recovery Information in Analytical Measurement; Thompson, M., Ellison, S., Fajgelj, A., Willetts, P., & Wood, R. (1999) Harmonised Guidelines for the Use of Recovery Information in Analytical Measurement, Pure Applied Chemistry, 71: 337-348 も参照

精度は、同一のサンプルマテリアルからのテストポーションの繰り返し測定間の変動を定量化しており、サンプル中の残留物が MRL_VD あるいは他の規制措置限界を超過している、と決定する際に考慮すべき重要な事項である。分析法の精度は通常は試験所内変動（*併行精度*）の用語で示され、複数試験所で評価されたならば試験所間変動（*室間再現精度*）で表される。単一試験所での分析法バリデーションでは、異なる日に、6 以上の異なる起源の組織、異なる試薬バッチ、できれば異なる装置、できれば異なる分析者で行われた実験結果から精度を決定すべきである。分析法の精度は標準偏差で表現されることが通常である。もう 1 つの有用な事項は相対標準偏差あるいは変動係数（標準偏差を算術平均の絶対値で除した値）である。100 倍したパーセンテージ値として報告されることもある。

多くの場合、分析法を開発した試験所で達成された分析法の変動は、後にその方法を使用する他の試験所の変動よりも小さい。分析法を開発した試験所において適切な性能標準を達成できない分析法は、他の試験所でもっと良くなると期待できない。

定量分析法では、基本的に、サンプル中のアナライトからの応答を、既知濃度の溶液中のアナライト標準品からの信号と比較する。分析法の開発とバリデーションでは、ある濃度範囲の標準品の検出器応答を評価するために、まず検量線を決定すべきである。この濃度（最小 5 点とブランク）は、分析対象となる範囲全てを含むべきであり、得られた検量線は統計的に表現すべきである。しかし、検量サンプルに適切なブランクを含めることが推奨されているが、定量結果を得るために、低濃度の標準より下の曲線範囲に外挿することを意味しない。分析関数は、分析対象となる範囲の種々の濃度のサンプルマテリアルから回収されたアナライトの応答と関係している。MRL_VD あるいは規制措置限界が特定のサンプルマテリアル（マトリクス）で設定されたアナライトでは、既知のブランクサンプルマテリアルと、MRL_VD 前後の濃度（6 の異なる起源のブランクの使用が推奨される）範囲を添加したブランクサンプルマテリアルにより、応答が定量される。

分析関数実験データは、それぞれの濃度での分析回収率の計算にも使用され、分析標準品と比較したときに、マトリクスの共抽出物の存在が応答に影響する場合は特に重要である。直線性は分析関数実験から決定され、目標濃度を添加したサンプルマテリアルの分析で得られる曲線の統計的表現である。通常は、直線関係があるとの仮定の下で、データを直線回帰して決定される。食品中の動物用医薬品残留物分析法では、既知の代表的ブランクマトリクスマテリアルに、目標濃度を囲む適切な範囲の既知濃度を添加して作成した標準曲線（分析関数）により、定量を行うことが通常になりつつある。このような“組織標準曲線”を検量に使用すると、得られた分析結果に回収率補正が含まれる。

信頼性をもってアナライトの存在を検出、定量、あるいは確認できる下限の確立が必要で、特別な解析法を用いて求められる。検出限界は、実的な用語では、サンプル中のアナライトが同定され得る最低濃度とされる。上述の分析関数実験で作成される標準曲線の線型回帰分析の標準偏差(sy/x)を用いて推定できる¹¹。このアプローチを用いると、 y 切片（正の値と仮定）プラス sy/x の 3 倍として、検出限界を計算できる。このアプローチは、検出限界の保守的な推定値を与える。検出限界は代表的な試験マテリアルの測定により、ブランク中のアナライトの最小応答プラスその標準偏差の 3 倍として推定できる。このアプローチを用いる場合、ブランクの標準偏差の近似値を得るために、かろうじて検出可能な応答となる濃度の添加が必要となることが多い。

¹¹Miller, J.C., & Miller, J.N. (1993) Statistics for Analytical Chemistry, 3rd Edition, Ellis Horwood Ltd., Chichester.

定量限界(LOQ)は、同様の実験から、 y 切片プラス sy/x の 10 倍として求められる。Codex 委員会で定められた MRL_VD 確認に使用される分析法では、定量限界は Table 1 に示す精度と真度（回収率）に適合しなくてはならず、MRL_VD の半分以上となるべきである。しかし、分析法の定量限界が MRL_VD 適合のためにモニターされる実際の濃度よりも低い場合、その分析法のバリデーションとそれ以降の適用は、通常 $0.5 \times \text{MRL_VD}$ である最低検量レベル(LCL)に基づくべきである。規制プログラムでの使用において、対象となる残留物濃度が MRL_VD より低い可能性がある場合のばく露推定、あるいは ADI または MRL_VD が設定されていない物質の残留物分析に、分析が適用される場合には、検出限界及び定量限界は重要なパラメータである。MRL_VD 適合モニタリングでは、MRL 濃度が信頼性をもって決定できることを十分に示す LCL が分析に含まれていることが重要である。MRL_VD の支持に使用される分析法の LCL は LOQ 未満であってはならない。Codex 手続きマニュアルの“クライテリアアプローチで使用する用語”において、定量限界(determination limit)を推奨している⁷。

18.3 確認分析法の性能特性

選択性は、信号応答が特定の化合物のみに関連していることを明確に識別する、分析法の能力であり、確認分析で第一に考慮される。フーリエ変換赤外線分光あるいは質量スペクトル分析のような機器分析技術は、明確な同定を提供するのに十分に選択的だろう。確認分析法はこれらの技術に基いていることが多い。

通常、最小 4 個の同定ポイントで規制分析法の許容性能規準に適合する必要がある。高分解能質量スペクトルに基づく分析法は、低分解能質量スペクトル技術よりも、より精密な質量測定により、信頼性が高いと考えられている。国際専門家団体¹²により最近公表された、低分解能 GC/MS 及び LC/MS に基づく確認法の分析性能必要要件を Table 2 に示した。

¹²Bethem, R., Boison, J.O., Gale, J., Heller, D., Lehotay, S., Loo, J., Musser, S., Price, P., and Stein, S. (2003) Establishing the Fitness for Purpose of Mass Spectrometric methods. Journal of the American Society for Mass Spectrometry 14: 528-541.

Table 2 種々の質量スペクトル分析技術で使用される相対イオン強度（標準と比較したサンプル）の性能必要要件

相対イオン強度（ベースピークに対する%）	GC-MS(EI)（相対的）	GC-MS (CI), GC-MS/MS LC-MS, LC-MS/MS（相対的）
>50%	≤10%	≤20%
20% - 50%	≤15%	≤25%
10% - 20%	≤20%	≤30%

低分解能質量スペクトル法を用いて検出された、構造に重要なフラグメントイオンそれぞれに、同定ポイント 1 を割り当てるべきと考えられている。“トリプル四重極”質量分析計のようなタンデム低分解能装置を使うと、分光器の最初のステージで単離された一次フラグメントから二次フラグメントが検出される。これらの構造上重要なフラグメントは、分子に伴う主要フラグメント（親あるいはプリカーサーイオン）から生成するということから、大きな信頼性を与え、そのような娘あるいはプロダクトイオンには 1.5 同定ポイントが割り当てられる。確認分析法で低分解能 MS/MS 装置が使用されるときは、1 つのプリカーサーイオンと 2 つのプロダクトイオンの組合せで必要な 4 同定ポイントが得られる。

高分解能質量分析計が確認分析法で使用されると、より精密な質量による同定が可能となり、個々のフラグメントの元素構成の予想に使用できるので、信頼性が追加される。シングル高分解能質量分析計では、検出された構造的に重要なフラグメントに2個の同定ポイントが割り当てられ、高分解能 MS/MS 実験で得られたプロダクトイオンには、それぞれ 2.5 同定ポイントが割り当てられる。さらに、同様の構造の同重体化合物からの同じ質量フラグメントである可能性を軽減するために、少なくとも1個のイオン比も測定すべきである。

