

農薬行政に関わる Regulatory Science —特に食品安全の観点から—

山田友紀子

食品安全行政に関する誤解

- 「科学的」=大学教員や研究者がすること
 - FACT: 「科学的」とは、科学データを科学的原則に従って判断・活用すること
- 法律を作れば、食品が安全になる
 - FACT: 世界では、問題発生を防止するリスク管理が主流=リスクの程度を考える
 - FACT: 取締をしても、リスクが低減されるとは限らない
- 食品安全施策=表示+トレーサビリティ
 - FACT: これらによって食品の安全性が向上することはない

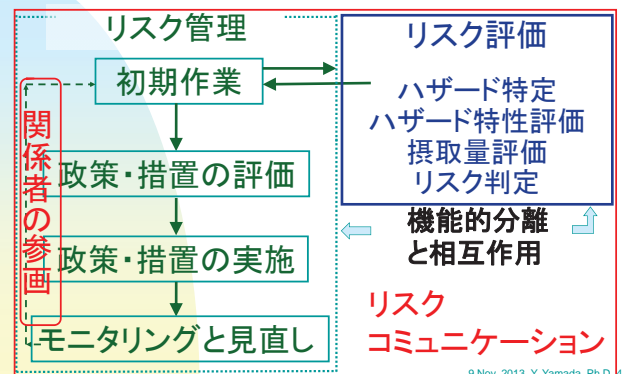
9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 2

食品安全行政

- 一次生産から消費にわたって(フードチェーン)、安全管理をしなければ、食品の安全は保証できない
 - 特に生産段階における安全管理が、最終産物の管理より重要←実際の事故原因は生産段階にあることが多い
- 科学データに基づく政策←リスクアナリシスの実施
 - 実態データが必須
 - 担当者が行政能力に加えて科学的能力を持つ必要
- 微生物汚染の防止・低減が重要

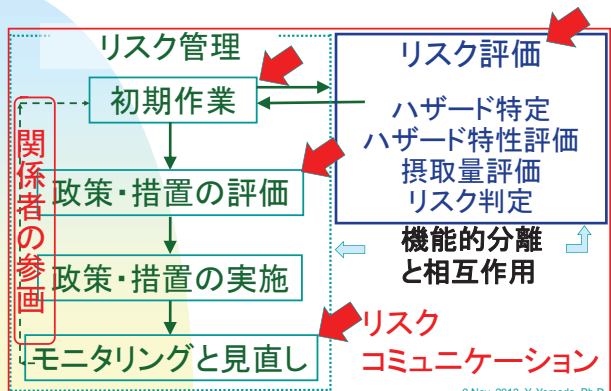
9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 3

リスクアナリシスの枠組み (国際的合意)



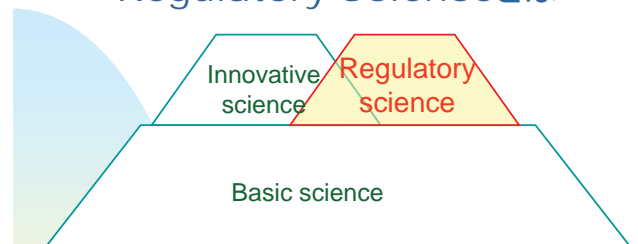
9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 4

科学データが必要なステップ



9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 5

Regulatory Scienceとは

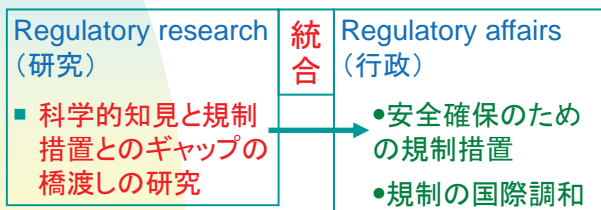


- 行政科学などと訳されるが科学的知見と規制措置との間の橋渡しに用いられる科学や研究のこと
- わが国では、Basic scienceとInnovative scienceを偏重