他の技術を組み合わせて使用すると、確認技術として同程度の選択性を達成できることがある。例えば、以下のような分析法の組合せにより同一性が確認されるだろう。

- (a) 薄層クロマトグラフィ
- (b) 元素特異的なガスクロマトグラフィと検出システムの組合せ
- (c) 追加のクロマトグラフィによる特徴的誘導体の形成
- (d) 極性の異なる数種のクロマトグラフィを用いた、化合物特異的相対保持時間の測定

これらの手順は、アナライトに指定された MRL_VD において、適用可能でなければならない。質量分析法のような確認分析法が利用できない時には、サンプル中の特定の動物用医薬品残留物分析の選択性に関する情報が、色々な情報源から得られることがある¹³。全ての情報の構造化された記録文書から、分析法がサンプル中の特定の化合物を報告された濃度で検出したという結論に結び付く情報を獲得できるだろう。

¹³ Stephany, R.W. (2003). SPECLOG – The Specificity Log. CRD-9, Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods, 14th Session, Arlington, VA., U.S.A., March 4-7.

化合物の同定の明確な根拠を提供する単一の測定または分析がない、あるいは望ましい量ではない場合には、収集した情報を組み合わせて、利用できるデータあるいは他の情報と矛盾しない論理的結果に至るために、分析者が誠実に努力した証拠とできる。確認分析法の規準に適合すると考えられる分析技術の例を Table 3 にまとめた

Table 3 ミシュコルツ協議会⁹により推奨された物質の確認分析に適切な検出法の例

検出法	規準
-----	----

LC/MS あるいは GC/MS	モニターするフラグメントイオンの数は十分か
LC-DAD	UV スペクトルは特徴的か
LC-蛍光	他の技術と組み合わせれば
2次元 TLC- (分光法)	他の技術と組み合わせれば
GC-ECD, NPD, FPD	2つ以上の分離技術との組み合わせのみ ^a
誘導体化	第一選択法でなければ
LC-免疫技術	他の技術と組み合わせれば
LC-UV/VIS (単一波長)	他の技術と組み合わせれば

^a 他のクロマトグラフィ系（選択性の異なる固定相か移動相の適用）または他の技術

一般的に確認分析法は機器分析であるが、十分な感度と精度があるならば、動物用医薬品のあるクラスへのばく露を特異的に同定できる病理的あるいは他の形態的变化を観察することも、確認法の可能性がある。

18.4 規制管理プログラムで使用される方法の一般的な性能特性

食品中の動物用医薬品残留物規制管理プログラムで使用される、適切な方法の選択のための、追加的な考察がある。分析法は堅牢（頑健）で、コスト効率が良く、あまり複雑ではなく、携帯可能であり、時間効率よくサンプルのセットを同時に扱えるべきである。アナライトの安定性も確立されなければならない。

頑健性試験は、重要管理点を決定するために、標準要因計画アプローチにより行うべきである¹⁴。デザインに含まれる要因は、試薬の量または濃度、pH、培養あるいは反応時間と温度、試薬の品質、試薬あるいはクロマト資材の異なるバッチあるいはメーカーである。確認分析法がすでにバリデーションされた定量法と実質的に異なる場合（定量法で使用されるのと異なる抽出あるいは誘導体化手順を用いている場合）は、頑健性試験が必要となるだろう。

¹⁴ Youden, W.J., & Steiner, E.H. (1975) Statistical Manual of the Association of Official Analytical Chemists, AOAC International, Gaithersburg, VA.

コスト効率とは、地元の供給者から必要な純度のものが随時利用可能な試薬と器具、及び随時サービスが受けられる装置を使用することである。同時に複数のサンプル

を分析できれば、分析法の効率は増加する。複数サンプルの分析はサンプルあたりに必要な時間を減少させ、サンプルを1つだけあるいは大きなセットとして分析しても、一定のコストが存在するため、サンプルあたりのコストも引き下げる。短いあるいは決められた時間で、多数のサンプルを分析しなくてはならない時には、1バッチに複数サンプルを含められる分析法性能は重要である。携帯性は、確立された分析性能特性を失うことなく、1つの場所から他の場所に移転できる分析法の特性である。

規制管理プログラムで使用される全ての分析法の処理全体、及び分析までの代表的な保存条件でのアナライトの安定性を、標準品とサンプルマテリアル存在下の両方で確立しなくてはならない。保存下での安定性試験として選択する期間は、スクリーニング、定量、確認法の使用を含めた全ての必要な分析期間にサンプルマテリアルが保存されると予想される時間を含むべきである。異議による再分析の要求があった場合、スクリーニング、定量、確認分析が完了し、結果を報告すると予想される期間に90日を加えた保存試験を実施するのが賢明である。

19. 残留物管理のための分析法開発とバリデーションの考え方

19.1 バリデーションに適切な試験マテリアルの選択

試験所は、規制サンプルの分析に使用している分析法が、適切にバリデートされていることを示さなくてはならない。伝統的に、分析法の性能特性を決定する分析データを得るために、複数試験所によるバリデーションが好まれてきた。しかし、完全な共同試験に必要な数よりも少ない試験所による複数試験所試験、及び品質マネジメントシステム、独立した監査、利用できる場合には技能試験あるいは参照物質の分析に支援された、分析法性能の厳密なインハウス評価に基づく、単一試験所バリデーションを含む他の方法が開発されている。

残留物管理のための分析法の開発とバリデーションでは、3つのタイプのサンプルマテリアルからデータを得るべきである。処置されていない家畜からの管理試験マテリアルからは、分析バックグラウンドとマトリクス干渉の情報が得られる。管理マテリアルに添加された既知量のアナライトを含む添加試験マテリアルからは、管理された条件下で対象アナライトを回収する分析法の能力についての情報が得られる。異なる飼料、畜産上の慣行、性別、品種のような要因の結果としての変動を含めるため、複数の供給源から組織を得るべきである。最小6か所の異なるマテリアル供給源が推奨される。

残留管理試験所において、薬物を含まないことが既知のサンプルマテリアルが得られない場合がある。このような場合は、同等のサンプルマテリアルを使用しても良い。同等サンプルは、未知の供給源からの試験サンプルマトリクスと同じマトリク

スであるか、薬物を含まないことが既知であり、サンプルマトリクスに近似しているが異なるマトリクスである。全ての場合に、残留管理試験所は、同等のサンプルマテリアルでは薬物の妨害がなく、添加サンプルから満足に回収されることを示さなければならない。さらに、定量あるいはスクリーニング法で供給源が未知のマテリアルを使用したときは、そのマトリクスが薬物残留物を含まないことを示すために、第2の分析法を使用することが推奨される。同等のサンプルマテリアルが目的に適合していると示すことは、残留管理試験所の責任である。

最後に、その薬物で処置された食料生産動物からの、生物学的インカード組織の分析が、残留物管理サンプル分析で生じる、生物学的あるいは他の相互作用の情報を提供する。

19.2 測定値の不確かさ

試験所は、顧客の求めに応じて、個々の定量法で得られる定量結果に伴う、測定値の不確かさあるいは信頼性の表明を提供すべきである。測定値の不確かさ推定のガイダンスは IUPAC により開発され、他の独立した科学団体から公表されている。

15

¹⁵EURACHEM/CITAC Guide to Quantifying Measurement Uncertainty in Analytical Measurement, <http://www.measurementuncertainty.org/mu/guide/index.html>, accessed 18 September, 2007.