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 6

Regulatory Scienceとは

- アメリカ医薬品科学者会議による定義
 - 医薬品の安全性、効果、品質に関する学際的な情報を系統的に統合するためのサイエンス — 食品安全に読み替え可能



9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 7

行政における Regulatory Scienceの位置

- 欧米においては、行政にregulatory scienceの適用が不可欠と認識。
- 医薬品・食品や環境に関するリスク管理ばかりでなく、交通システムなどの広い分野で必要不可欠。
- 大学、国立研究所その他国立の機関にregulatory scienceの拠点を設置。

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 8

研究予算とRegulatory Science(例)

- オランダRIKLT
 - 農務省からワーゲンゲン大学に移管
 - 研究予算の7-8割は、**行政対応研究**
 - 残りの大半は基礎科学研究
 - 実験を伴わない研究も多い
- アメリカUSDA・農業研究局 (need update)
 - 時間の50%は**行政対応**の研究
 - ◇ 予算はUSDAから
 - 基礎科学研究はNIH等から競争的資金を取得
 - 方針は一定していない模様

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 9

要求されている Regulatory Researchの内容①

- 進展している科学技術の適用により、食品安全に関わる**リスクの顕在化**のいち早い察知を支える研究
- 食品の汚染実態や食品生産・生産資材の使用実態の調査等を通じて、**ハザードによる汚染の分布や程度**の把握を支える研究

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 10

要求されている Regulatory Researchの内容②

- 実態調査結果に基づいて、リスク管理のために**どのようなリスク評価が必要かを決定**するために必要な研究
- リスク管理措置に伴う**リスク低減効果やコスト／便益の比較**をするために必要な研究
- リスク管理措置の実施や新技術の普及に伴う、**新たなリスクの発生の可能性**を検討するために必要な研究

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 11

要求されている Regulatory Researchの内容③

- リスク管理措置の実施とその**効果のモニタリング**を支える研究
- 研究開発の成果である**新技術や新理論の有効性・有用性・安全性の検証** (研究所自らの仕事)

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 12

例：機能的食品

- 研究→ある食品に血圧降下作用を持つ物質Aが含まれていることを発見。Aの有効性を確認
- Aの単離または濃縮法の開発と商品化 (Innovative)
- Aの濃縮品の安全性試験(Regulatory)
 - 不純物の安全性を含む
- ルーティン分析法の開発(Regulatory)
- 表示の必要性、妥当性等の検討
- 規制の必要性の検討

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 13

規格検査や規制のための分析法

- 「高度な分析法なので、当研究所でしかできない。だから、ぜひ裁判の証拠作成に使ってほしい。」??
- 規制のために必要な分析法は
 - 分析したい物質が分析できる
 - 分析したい物質と他の物質が混同されない
 - 基準値の1/5程度の定量下限
 - 通常のlaboratoryで使用できる
 - より多種の食品の分析に適用できる
 - 費用が安い
 - 妥当性確認されている=いつでも、どこでも、誰でも、同様の結果が出せる

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 14

規格検査や規制のための分析

- Laboratoryの要件←客観的に証明
 - 外部精度管理
 - ◇ Proficiency testingに参加
 - 内部精度管理
 - 試験所認定または同等
 - ◇ 分析対象ごと
 - 分析法の妥当性確認
 - ◇ Collaborative studies
 - ◇ Single laboratory – 試験所認定が必要
 - 回収率
 - 不確かさ

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 15

改善を要する点

- Regulatory researchを発注する行政担当者の科学知識・能力の向上
 - 技官の人事システムの改善を含む
 - 発注者のレベルを超える成果は期待できない
- 研究行政を担当する者(総合科学技術会議・文部科学省等)の意識改革
 - Innovative scienceの偏重からの脱却
- 研究所・者の意識改革
- 研究者の評価システムの改善
 - 行政ニーズ対応研究の必要性和成果の評価

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 16

農薬登録とRegulatory Science

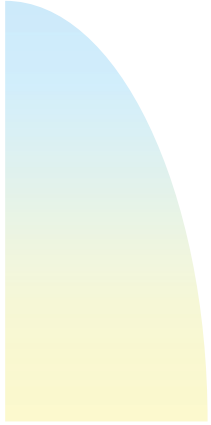
- Regulatory Scienceが最も使える分野
- 実際の農薬使用、使用者・摂食者への安全性、規制の可能性・実効性等の考慮が必須
- 幅広い分野の知見、知識が必要
 - 化学、生化学、毒性学
 - 植物学、
 - 実際の農業生産に関する知識
 - 土壌や環境に関する知識
 - 昆虫学
 - 疫学、病理学 等も

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 17

残留農薬基準値の設定と Regulatory Science

- より科学的な基準値の推定
 - 過去のデータの統計学的解析の活用
 - 日本の学会ではメタアナリシスは過小評価
- 残留濃度の分布の考慮←統計学の重要性
 - Variability(自然由来、縮小は不可能)
 - Uncertainty(縮小はある程度まで可能)
 - 最大濃度の推定が必要←暴露評価にも有効
- データの必要性: 要件によってはcase-by-caseの検討も必要
 - Case-by-caseができれば科学ではなく、単に事務的

9 Nov. 2013, Y. Yamada, Ph.D. 18



具体例について
次に解説する

残留農薬基準(MRL)の設定への応用

農林水産省消費・安全局
農産安全管理課農薬対策室 入江 真理

◆作物残留試験と 残留農薬基準の設定

- ✓作物残留試験の利用
- ✓OECD calculator
MRL推定の実際
- ✓Proportionality concept

◆作物分類の策定

2

作物残留試験と 残留農薬基準の設定

3

残留農薬基準の意義 (Codexの定義による)

1. 農薬が使用基準(GAP)に従って使用されているかどうかの指標
←作物残留データに基づいて基準値を設定
2. 食品中の残留農薬濃度が当該残留農薬基準値以下であれば、その食品が安全であることを保証
←作物残留データを用いて暴露評価

4

残留農薬基準の推定

1. 防除したい病害虫に効果があり、作物への同じ使用方法でも、地理的条件、気象条件や栽培体系が異なれば、残留の程度が異なる。
統計学的ばらつきを考慮→十分な試験数が必要
✓ 米国、EUやCodexでは「原則8試験以上」
2. すい条件で使用した際の、作物中の農薬の残留状況を把握(作物残留試験)
3. 作物残留試験の結果をもとに、使用基準案に従って使用する限り超えるはずのない最大の残留濃度を推定(残留基準値案)

作物残留試験例数の増加

- 生産量が多に多い農作物(メジャー作物)
稲、みかん、りんご、だいこん、茶・・・
2例以上⇒6例以上
- 生産量が多い農作物(準メジャー作物)
うめ、こまつな、えだまめ、いちご・・・
2例以上⇒3例以上
- 生産量が少ない農作物(マイナー作物)
おうとう、びわ、みずな、しそ、他多数
2例以上

6

農薬使用基準(GAP)

使用する作物(作物群)ごとに以下を設定

- ①使用量(散布液濃度×散布量)
 $\text{kg ai/ha} = \text{kg ai/L} \times \text{L/ha}$
- ②使用回数
- ③使用時期(収穫前日数:PHI 等)
- ④使用方法(散布、土壌処理、
種子処理 等)

7

Supervised trials on crops

Formulation type の考え方

【水で希釈する EC, WP, WG, SC, SL】

- ・種子処理
 - ・作物の発芽前使用(は種前・は種時処理等)
 - ・作物の発芽直後の使用
 - ・土壌処理(畝間への散布等)
- では、データを読み替えることができる。

8

Supervised trials on crops

同じ使用量で同様な散布液量の比較試験
(JMPR data from 2000 to 2004)を解析
⇒WP, EC, CS, SCの散布後0日の残留濃度に
大きな差がない(PHI 7日以内も解析)

※Maclachlan and Hamilton (2010)

生育中期・後期に散布(水で希釈する製剤)する
・WG, SC等の有機溶媒を含まない製剤間
・EC, OD等の有機溶媒を含む製剤間
で残留濃度は同等と考える

9

OECD calculator

- 統計学を基にしたMRL算出法
EU method と NAFTA method が存在
- EU methodはEuropeで長年使われてきた
- NAFTA methodは近年に開発され、EU methodほどは使われていなかった
- 両methodの短所が指摘されていた