19.3 内部標準の使用

分析管理の目的で、内部標準を使用する残留物分析法が設計されることがある。内部標準の適切な使用は、分析の変動の一部を相殺し精度を改善する。しかし、内部標準の不適切な使用は、分析測定の重要な部分である変数を隠す可能性がある。内部標準を使用するなら、可能な限り手順の初期、できれば分析開始前に試験マテリアルに加えるべきである。内部標準は、一定かつ予測可能な状態で、対象アナライトの回収を反映しなくてはならない。分析法内での対象アナライトの挙動を反映しない内部標準は、最終結果の計算に重大な誤差をもたらす。内部標準が対象アナライトの回収率パーセントを変化させない、あるいは測定過程で妨害しないように、注意しなくてはならない。

19.4 環境の考慮

物理的に大きく変化する試験環境で残留物管理のための分析法が使用される可能性があるなら、分析法の開発とバリデーションでこの可能性を考慮すべきである。この項目を扱うことは、分析法の頑健性の改善に役立つ。暖かい環境では、試薬が

熱に安定であることが必要であり、分析で使用する溶媒の揮発性がより小さいこと、試験サンプルがより安定であることが必要となる。涼しい環境では、アナライトの効率的な抽出のために、試薬及び溶媒に、より低い凝固温度と大きな溶解性能のような、異なる物理的性質が要求されるだろう。環境温度は反応速度、重力による分離、呈色に影響し、分析実施時間に影響を与える。これらの考察から、このような要因を補償して分析法を採用する必要のために、幅広く異なる環境で使えるように、分析法を標準化する努力が強く求められるだろう。分析法が使用される物理的環境を考える時に、容量ガラス器具と多くの分析機器は、特定された温度あるいは管理された温度範囲での使用のために校正されていることを思い出すことが重要である。これらの温度外での操作は、結果を損なう可能性がある。

19.5 バリデーションモデルの選択

ISO/IEC-17025、あるいは試験を行う試験所に対する同等の認定手順による認定に関連した単一試験所によりバリデートされた分析法への厳密な期待に見合った注意を払わなければ、ある試験所において開発され使用されている分析法は、残留管理プログラムにおける使用に限定されるだろう。実行中の技能試験プログラム、試験所間でバリデートされた適切な分析法との比較、あるいは他の手段による結果の試験所間比較のデータにより支持されなければ、強力な品質管理手順が取られていてさえも、報告される値の信頼性が懸念されるだろう。理想的には、最小3試験所でバリデートされるべきである。単一試験所において、適切に計画された頑健性を含めて、注意深くバリデートされた分析法は、少なくとも8か所の異なる試験所によるコラボラティブスタディにおいても良好な結果を与えるだろう。

単一試験所による分析法バリデーションも、複数試験所による実施でも、試験所間共同試験でも、残留物管理のための分析法のバリデーション実施の原則は同一である。分析法性能を評価するサンプルは、分析者には分からないようにしたランダムなくり返しとし、MRL VD あるいは他の目標濃度に近い濃度だけではなく、対象となる濃度以上あるいは以下の濃度の残留物を含むサンプルと、試験マテリアルブランクを含める。分析法性能の統計評価を改善し、日間変動の推定値を得るために、3つの分析期間における、(少なくとも1日離れた)別々の3日で、できれば併行分析を含む、個別のデータセットを最低3セット取得すべきである。これは最低限の要求に過ぎないことに注意すべきである。試験サンプルの数だけではなく、分析法を試験する独立した分析者と試験所の数を増加すれば、分析法の統計に基づく性能標準の確立が増強される。単一試験所バリデーションでは、適切な試験所内性能を与えるため、複数の分析者により試験することが推奨される。できればコラボラティブスタディに必要な数まで他の試験所を含めて、バリデーションを拡張することが推奨される。8試験所による試験所間共同試験プロトコル⁷で要求されるよう

な、1あるいは2種類の動物と組織のブラインド繰り返しの分析は、全併行精度と室間再現精度の限定的な推定値を与える。必要な場合、追加の組織と動物種を含めて、単一の専門的試験所で分析すると、試験所間共同試験で評価された分析法のバリデーションを拡張できる。

19.6 品質マネジメントシステム

品質マネジメントシステムは残留物分析の必須の構成要素である。それは、一人の分析者によるサンプル分析に伴う要因をモニターし、独立したレビューワーによる監督を提供して、分析プログラムが許容できる状態で実施されていることを確実にする。認定された品質マネジメントシステムは、残留物を管理する官庁の決定を支持し、分析結果の信頼性を改善し、その結果、残留物管理プログラムの品質データを提供することにより、消費者、生産者、食品中の動物用医薬品残留物に関わる立法機関に対して、食品の安全を示す。

サンプリング計画

A1. バイアスのないサンプリング

A1.1 目的

既定された期間にわたる特定の動物/食品の母集団に対する管理あるいは保証システムの実施、あるいは性能の程度に関するプロファイル情報を提供するように、バイアスのないサンプリングが計画される。

A1.2 サンプリング母集団のサイズの統計的考察

バイアスのないサンプリングプロトコルにおけるサンプル数は、統計に基づくべきであり、母集団の大きさ（5000 未満の場合）に影響される可能性がある。不適合と決定された結果は多くの場合に有意であり、結果だけでなく経済的考察にも信頼性を与えるべきである。

二項分布に基づくサンプル数は、常に、超幾何分布¹⁶に基づいて必要とされるサンプル数以上である。

¹⁶ 確率論と統計学において、超幾何分布は、置き換えのない有限母集団からの連続した n 回の抽出における成功数を記述する、離散確率分布（連続しない部分からなる）である。

母集団のサイズが小さいならば、置き換えのないサンプリングの効果が大きくなるので、サンプリング分布は超幾何分布に基づくべきである。

5000 ユニット以上の母集団では、置き換えのないサンプリングの影響は無視できる。そして適切なサンプル数の決定に二項分布を使用できる。

既定された信頼率でのサンプル数は、5000 ユニットの超える母集団では、事実上一定である。

A1.3 サンプリング信頼性の報告

不適合結果が認められたときは、母集団で可能性のある存在率の粗推定値を求めることが可能である。

しかし、不適合結果が見られなかったなら、規定された信頼性を示し、不適合の存在率が特定されたパーセンテージを超えていないことを示す、何らかの表明が必要である。

必要な統計的保証を与えるために必要なサンプル数は、Table 4にある。科学的に統計に基づく他のプロトコルも使用できる。

Table 4 既知の不適合存在率の母集団から、あらかじめ設定された確率(90, 95, 99%)において1つ以上の不適合を検出するのに必要なサンプル数

不適合存在率（母集団における%）	以下の信頼レベルで1つの不適合を検出するのに必要なサンプル数		
	90%	95%	99%
35	6	7	11
30	7	9	13
25	9	11	17
20	11	14	21
15	15	19	29
10	22	29	44
5	45	59	90
1	230	299	459
0.5	460	598	919
0.1	2302	2995	4603

特定のターゲッティングメカニズムに伴う、特定の割合の不適合結果の存在を検出しない確率は、以下のTable 5から読み取れる。不適合存在率が低いと予想される場合、それを検出するサンプリングプロトコルの効率は低く、他の保証機能がより重要となる。

Table 5 不適合を検出できない確率

存在率 (%)	サンプル検査における製品の動物/ユニット数									
	5	10	25	50	75	100	200	250	500	1000
1	0.951	0.904	0.779	0.605	0.471	0.366	0.134	0.081	0.007	0.000

2	0.904	0.817	0.603	0.364	0.220	0.133	0.018	0.006	0.000	
3	0.859	0.737	0.467	0.218	0.102	0.048	0.002	0.000		
4	0.815	0.665	0.360	0.130	0.047	0.017	0.000			
5	0.774	0.599	0.277	0.077	0.021	0.006				
6	0.734	0.539	0.213	0.047	0.010	0.002				
7	0.696	0.484	0.163	0.027	0.004	0.001				
8	0.659	0.434	0.124	0.016	0.002	0.000				
9	0.590	0.389	0.095	0.009	0.001					
10	0.528	0.349	0.072	0.005	0.000					
12	0.470	0.279	0.041	0.002						
14	0.418	0.221	0.023	0.001						
16	0.371	0.175	0.013	0.000						
18	0.328	0.137	0.007							
20	0.254	0.107	0.004							
24	0.193	0.037	0.000							
28	0.193	0.037	0.000							
32	0.145	0.021								
36	0.107	0.012								
40	0.078	0.006								
50	0.031	0.001								
60	0.010	0.000								