2008年 OECD RCEG
(the Residue Chemistry Expert Group)
行政当局と産業界の統計の専門家を集めて、
新しいMRL算出方法の開発を開始

10

OECD calculator

【原則】

- 統計学的方法であること
- ユーザーが統計学の深い知識を持たなくても使えるようシンプルであること
- 分布の形にとらわれないこと
- 作物残留試験で得られたほとんどのデータセットから、明確にMRLを提案できること
- できる限り、EU及びNAFTAの方法と調和すること

11

OECD calculator

- 原則として、Highest residueより低い値を算出しない
- 残留濃度分布の95パーセンタイル付近をMRLとして算出する
- ほとんどのデータセットに対して、95パーセンタイル値を過大に算出する傾向にある
- データに<LOQが多い場合は、エキスパートジャッジの重要性が高まる

12

OECD calculator

- 3~7例の残留データは、データが少ないため、MRL算出の不確実性が高い
High uncertainty of MRL estimate.
[Small dataset]
- 8例の残留データで、MRL算出の失敗率 (MRLが95パーセンタイル以下になる可能性) が約25%になる

13

OECD calculator

- 残留データの50%以上が、<LOQであると、MRL算出の不確実性が高い
High uncertainty of MRL estimate.
[High level of censoring]
- 全データが<LOQである場合と少なくとも1つが>LOQである場合を区別する

14

OECD calculator

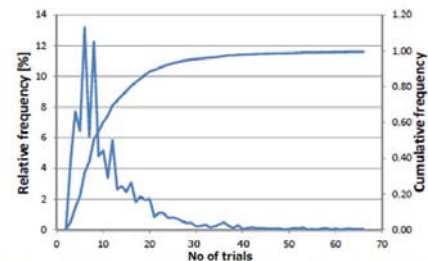
- 1つでも有限値がある場合
Highest residue
Mean + 4*SD
3*Mean*CF
のうちの最大値を丸めてMRLとする

15

JMPRに提出された作物残留試験の例数

Requested data sets

Relative frequency of 35693 trials in 2907 data sets available for estimation of mrls between 1997-2011



Most frequently 6, 8 and 12 residue data could be used. Only 19% of the supervised trial data sets consisted of ≤ 5 residue values.

16

濃度分布を考慮した基準の推定 (事例) 同じ平均値のデータセット

OECD calculator (n=6)

0.06, 0.15, 0.17, 0.19, 0.32, 1.2

Mean = 0.35, SD = 0.43 → 2

0.20, 0.28, 0.30, 0.35, 0.43, 0.52

Mean = 0.35, SD = 0.11 → 1

17

濃度分布を考慮した基準の推定 (事例) 同じ最大値及び最小値のデータセット

OECD calculator (n=6)

0.06, 0.15, 0.17, 0.19, 0.32, 1.2

Mean = 0.35, SD = 0.43 → 2

0.06, 0.24, 0.32, 0.78, 0.96, 1.2

Mean = 0.59, SD = 0.45 → 3

18

それに対して (事例)2例のデータセット

我が国で採用している算定法

0.09, **0.40**→1 平均値:0.25→0.7

0.24, **0.40**→1 平均値:0.32→1

0.45, **3.33**→10 平均値:1.89→5

2.99, **3.32**→10 平均値:3.16→10

○最大値のみを算定根拠にすると、濃度分布が考慮されず、最大値が同じであれば、同じ基準値となる。

○平均値を算定根拠にすると、最大値が同じ場合、2例の値の差が大きいほど基準値が小さくなる。

19

作物残留データの実例(日本)

X農薬

10%SC

非結球レタス(平成16年、17年)

1/2000, 260-300 L/10a

(0.13-0.15 kg ai/ha)

2回, 収穫3日前 (PHI: 3 days), 散布

20

作物残留データの実例(日本)

リーフレタス(サニーレタス)

Lettuce, Leaf

2.84, 5.66, 6.14, 11.0



サラダ菜(玉チシャ(バターヘッド型))

Lettuce, Head

4.38, 4.88, 7.58, 11.6



21

作物残留データの実例(日本)

リーフレタス(サニーレタス)

2.84, 5.66, 6.14, **11.0**

➡ 残留農薬基準: 15(6.82<x<11.1)

サラダ菜(玉チシャ(バターヘッド型))

4.38, 4.88, 7.58, **11.6**

➡ 残留農薬基準: 20(11.1<x<16.1)

22

Chlorfenapyr
Lettuce, Leaf
Japan
3 days

Total number of data (n)	4
Percentage of censored data	0%
Number of non-censored data	4
Lowest residue	2.840
Highest residue	11.000
Median residue	5.900
Mean	6.410
Standard deviation (SD)	3.389
Correction factor for censoring (CF)	1.000

Proposed MRL estimate

- Highest residue	11.000
- Mean + 4 SD	19.965
- CF x 3 Mean	19.230
Unrounded MRL	19.965

Rounded MRL

20

Calculated by
Mr. Ikeda

High uncertainty of MRL estimate.
[Small dataset]

23

Chlorfenapyr
Lettuce, Head
Japan
3 days

Total number of data (n)	4
Percentage of censored data	0%
Number of non-censored data	4
Lowest residue	4.380
Highest residue	11.600
Median residue	6.230
Mean	7.110
Standard deviation (SD)	3.307
Correction factor for censoring (CF)	1.000

Proposed MRL estimate

- Highest residue	11.600
- Mean + 4 SD	20.338
- CF x 3 Mean	21.330
Unrounded MRL	21.330

Rounded MRL

30

Calculated by
Mr. Ikeda

High uncertainty of MRL estimate.
[Small dataset]

24

作物残留データの実例(日本)

Y農薬

15%EC

トマト(平成9年、12年)

1/1000, 200-320.5 L/10a

(0.30-0.48 kg ai/ha)

ミニトマト(平成17年)

1/2000, 200 L/10a (0.15 kg ai/ha)

2回, 収穫1日前 (PHI: 1 day), 散布

25

作物残留データの実例(日本)

トマト Tomato

0.34, 0.42, 0.48, **0.73**

→ 残留農薬基準: 2



ミニトマト Cherry tomato

0.42, 0.5, 0.5, **1.1**

→ 残留農薬基準: 2

(0.595 < x < 1.19)



26

Tolfenpyrad
Tomato
Japan
1 day

Total number of data (n)	4
Percentage of censored data	0%
Number of non-censored data	4
Lowest residue	0.340
Highest residue	0.730
Median residue	0.450
Mean	0.493
Standard deviation (SD)	0.168
Correction factor for censoring (CF)	1.000



Proposed MRL estimate

- Highest residue	0.730
- Mean + 4 SD	1.166
- CF x 3 Mean	1.478
Unrounded MRL	<u>1.478</u>

Rounded MRL

1.5

Calculated by
Mr. Ikeda

High uncertainty of MRL estimate.
[Small dataset]

27

Tolfenpyrad
Cherry tomato
Japan
1 day

Total number of data (n)	4
Percentage of censored data	0%
Number of non-censored data	4
Lowest residue	0.420
Highest residue	1.100
Median residue	0.500
Mean	0.630
Standard deviation (SD)	0.316
Correction factor for censoring (CF)	1.000



Proposed MRL estimate

- Highest residue	1.100
- Mean + 4 SD	1.892
- CF x 3 Mean	1.890
Unrounded MRL	<u>1.892</u>

Rounded MRL

2

Calculated by
Mr. Ikeda

High uncertainty of MRL estimate.
[Small dataset]

28

Proportionality Concept for estimation of MRLs

- 作物残留試験のApplication rateが、登録されたGAPに対して±25%以上の違いがあっても、GAP rateとApplication rateの割合で、実際に検出された残留濃度を補正するもの

$$\text{Scaled residue} = \text{Measured residue} \times \left(\frac{\text{GAP rate}}{\text{Trial application rate}} \right)$$

29

Proportionality Concept for estimation of MRLs

- JMPRIに提出された作物残留データのうち、1146 side-by-side trialsから解析 (MacLachlan and Hamilton, 2011)
- 900以上のtrials (2306 side-by-side datasets)を加え、再解析(2012)