A2. 指向的なサンプリングあるいはターゲットサンプリング

A2.1 目的

一般的な不適合母集団より可能性が大きいと考えられる供給者あるいは製品の検査／監査の強度を大きくするように、指向的なサンプリングあるいはターゲットサンプリングのプロトコルが設計される。

不適合である機会が大きいと考えられる部分集合がサンプリングされる（バイアスのあるサンプリング）ので、不適合の結果から母集団全体に結論を外挿できない。

しかし、適合結果がバイアスのないサンプリング結果を確認するなら、システムが効率的に働いていることの保証を大きくする。

食品目のサンプリング

B1. スコープ

この Appendix は以下の食品目に適用される：動物起源の一次食品、本 Appendix の Table A, B, C にある一次食品から製造された動物起源の加工食品、以下に示す起源と加工法によるはちみつ

- (a) 主として花の蜜腺に由来する花あるいは蜜腺はちみつ
- (b) 主として生育している植物の一部から分泌される分泌はちみつ
- (c) 作成されたばかりの幼虫のいない巣の室にミツバチが貯蔵し、巣全体あるいは一部を密閉して販売される巣蜜
- (d) 脱キャップした幼虫のいない巣を遠心分離して得られる抽出はちみつ
- (e) 緩和な加熱あり、またはなしで、幼虫のいない巣を圧搾して得られる圧搾はちみつ

B2. 定義

ロット：食用を目的とした識別可能な動物あるいは動物製品の一群で、起源の種、包装タイプ、包装者、マーキングのような共通の性質を持つことを、サンプリング官により決定されたもの。数個のロットからコンサインメントが形成されることがある。

コンサインメント：特定の契約者の発送文書に記載された、食用を目的とした識別可能な動物あるいは動物製品の一群。コンサインメント内のロットは異なる起源であることがあり、異なる時期に発送されることがある。

一次サンプル：動物 1 個体（または動物の群）あるいはロットの 1 か所から採取された代表的生物試料。量が残留物分析に不十分ならば、1 を超える個体（または動物の群）あるいはロット中の 1 を超える場所から採取したサンプルを統合して一次サンプルにできる（食鳥の器官など）。

バルクサンプル：同一ロットから採取された全ての一次サンプルを統合したサンプル。

最終試験所サンプル：試験所での分析に使用する、一次またはバルクサンプル、または一次またはバルクサンプルの代表的な一部。

最終試験所試験ポーション：最終試験所サンプルの代表的一部分で、分析に使用されるもの。試験所サンプル全体が分析に使用される場合もあるが、分析のための試験ポーションに分割されることが一般的である。一次サンプルを統合し徹底的に混合して調製される。

はちみつのロット：流通のために同時に発送される個別のはちみつで、起源、種、包装タイプ、包装者あるいは送り主、マーキングのような共通の性質を持つことを、サンプリング官により決定されたもの。

はちみつのコンサインメント：特定の契約者の発送文書に記載された、個々のはちみつ。異なる複数のロットからコンサインメントが形成されることがある。

はちみつの一次サンプル：残留物分析に不十分でない量ならば、ロット内の1か所から採取されたはちみつ。量が不十分な時は、1を超える場所からのサンプルを統合して一次サンプルにできる。

B3. サンプリング手順

サンプルは、目的に従って、公的に認定された者により収集されなくてはならない。

検査する個々のロットは個別にサンプル採取されなくてはならない。

サンプルの採取及び処理中は、サンプル中の残留物を変化させ、分析定量に影響し、あるいは試験所試験ポーションのバルクまたは試験所サンプルの代表性を損なうような汚染やその他の変化を防止するよう、注意しなければならない。

異なる食品種のサンプリングタイプと量のガイダンスは Table に与えられている。Table A：食肉及び食鳥肉製品； Table B：乳、卵、酪農製品； Table C：水産物。以下に一般的指示を示す。

- (a) 個々の一次サンプルは単一動物（あるいは動物の群）あるいはロット内のユニットから、可能な場合はランダムに採取すべきである。
- (b) 一次サンプルの十分量に複数の動物が必要なとき（食鳥の肝臓など）は、最初のランダム選択後に引き続いて収集すべきである。
- (c) 冷凍製品はサンプリング前に解凍してはならない。
- (d) 缶詰あるいは包装された製品は、ユニットの大きさが最終試験所サンプル必要量の2倍以上でなければ、開梱してはならない。最終試験所サンプルは、製品をとりまく液体の代表的部分を含むべきである。
- (e) 最終試験所サンプルを構成する、未開封の缶または包装は、分析のために開

封せずそのまま試験所に送付すべきである。

- (f) 管轄官庁の検査官により開封された缶または包装は、分析のために試験所に発送する前に、パラグラフ 170d に記載した方法で凍結すべきである。
- (g) 骨を含む大きい製品（プライムカットなど）は、可食部分のみを一次サンプルとして採取しサンプルとすべきである。
- (h) ユニットを構成するポーションの量が、一次サンプルとして記述される量よりも小さいときは、バルクサンプルの必要量を満たすために、追加のユニットを採取する必要がある。
- (i) 最終試験所サンプルの残った部分は、冷凍し、サンプルの完全性を保持する条件で保存すべきである。

採取する一次サンプルの数は、ロットに疑いがあるかどうかに依存する。

次のような場合にロットが疑わしいとみなされる

- (a) MRL VD 不適合の履歴
- (b) 移送中の汚染の証拠
- (c) 事前あるいは事後検査において観察された中毒（全身的中毒）の兆候
- (d) 管轄官庁検査官が利用できる他の適切な情報

疑わしいロットからは、最小 6、最大 30 の一次サンプルを採取すべきである。ロット全体に残留が疑われるときは、より少ない数のサンプルで十分である。

MRL VD 適合のための検証プログラムを実施していない国からの輸入は、疑わしいロットとしてサンプリングすべきである。

B4. はちみつの特別なサンプル調製指示

- (a) 適用可能ならば、以下に示す調製の後に、液体あるいは濾したはちみつ 250 mL を採取する。
- (b) 巣蜜の液化：巣が閉じられているなら、先端を切り、網目が 0.500 mm×0.5000 mm の正方形になるように針金を編んだ濾し器で濾して、巣から完全に分離する(ISO 565-1990)¹⁷。

¹⁷No.40 標準スクリーン（目開き 0.420mm）の US 濾し器に置き換え可能であった。

- (c) ワックス、枝、蜂、巣の塊等の異物があるなら、サンプリング前に、サンプ

ルを水浴中で 40℃まで加熱し、保温漏斗内でチーズクロスを通して濾す。

サンプルに粒子がなければ、攪拌あるいは振とうして完全に混ぜる。粒子がある場合は、密閉した容器を水没しないように水浴に入れ、60℃で 30 分加熱し、必要ならば 65℃で液体になるまで加熱する。時々攪拌することが必要である。サンプルが液化したらすぐに、完全に混合しすぐに冷却する。

B5. 統計的懸念

疑いのないロットには、統計に基づく、バイアスのないサンプリングプログラムが推奨される。以下に示すサンプリングタイプのどれも使用できる。

B5.1 層別ランダムサンプリング

混合したコンサインメントでは、単純なランダム規準は適用できず、層別ランダムサンプリングを考慮すべきである。

層別ランダムサンプリングでは、重なりのないグループあるいは地理的起源、性別、時期などの層にコンサインメントを分割する。個々の層からサンプルを採取する。

個々の層の均質性は母集団全体より良くなる。国あるいは地理的地域は、農業形態の同一性に基づく、自然な層と考えられる。

時間による層（月、四半期等）は、簡便さ、効率及び季節変動の検出のために、よく使用される。母集団中の全ての要素のサンプルに含まれる機会が、等しく独立であることを確実にするために、乱数表¹⁸あるいは他の客観的技術を使用すべきである。

¹⁸ 乱数表はランダムに発生させた一連の数字(0-9)で構成される。読みやすくするために、例えば 4 番目の数字毎及び 10 番目の行ごとに、スペースがある。どこからでも（ランダムに）読み始められるが、始めたら行に沿って、または列を下向きに継続しなくてはならず、飛び越えてはならない。

例；ランダムサンプリング番号の表からの抽出：3680 2231 8846 5418 0498 5245 7071 2597

B5.2 系統サンプリング

系統サンプリングでは、母集団から一定の間隔でユニットを選択する（例：1 時間に 1 回、異なる全てのロット毎など）

製品の量に関する信頼できる情報があり、時間内に必要とされるサンプルの数が得られるサンプリング間隔を決定できるなら、系統サンプリングを適用できるだろう。

しかし、

- (a) サンプルングシステムがあまりに予測可能な場合は、悪用される可能性がある。
- (b) 系統的なサンプルユニットは母集団内で均一に分布するため、コンサインメントは均質である必要がある。

B5.3 偏ったあるいは最悪の場合を想定したサンプルリング

偏ったあるいは最悪の場合を想定したサンプルリングでは、どの一次サンプルを選択するかを決定するために、検査者が母集団、ロット、サンプルリングの枠組みについての自身の判断と経験を用いる。

最大のリスクが生じると予想される母集団が同定されうるが、採取されたデータから、サンプルリングされた母集団に関する全般的な決論を下すべきではない。

B6. 試験所サンプルの調製

最終試験所サンプルが、分析のために発送される。

国家／地域の法律／規制で、最終試験所サンプルを、別々の分析のための2以上のポーションへの分割が必要なことがある。個々のポーションは、最終試験所サンプルを代表すべきである。サンプルリング手順で指示された注意点を守るべきである。

適切な縮分法により、最終試験所サンプルから試験ポーションを調製すべきである。

B7. 試験所サンプルの発送

最終試験所サンプルは、以下に示す手順で調製すべきである。

- (a) 汚染、霜の除去、送付時の損傷を防ぐために、個々のサンプルを清潔で、加熱殺菌され、化学的に不活性な容器に入れる。
- (b) 権限のない開封が検出できるように、容器に封をする。
- (c) 漏れ及び損傷に対する対策を取った後、容器を可能な限り早く試験所に送る。
- (d) 送付に際して、全ての傷みやすいサンプルは、採集後直ちに-20℃で冷凍し、融けるのを遅らせる適切な容器に入れる。送付中の冷凍温度を保つために、フリーザーパックあるいは他の適当な冷却材を使用する。発送前に、サンプルとフリーザーパックを-20℃で完全に凍らせる。
- (e) 国家／地域の法律あるいは行政政策により保存が必要な、最終試験所サンプル

ルの複製ポーションは、汚染から保護するために清潔で化学的に不活性な容器に入れ、権限のない開封が検出できるように封をして、将来、試験所に提出されたサンプルマテリアルから得られた分析結果との比較のための分析の場合に、製品あるいは含まれる残留物の変化を避ける、適切な条件で保存する。

B8. 試験所における結果の解釈

管理の目的から、1 ロットから採取された個々の試験所サンプルの残留物濃度に MRL VD が適用される。

試験所試験ポーションの分析結果の平均値が、MRL VD を超過する残留物の存在を示さないときに、MRL_VD へのロットの適合が達成される。

B9. サンプルング記録

個々の一次サンプルあるいはバルクサンプル及び最終試験所サンプルは、サンプルのタイプ、必要な分析、起源（国、州、町）、採取地、採取日時、必要な場合は事後処置に必要な追加的情報の記録に、一義的に関連付けるべきである。

推奨されるサンプルング手順からの逸脱があったときは、サンプルに伴う記録に実際に行われた手順を詳細に記述すべきである。

異なる食品目のサンプリングタイプと量のガイダンス

Table A : 畜肉及び食鳥肉製品

食品目	採取への指示	試験所サンプルの必要最小量
1. グループ 030 (哺乳類肉)		
A.枝肉全体あるいは片身、単位重量は通常 10 kg 以上	必要な場合は、1 頭の動物からの横隔膜、頸部筋肉を含める	500 g
B.小さい枝肉 (例: うさぎ)		皮と骨を除いた後の 500 g
C. 生鮮/冷凍部分		
1. 骨を除いたユニット最小量が 0.5 kg (例: クォーター、肩、ロースト)	1 ユニットから筋肉を採取する	500 g
2. 0.5 kg 未満のユニット (例: チョップ、フィレ)	試験所サンプル必要量に適合するように、選択した容器からユニットを採取する	骨を除いて 500 g
D. 冷凍した部分のバルク	選択した容器から冷凍状態の断面を採取する、あるいは 1 つの大きな部分から筋肉を採取する	500 g
E. 冷凍/チルド部分の小売包装、あるいは卸売り用の個別包装ユニット	大きな切り身では、試験所サンプル必要量に適合するように、1 ユニットから筋肉を採取するか複数のユニットからサンプルを採取する	骨を除いて 500 g
Ia. グループ 030 (枝肉脂肪中で MRL が示されている哺乳類肉)		

A. 屠畜時に採取された動物	II.グループ 031 の指示を参照	
B. 他の肉	分析のため、目視で脂肪 500 g を採取する、または 50-100 g の脂肪が得られる十分量の製品を採取する（取り除ける脂肪のない切り身では 1.5-2.0 kg が必要である）	50-100 g の脂肪が得られる十分量
II.グループ 031（哺乳類の脂肪）		
A. 屠畜時に採取された大型動物、通常は最低でも 10 kg	1 頭の動物から、腎臓、腹部、あるいは皮下の脂肪を採取する	500 g
B. 屠畜時に採取された小型動物 ^(a)	1 頭以上の動物から、腎臓、腹部、あるいは皮下の脂肪を採取する	500 g
C. 脂肪組織のバルク	容器の 3 か所から同じサイズを採取する	500 g
III. グループ 032 （哺乳類の可食内臓）		
A. 肝臓	試験所のサンプルサイズの必要量を満たす肝臓全体または一部を採取する	400-500 g
B. 腎臓	試験所のサンプルサイズの必要量を満たすように、片方または両方の腎臓、あるいは 1 個体以上の動物からより多い腎臓を採取する。サンプルサイズの下限を満たすなら、1 個体を超える動物から採取しない	250-500 g
C. 心臓	試験所のサンプルサイズの必要量を満たすように、心臓全体あるいは心室部分を採取する	400-500 g
D. 他の生鮮／チルド／冷凍の可食内臓	試験所のサンプルサイズの必要量を満たすために 1 を超える個体からの製品が必要でない限り、1 個体の動物由来の部分を選択する。冷凍品からは断面を選択できる	500 g
IV. グループ 036		