30

Principle and Guidance

- ◆ 殺虫剤、殺菌剤、除草剤及び植物成長調節剤に適用できることを確認
但し、枯凋目的の使用には適用しない
- ◆ 土壌処理、種子処理及び散布の使用方法で確認
- ◆ ポストハーベスト及び水耕栽培での使用には適用できない
(データが少ないため確認できない)

31

Principle and Guidance

- ◆ GAPの0.3～4倍の範囲内にあるデータに対して適用
- ◆ 比例計算は、cGAPとデータの投下薬量が異なる場合にのみ適用
- ◆ データが<LOQの場合、スケールダウンする比率は適用可能
- ◆ 本原則を使う場合は、25%ルールで選択したデータに対しても比例計算する

32

Principle and Guidance

- ◆ メジャー作物及びマイナー作物の両方に適用
- ◆ 比例計算したデータセットに対して加工係数を使用
- ◆ 作物グループの代表作物に比例計算を適用する場合、グループ全体への外挿も可能
- ◆ 暴露評価するデータに適用可能

33

Principle and Guidance

- ◆ 比例計算した飼料作物のデータは、家畜への飼料最大負荷量の計算に使用可能
- ◆ GAPに従った試験の例数はMRL設定に十分ではないが、proportionalityを適用すると十分な例数になる場合に使用
- ◆ 全てが比例計算されたデータからMRLを設定する場合もある

34

(事例) ヘキシチアゾクスのイチゴへのMRL案(2011年JMPP)

Proportionalityを適用しない場合 Proportionalityを適用した場合

⇒cGAPに基づき実施された作物残 ⇒9例の作物残留データを用留データの数(5例)が不十分でMRL案:6 mg/kgを勧告案を勧告できず

cGAP (国)	農業投下量 (kg/ha)	cGAPの農業投下量/作物残留試験の農業投下量	作物残留データ (mg/kg)		MRL案 (mg/kg)	
			Without Proportionality	With Proportionality	Without Proportionality	With Proportionality
0.21 kg/ha 1回 収穫3日前まで (米国)	0.07	3	0.18	0.54	(データ不十分で勧告できず)	6
	0.14	1.5	0.19	0.29		
	0.17	1.23	0.50	0.62		
	0.21	1	0.13	0.13		
	0.21	1	0.17	0.17		
	0.21	1	0.30	0.30		
	0.21	1	1.8	1.80		
	0.28	0.75	0.87	0.65		
	0.28	0.75	5.5	4.1		

35

作物分類の策定

36

作物分類の目的

- 個別の作物ごとに登録するのではなく、**グループを登録**することにより、より多くの作物をカバー可能
- 食品の安全を確保しつつ、農薬登録に当たっての**要求データ数を軽減**