<p>(食鳥肉)</p> <p>A. 2-3 kg 以上の大型食鳥の全体 (例 七面鳥、成長した雛、ガチョウ、あひる)</p> <p>B. 0.5-2.0 kg 以上の食鳥の全体 (例 若鶏、子ガモ、ホロホロチョウ)</p> <p>C. 500 g 以下の非常に小型食鳥の全体 (例 ウズラ、はと)</p> <p>D. 生鮮、チルド、冷凍部分</p> <p>1. 卸売り用包装</p> <p>a. 大きな部位</p> <p>b. 小さな部位</p> <p>2. 小売用包装</p>	<p>一羽の鳥から、もも、脚、及び他のダークミートを採取する</p> <p>大きさにより、3-6 羽の鳥から、もも、脚、及び他のダークミートを採取する</p> <p>最小 6 個体を採取する</p> <p>選択した容器内の 1 ユニットを採取する。</p> <p>容器内の選択した層から十分な部分を採取する</p> <p>選択した容器から、試験所のサンプルサイズの必要量を満たす数のユニットを採取する</p>	<p>皮と骨を除いた後 500 g</p> <p>皮と骨を除いた後 500 g</p> <p>250-500 g の筋肉組織</p> <p>皮と骨を除いた後 500 g</p> <p>皮と骨を除いた後 500 g</p> <p>皮と骨を除いた後 500 g</p>
<p>IVa. グループ 036</p> <p>(MRL が脂肪中として示された家きん肉)</p> <p>A. 処理場でサンプリングされた鳥</p> <p>B. 他の食鳥肉</p>	<p>V. グループ 037 の指示を参照</p> <p>500 g または 50-100 g の脂肪が得られる十分量の製品を採取する (通常 1.5-2.0 kg が必要である)</p>	<p>500 g または 50-100 g の脂肪が得られる十分量</p>
<p>V. グループ 037</p>		

<p>(食鳥脂肪)</p> <p>A. 処理場でサンプリングされた鳥</p> <p>B. 脂肪組織のバルク</p>	<p>大きさにより、3-6羽の鳥から腹部脂肪を採取する</p> <p>容器の3か所から等量を採取する</p>	<p>50-100 gの脂肪が得られる十分量</p> <p>500 g</p>
<p>VI. グループ 038 (食鳥の可食内臓)</p> <p>A. 肝臓</p> <p>B. 他の生鮮／チルド／冷凍の可食内臓</p>	<p>6個、あるいは試験所のサンプルサイズの必要量を満たす数の肝臓全体</p> <p>6羽の鳥から適切な部位を採取する。冷凍バルクでは容器から断面を採取する</p>	<p>250-500 g</p> <p>250-500 g</p>
<p>VII. クラス E-タイプ 16 (食肉及び食鳥肉の2次製品)</p> <p>A. 1種を起源とする、細切された生鮮／冷凍製品</p> <p>B. グループ 080 (乾燥食肉製品)</p>	<p>選択した容器あるいは包装ユニットから、代表的サンプルを採取する。冷凍の場合は断面を採取する</p> <p>選択した容器から、試験所のサンプルサイズの必要量を満たす数の包装ユニットを採取する</p>	<p>500 g</p> <p>脂肪含量 5%未満で MRLVD が脂肪中濃度で表される場合以外は 500 g。そのような場合は 1.5-2.0 kg が必要。</p>
<p>VIII. クラス E-タイプ 18 (動物由来の単一原料から製造された製品)</p> <p>A. 缶詰 (例 ハム、牛肉、鶏肉)。ユニットの大きさは 1 kg 以上</p> <p>B. 塩漬け、燻製、調</p>	<p>ロットから 1 缶を採取する。ユニットの大きさが大きい (2 kg を超える) なら、汁を含めた代表的サンプルを採取しても良い</p> <p>大きさにより、大きなユニット (2 kg を超</p>	<p>脂肪含量 5%未満で MRLVD が脂肪中濃度で表される場合以外は 500 g。そのような場合は 1.5-2.0 kg が必要</p> <p>脂肪含量 5%未満で</p>

理製品（例 ベーコン塊、ハム、七面鳥、調理牛肉）。ユニットの大きさは最小 1 kg	える）から一部分を採取するか、ユニット全体を採取する	MRLVD が脂肪中濃度で表される場合以外は 500 g。そのような場合は 1.5-2.0 kg が必要
IX. クラス E-タイプ 19 （動物由来の複数原料から製造された製品） A. ユニットサイズが最小 1 kg のソーセージ及びランチョンミートロール	大きさにより、大きなユニット（2 kg を超える）から断面を採取するか、ユニット全体を採取する	500 g

(a) 適切なサンプルとするには付着する脂肪が足りないときは、骨を除いた全体を分析し、MRL を全体に適用する。

Table B : 乳、卵、及び酪農製品

食品目	採取への指示	試験所サンプルの必要最小量
I. グループ 033 （乳） 生、低温殺菌、UHT 及び滅菌された液体全乳	バルクの場合:よく混合し、直ちにディップパーでサンプルを採取する 小売用容器の場合:試験所のサンプルサイズの必要量を満たす数のユニットを採取する	500 mL
II. グループ 082 （乳の二次製品） A. 脱脂乳—脱脂及び部分脱脂	液体ミルク全体の場合 バルク容器（樽、ドラム缶） 内容物を注意深く混合し、容器の側面と底から付着した部分を掻きとる。2-3 L を採取し、攪拌を繰り返しサンプル 500 mL を採取する	500 mL

B. エバミルクー全脂 及び脱脂エバミルク	小型小売用容器 試験所のサンプルサイズの必要量を満たす 数のユニットを採取する	500 mL
C. 粉乳		
1. 全乳	バルク容器 乾燥したボーラー管を一定の速度で粉中を 通過させる。サンプル 500 g となるように 回収する。 小型小売用容器 試験所のサンプルサイズの必要量を満たす 数のユニットを採取する	500 g
2. 低脂肪	全粉乳として	500 g
III. グループ 087 (乳由来製品)		
A. クリームー生鮮、 冷凍及び UHT ; シング ル、ホイップ用、ホイ ップ済、ダブル、クロ テッド	バルク容器 泡の発生、泡立ち (ホイップ)、かく乳を 避けるため場所を変えながらプランジャー で完全に混合する。ディッパーで 200 mL のサンプルを採取する 小容器 試験所のサンプルサイズの必要量を満たす 数のユニットを採取する	200 mL
B. バターーバター脂 肪を含むホエイバター と低脂肪スプレッドを 含む	バルク 全サンプル重量が 200 g 以上となるよう に、バターの中心部から 2 個以上を採取す る 塊あるいはロール 250 g を超えるユニットは 4 分割し、対面 の 4 分の 1 を採取する。重量 250 g 未満の ユニットは、1 ユニットをサンプルとして 採取する	200 g
C. バターオイルー無 水バターオイル及び無 水乳脂肪を含む	完全に混合しサンプル 200 g を採取する	200 g

<p>IV. グループ 090 (乳製品—単一原料)</p> <p>A. ヨーグルト—ナチュ ラル、低脂肪からフ ルクリームまで</p> <p>B. チーズ—全種類</p>	<p>試験所のサンプルサイズの必要量を満たす 数のブロックあるいはユニットを選択する</p> <p>チーズが円形ならば中心から放射状に2つ をカットし、長方形ならば側面に平行にカ ットする。採取されたものは試験所サンプ ルサイズを満たすべきである</p> <p>小さいチーズ及び包装されたチーズ小片 は、試験所のサンプルサイズの必要量を満 たす十分な数のユニットを採取する</p>	<p>500 g</p> <p>200 g</p>
<p>V. グループ 092 (乳製品—複数原料)</p> <p>A. ダイエタリーアイ スクリーム—5%以上 の乳脂肪を含むもの のみ</p> <p>B. チーズ加工品</p> <p>C. 風味付けしたヨー グルト</p> <p>D. 加糖コンデンスミ ルク</p>	<p>試験所のサンプルサイズの必要量を満たす 数のブロックあるいはユニットを選択する</p> <p>試験所のサンプルサイズの必要量を満たす 数のブロックあるいはユニットを選択する</p> <p>ナチュラルヨーグルトとして</p> <p>エバミルクとして</p>	<p>500 mL</p> <p>200 g</p> <p>500 g</p> <p>500 mL</p>
<p>VI. グループ 039 (卵と卵製品)</p> <p>A. 液卵及び冷凍卵</p> <p>B. 乾燥卵製品</p>	<p>サンプルスケジュールを使用する。サブサ ンプルサイズは液体 250 mL、あるいは容 器から無菌ドリルにより採取し圧縮した削 り片 250 mL</p>	<p>500 g</p> <p>500 g</p>

C. 殻付き卵	サンプルスケジュールを使用する。500 g 以下あるいは 25 mL 以下の容器では、サブサンプルあたり最小 2 ユニットを採取する。500 g から 10 kg 容器では、サブサンプルあたり 1 ユニットとする。10 kg を超える容器では、サンプリングされるユニットそれぞれから 1 kg を採取する	
1. 小売容器	サンプルスケジュールを使用する。サブサンプルのサイズは卵 12 個	500 g あるいは 10 個の全卵
2. 流通ケース	15 ケース以下では個々のケースから卵 12 個を採取し、最小数は 24 とする。16 ケース以上では、ランダムに選択した 15 ケースから卵 12 個を採取する	500 g あるいは 10 個の全卵

Table C : 水産物製品

食品目	採取への指示	試験所サンプルの必要最小量
VII. クラス B—タイプ 08 (水産動物製品)		
A. 包装済魚—生鮮、冷凍、燻製、塩蔵あるいは貝 (牡蛎を除く)		
1. 包装バルク	試験所サンプルサイズを満たす十分な数のユニットを、選択した包装から採取する	可食組織 500 g
2. 小売包装	試験所サンプルサイズを満たす十分な数のユニットを、選択した包装から採取する	可食組織 500 g
B. 魚のバルク	サイズに応じて、十分な数の魚から可食組織を採取する	可食組織 500 g
C. 貝のバルク	サイズに応じて、十分な数の貝を採取する	可食組織 500 g
VII. クラス E—タイ		

<p>プ 17</p> <p>(水産動物由来の食用製品)</p> <p>A. 缶詰の魚及び貝 (牡蛎を除く)</p> <p>B. 他の魚及び貝製品</p>	<p>試験所サンプルサイズを満たす十分量の組織を採取する</p> <p>サンプルスケジュールを使用する。試験所のサンプルサイズを満たす一次サンプルを採取する</p>	<p>可食組織 500 g</p> <p>500 g</p>
---	--	--------------------------------

動物用医薬品の複数残留物分析法（MRM）の性能特性

C1. スコープ

本 Appendix の目的は、国内あるいは国際貿易における動物用医薬品残留物の評価に適切な結果を与える分析法に、国際的に受け入れられる信頼性を与えるために、複数残留物分析法(MRM)が持つべき、性能特性／パラメータの記述である。使用にはスクリーニング、定量、確認を含み、それぞれが異なる性能の必要事項を持つ。

本 Appendix は、動物用医薬品として使用される可能性のある動物用医薬品及び物質全ての残留物の分析に使用される MRM に適用される。これら MRM には、動物用として使用され、食品中の残留物として現れる、ある種の農薬を含む。動物に使用されない農薬の複数残留物分析法のバリデーションのガイダンスは、CAC/GL 40-1993:残留物分析の GLP にある。

本 Appendix においては、同じクラスあるいは 2 つ以上のクラスの動物用医薬品 3 種以上のアナライトをスコープに含む分析法を、MRM と考える。これら MRM は、動物用医薬品の存在の可能性のスクリーニング、あるいは定量と確認分析に使用されるだろう。本ガイダンスは、3 タイプ全ての状況を含める。バリデートされた MRM には、定量分析の性能特性が完全にバリデートされたアナライトがいくつか含まれるが、他のアナライトでは定量分析の精度と回収率規準、あるいは残留物の確認に必要なデータが利用できない可能性があることに、注意が必要である。しかし、このようなアナライトも分析法において明確に同定されるべきであり、バリデートされるか目的への適合が示されるまでは、その目的に使用してはならない。

C2. 定義

適合あるいは陰性結果: アナライトが最低検量濃度を超えて存在しないことを示す結果（CAC/GL 72-2009 の検出限界を参照）

確認法: 対象とする濃度において、許容できる程度の確かさで、アナライトを同定できる完全なあるいは補足的情報を与える分析法

決定限界(CC_α): 誤りの確率 α （偽陽性）で、サンプル中のアナライト濃度が真にその限界を超えている、と決定できる限界

検出能力(CC_β): 誤りの確率 β （偽陰性）で、アナライトがサンプル中で検出され、同定され、定量される最小濃度

インカード残留物: 処理あるいは使用目的に従った経路でマトリクス中に入り、痕

跡濃度で存在する残留物。試験所添加サンプルの残留物の対となる。

マトリクス：分析のために採取されたマテリアルあるいは成分で、アナライト以外のもの

マトリクスブランク：対象となるアナライトを検出可能濃度で含まないサンプル

分析法：分析用サンプルの受け入れから最終結果の生成までの一連の手順

複数残留物分析法(MRM)：通常は異なる多数のマトリクス中の、一連のアナライトのスクリーニング、確認、定量に適した分析法で、スコープに動物用医薬品の同じクラスあるいは2つ以上のクラスの3以上のアナライトを含む

陽性あるいは疑いが推定される結果：最低検量濃度以上の濃度のアナライトの存在を示唆する結果

陽性結果：アナライトが最低検量濃度以上の濃度で存在することが確認されることを示す結果

定量分析法：目的に適した精確さと精密さで、適切な単位の数値で表される結果を与える能力のある分析法。真度と精度の程度は本文の Table 1 に示す規準に適合しなければならない

サンプル調製：必要な場合に、分析サンプル中の分析に含まれない部分を除去して、試験所サンプルに変換するのに使用される手順

サンプル加工：分析ポーションの採取前に、分析サンプルをアナライト分布の点から許容できる均質さとする手順（例 細切、粉碎、混合）

スクリーニング法：対象とする最低濃度を超えて、アナライトあるいはアナライトのクラスが存在することを検出する方法

C3. 複数残留物分析法において特性とされ定義される性能パラメータのまとめ

検討対象のマトリクスにおける全てのアナライトについて、適用可能ならば、以下の特性パラメータを測定する必要がある。

(a) 選択性

(i) 妨害がないこと

(ii) マトリクス効果—存在するならば特定し、分析法により管理する

(iii) 定性、定量、確認の検出器の応答パラメータを決定する（及びスクリーニング分析でカットオフ値またはしきい値を下回るときの CC_{β} ）

- (b) 検量
 - (i) 感度
 - (ii) 検量範囲
 - (iii) 検量関数
 - (iv) LOD 及び LOQ、 CC_{α} と CC_{β}
- (c) 結果の信頼性
 - (i) 回収率
 - (ii) 精確さ（真度と精度）
 - (iii) 測定値の不確かさ
 - (iv) 重要管理点における同定と可能性のある停止点を含む頑健性（堅牢性）試験
- (d) アナライトの安定性
 - (i) サンプル抽出液及び標準液中の安定性
 - (ii) サンプル調製と分析時の安定性
 - (iii) 冷凍保存時と冷凍—解凍サイクル条件での安定性
- (e) インカード残留物の検討
 - (i) インカード残留物が添加分析と同じ効率で抽出されることを確認する。
 - (ii) 必要ならば、化学結合した残留物を分離するための、分析法の段階の性能を確認する。
 - (iii) 回収率と精度が一定であることを確認する。

C4. MRM の性能特性

完全に最適化された複数残留物分析法のスコープに列記された全てのアナライトについて、パラグラフ 4 に示した性能特性が定義され測定されるべきであることを、理解しなくてはならない。分析法の開発・修正が完了し、何らかの変更あるいは修正が加えられていないときに行うことが最良である。この点において内包される概念は、本文で解説された単一アナライト分析法の性能特性決定と非常に似ている。くり返しを避けるため、単一アナライトと異なる点のみを本 Appendix で強調する。