⇒農薬を使用する作物をCodexの食品分類を基本としつつ、我が国の実状を反映して分類

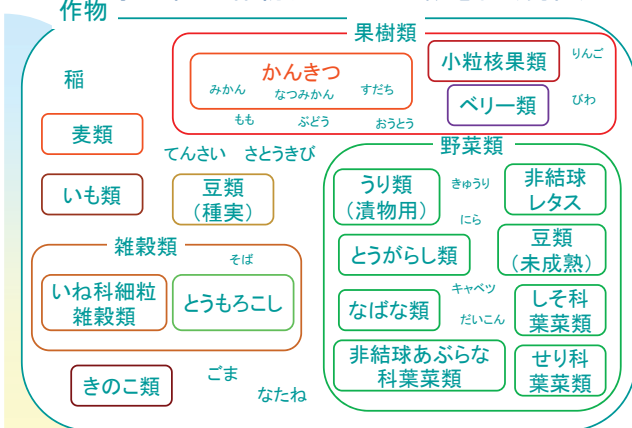
37

作物分類の基本的な考え方

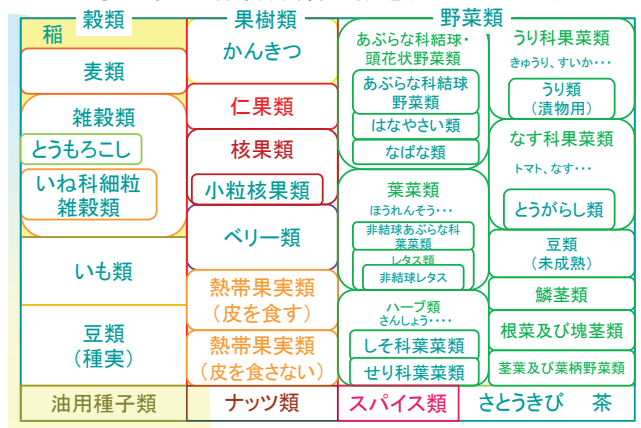
- 生産の過程で農薬が使用される全ての作物を**いずれかの作物群に帰属**させる
- 作物群の**下位作物群(サブグループ)**や個々の作物を対象として、**残留基準の設定及び登録は可能とする**
- **代表作物**(作物群での残留基準を設定する際に作物残留データを必要とする作物)のデータを評価して、作物群での登録の可否を判断する

38

我が国の作物グループの概念図(現行)



我が国の作物分類の概念図(これから)



作物分類の例

核果類 Stone fruits

核果類は、ばら科のサクラ属(*Prunus*)に属する大木で生産される果実及び温暖な気候で生産される核果様の果実を収穫するもの。1個の硬い殻に包まれた種を果肉が包んでいるのが特徴。果実は生育期間を通して農薬を施用される(着果から収穫まで)。海外では、特に殺菌剤によって、収穫直後に果実の浸漬処理が行われることがある。種を除いた果実全体は、生食あるいは調理加工して食する。

MRLが適用される部位(分析部位): 茎と核(種)を除いた後の果実全体。ただし、残留濃度は茎を除いた果実全体(核も含む)で算出する。

上記以外に摂取量評価のために分析が必要な部位: ももは果肉。

41

生産	和名	別名等	作物名 英名	学名	Codex code
	もも類		Peaches		FS 2001
	もも		Peach	<i>Prunus persica</i>	FS 0247
	ネクタリン		Nectarine	<i>Prunus persica</i> var. <i>nectarina</i>	FS 0245
	小粒核果類		Plums		FS 0014
	あんず		Apricot	<i>Prunus armeniaca</i>	FS 0240
	うめ		Japanese apricot	<i>Prunus mume</i>	FS 2237
	ずもも	大石早生、ソルダム	Plum, Japanese	<i>Prunus salicina</i>	—
	プラム		Plum	<i>Prunus domestica</i>	FS 2234
	ブルー		Prunes	<i>Prunus domestica</i>	—
	スロー		Sloe	<i>Prunus spinosa</i>	FS 0249
	ダムソンプラム	ブリス	Plum, Damson, Bullace	<i>Prunus institia</i>	FS 0241
	チェリープラム		Cherry Plum	<i>Prunus cerasifera</i>	FS 0242
	チカソープラム		Plum, Chicksaw	<i>Prunus angustifolia</i>	FS 0248
	なつめ(薬)	中国ナツメ(タイソウ)	Jujube, Chinese	<i>Ziziphus jujuba</i>	FS 0302
	プラムコトト(三太郎)		Plumcot	<i>Prunus domestica</i> x <i>P.americana</i>	FS 2236
	おうとう類		Cherries		FS 0013
	おうとう	甘味おうとう、さくらんぼ	Cherry, Sweet	<i>Prunus avium</i>	FS 0244
	酸味おうとう		Cherry, Sour, Morello	<i>Prunus cerasus</i>	FS 0243
	ニワウメの果実		Korean cherry	<i>Prunus japonica</i>	—
	ゆずらうめ		Cherry, Nanking	<i>Prunus tomentosa</i>	FS 2231

42

作物グループでのMRL(JMPR)

- ✓ いずれかの国で作物グループ(サブグループ)での登録があること
- ✓ 作物残留データ(代表作物等)の数が、MRLの算出に十分であること



- それぞれの作物残留データセットを比較し、作物グループでのMRLを設定するか決定