複雑な食品マトリクス中の多様な動物用医薬品残留物を検出するという、MRM の必要条件から、単一アナライト分析法と比較して、サンプルマトリクス中の他の物質からの妨害が増加することが予想される。異なるマトリクスあるいは異なる種のマトリクスの分析が必要ならば、MRM のこのようなリスクは増大する。このことから、MRM の性能を考える時には、検出能力と選択性に関連する性能特性を特に

重視することが必要である。

C5. スクリーニング分析のための MRM の性能特性

スクリーニング分析のための MRM は、しきい値あるいはカットオフ値（陰性／適合）を超えて検出される残留物を含まないサンプルを、その値を超えて残留物を含む可能性のあるサンプル（陽性／陽性と推定される／陽性が疑われる）から区別するという目的から、その性質は定性的であることが多く、一連のアナライト、動物の種、マトリクスを対象とする。

承認された動物用医薬品のスクリーニング法は、95%の信頼性の 90%の選択性と、既定の統計限界、通常は 95%信頼限界内で、対象アナライトが信頼性をもって検出できる最小濃度における感度を表明すべきである。規制の目的では、“陽性／陽性と推定される／陽性が疑われる” “サンプルに、” 疑われる “残留物の存在の同定、確認、定量のため、さらなる確認・定量分析を行うので、スクリーニング分析法での少数の” 偽陽性 “結果は許容される。承認されていない他の動物用医薬品全てには、開発に必要な性能規準の決定に本 Appendix の情報が使用できるだろう。

スクリーニング法のカットオフ値あるいはしきい値を決める規準は本文にある（18.1 項参照）

C6. 定量分析のための MRM の性能特性

1 回の抽出によりある範囲の異なる動物用医薬品残留物を回収することの必要性から、MRM では単一アナライト分析法に比較して、選択性を譲歩する可能性が増大する。より選択性の小さい抽出とクリーンアップ手順の使用は、最終抽出液中の共に抽出されるマトリクスの増加となるだろう。そのような共抽出物の性質と量は、個々のサンプルの来歴に依存して、大きく変わり得る。従って、MRM の精度と真度規準の設定では、定量がサンプルマトリクス中の他の化合物の妨害に影響されないことを確実にするために、特別の注意が必要とされる。Codex MRL を支持するために使用される MRM は、本文中の Table 1 に挙げた真度と精度の性能基準への適合が勧められる。これらの規準に照らして性能を評価する際に、異なるサンプルの影響を確実に考慮するために、本文のガイダンス（18.2 項参照）に従って、これらパラメータを決定することが推奨される。本文中の Table 1 の規準との比較では、併行精度よりも、これらの異なるサンプルに添加されたアナライトの回収率の中間精度を使用すべきである。

しかし、特定のアナライトで目標となる濃度のガイダンスが得られないときは、利用できる分析機器の検出限界ではなく、公衆健康リスク評価に基づく値を考慮すべきである。

食品中の動物用医薬品残留物分析法では、目標濃度を挟む適当な範囲の濃度の標準品を、既知の代表的マトリクスに抽出前に添加して作成された標準曲線による定量分析が、通常となりつつある。マトリクス—マッチ標準曲線を検量に使用する方法の使用は、得られた分析結果に回収率補正が本質的に組み込まれるが、標準曲線作成に使用された特定のブランクマトリクスの挙動に関連する新たなバイアスが導入される可能性がある。マトリクス—マッチ検量線を採用した分析法の真度は、本文のガイドライン（18.2 項参照）に従うことが推奨される。

代替的アプローチとして、決定限界 (CC_{α}) と検出能力 (CC_{β}) パラメータを用いた分析法バリデーションを適用できる。これら 2 つのパラメータは、測定値の不確かさの考え方を含めている。

C7. 確認分析のための MRM の性能特性

陽性同定のために必要なステップは、分析者の専門的判定のために、アナライトを妨害する効果を最小にする分析法の選択に特別の注意を払うことである。支持的データによる選択と、本文に示された（18.3 項参照）科学的原理と資格のある判断に従った結果の解釈は、最終的には、分析者の責任である。

本文中の Table 2 に挙げた、低分解能ガスクロマトグラフィー質量分析 (GC-MS) と液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) による確認分析法の性能の必要条件は、相対イオン強度が 10%未満の状況を含むように拡張された。この条件では、標準品とサンプル間の相対イオン強度 50%が許容される。

本 Appendix の Table 1 には、質量分析による分析技術の組み合わせの同定ポイント (IP) を示し、確認分析に必要十分な規準を与えている。規制分析法の性能規準に適合するには、最小 4 つの同定ポイントが必要である。従って、低分解能 MS/MS 装置を確認分析法で使用するなら、プレカーサーイオン 1 つと 2 つのプロダクトイオンの組合せで、必要な 4IP が得られる。質量分析による検出を用いない分析法の例は、本文の Table 3 にある。

質量分析計の分解能によらず、類似構造の同重体化合物のフラグメントの可能性を減らすために、最低 1 イオン比を測定しなくてはならない。検出に質量分析計を使用する時は、誤った同定の可能性を避けるために、保持時間(または相対保持時間がより良いが)を決定すべきである。

磁氣的セクターを用いないタイプの高分解能質量分析計 (HRMS) はますます安価になり、一般的に使用されるようになってきている。この装置を使う場合、質量分析計の高度に正確な質量と分解能に基づいて、化合物を確認することが提案されている。

C8. 特性が完全に記述された MRM のバリデーション

MRM のスコープに示される全てのアナライトとマトリクスの、パラグラフ 4 に示したパラメータを決定すれば、規制管理プログラムで使用される目的への適合性により、分析法を客観的に評価できる。スクリーニング法では、一連のバリデーション実験で、それぞれのアナライト／マトリクス／濃度の組合せ測定で 90%以上で性能パラメータが達成されたアナライトは、分析法に含めることが許容され则认为られる。

19.1 項では、可能ならば、生物学的インカードマテリアルを、分析法の特性記述とバリデーションに使用することを推奨しているが、MRM のアナライトそれぞれのバリデーションに、そのようなインカードマテリアルを作製するコストは高額で、実現困難である。しかし、食用動物に数種の異なる動物用医薬品を投与することが、経済的に実施可能ならば、使用頻度及び設定された MRL を超過する可能性があり、医薬品のクラス／グループを代表する医薬品数種類を注意深く選択して、インカードマテリアルを作製しても良いだろう。インカードマテリアルの目標濃度は MRL あるいは予想される濃度に近接しているべきである。

個々の状況で必要と認められれば、MRM のバリデーションに他のプロトコルを使用しても良い。

Table 1 一連の質量分析技術との組み合わせで得られた同定ポイント (IPs) の数の例 (n は整数)

技術	同定の根拠	同定ポイント(IPs)の数
GC-MS (EI ^a または CI ^b)	n 個の特徴的イオン	N
GC-MS (EI+CI)	2 (EI) + 2 (CI)	4
GC-EIMS or GC-CIMS (2 つの誘導体)	2 (誘導体 A) + 2 (誘導体 B)	4
LC-MS	n 個の特徴的イオン	N
GC-MS/MS ^c	1 プリカーサイオン+2 プロダクトイオン	4
LC-MS/MS ^d	1 プリカーサイオン+2 プロダクトイオン	4
GC-MS/MS	2 プリカーサイオン、それぞれに 1 プ	5

	ロダクトイオン	
LC-MS/MS	2 プリカーサイオン、それぞれに 1 プロダクトイオン	5
LC-MS/MS/MS	1 プリカーサイオン、1 プロダクトイオン、2 個の二次プロダクトイオン	5.5
HRMS	N	2N
GC-MS と LC-MS	2+2	4
GC-MS と HRMS	2+1	4
LC-HRMS/MS と GC-HRMS/MS	1 プリカーサイオン+2 プロダクトイオン	6

- a 電子イオン化(EI)
- b 化学イオン化(CI)
- c ガスクロマトグラフィータンデム質量分析計(GC-MS/MS)
- d 液体クロマトグラフィータンデム質量分析計(LC-MS/MS)