



Residue definitionの決定 (MRL設定および暴露評価に不可欠)

Residue Definitions

- According to the current OECD guidance document:

“The basic requirements for the definition of residues are that it should:

- include **compounds of toxicological interest** for **dietary intake estimations** and risk assessment, and
- be the most suitable for setting an **MRL/** tolerance.

Residue Definitions

- どの化合物にMRLを適用するのか、どのような化合物を分析する必要があるのかを決定
- MRLの規制のためのもの ← **基準値設定に必須**
 - GAPを順守していることの確認
 - できるだけ簡単に(可能なら一化合物のみ)
- **暴露評価**のためのもの ⇒ 安全性の確認
 - 毒性学的に検討が必要な代謝物や分解物を含む (toxicological concern, toxicologically relevant)
- **植物及び動物**由来の食品に対して
- 一つの農薬に一つだけのこともあり
- 代謝、環境動態、分析法、毒性等に基づく

JMPRによる作物残留評価

- 毒性学的重要性、残留濃度、分析可能性等を考慮して設定したResidue definitions (MRL用、暴露評価用; 農産物、畜産物) 及び使用基準 (GAP) に基づく評価
 - 実験動物に検出された代謝物を、暴露評価のResidue definitionから除くことはしない。
- 上記のResidue definitionsに従って、作物残留試験結果からMRLを推定
 - Residue definitionsやGAPが異なると、MRL, STMR, HRの数値が異なる可能性が高い(大きく異なる場合も)
 - データが十分でない場合は推定しない。すなわち、その作物には残留が認められない。

何にMRLを設定するのか？ (何を分析するのか？) - Codex

■ 対象食品と分析部位

- CCPRが決定(CACが採択)
- 食品・飼料分類の中に記載
 - ✧ 食品・飼料分類
 - ✧ MRL適用・分析部位
 - ✧ 農薬への暴露についても記載
- ほとんどの場合、食品全体(例外:しおれた部分を除く、へたを除く、等)
- 経口暴露評価においては、可食部

農薬は**作物**に使用。MRLは**食品**(商品)に設定

Residue Definitions

Codex/JMPRや欧米では:

- 残留基準値用(現在、ほぼ異論はなし。日本でも)
 - ✧ 食品中に残留する物質(天然物質ではない*)
 - ✧ 簡便・迅速にルーティン分析が可能であること
 - ✧ 標準物質が入手可能であること
 - ✧ 毒性学的重要性も考慮
- 経口リスク評価用(暴露評価用)
 - ✧ 経口暴露による人の健康影響の可能性を知る
 - ✧ 毒性のある代謝物を含むように設定
 - ✧ 分析は簡便とは限らないが、規制のようにルーティンで分析するわけではない
 - ✧ 問題が起きれば、登録時のデータを活用可能

* 例外: Fosetyl ➡ Phosphonic acid

Residue Definition for Dietary Risk Assessment

- 決定には、毒性情報が必須
 - 親化合物のHBGVがどの代謝物・分解物に適用できるか？（JMPRでは2021年から明確に記述）
- 全ての代謝物・分解物が遺伝毒性を持たない場合またはTTC approachでTTCより低い摂取量である場合、Residue definitionに
 - Trigger valueを超える残留があり、親化合物のHBGVが適用できる場合、含める
 - その代謝物・分解物を加えることによって、**経口暴露量が10%以上増加**する場合も含める（通常は、親化合物の1割以上の量）（<10% TRRでも）
 - 親化合物のHBGVは適用できないが、**毒性学的に懸念がある場合は別のHBGV, 別の暴露評価**

代謝物の毒性情報

- 代謝物と親化合物: 同じ毒性のMoA
 - 代謝物の毒性が親化合物と同程度またはより低い
 - ➡ 親化合物のHBGVが適用可
 - ✧ 経口暴露量への寄与が有意 ($\geq 10\%$ 増加)
 - ➡ 暴露評価のResidue definitionに含む
 - 多くの作物に登録が予定され、残留濃度が異なる場合には全体を見る必要
 - ✧ 経口暴露量への寄与が少ない ➡ 含めない
 - 代謝物の毒性が親化合物より有意に高い ➡ 親化合物とは別のHBGV (より小さい値) が必要
 - ✧ 経口暴露量への寄与が有意 ➡ 含めるが、Potency factorを用いて暴露量を計算
 - ✧ 経口暴露量への寄与が少ない (Potencyを考慮) ➡ 含めない

- 代謝物と親化合物:異なる毒性のMoA
 - 親化合物のHBGVが適用不可能
 - 代謝物の毒性と濃度によって、**代謝物の暴露評価のためのResidue definitionを設定、暴露評価**
- 代謝物に毒性の懸念がないと考えられる
 - ➡ 本代謝物の暴露評価は**不要**
- 代謝物の毒性データが不十分か無い場合、さらにin silicoで判断ができない場合
 - ➡ TTC approachを勧告(Class)
 - ➡ Residue definitionには**含めない**(どのHBGVと比べればよいか判断できないため)
(日本:「暴露評価の対象物質に加える」)

畜産物の場合

- 家畜・家禽代謝の結果を活用
- 飼料中に有意の濃度で存在する(<0.05 mg eq/kg) 代謝物・分解物を考慮
- 代謝物の毒性情報を考慮
- 規制に使える妥当性確認された分析法の有無
- MRL設定のためのものと、STMR, HR推定のためのものとは異なる可能性もあり
 - MRLの推定と、STMR, HR推定を別々にする必要が発生
- 動物用医薬品の使用に係るResidue definitions (JECFA設定)も考慮に入れる必要
 - 規制のための分析をする機関では、何を使用したかは不明

MRL設定・規制のための Residue definition

- 可能である限り、単一の化合物
 - その化合物はmulti-residue分析法で分析可能であることが望ましい
 - 同じ方法(同じ抽出、精製、分離・測定)で測定可能
- GAPに従って農薬を使用しているかどうかをモニタリングするために最適
 - 残留物の由来が間違いなく決定できること
 - 従って、複数の農薬に共通する部位を含むことをさけるべき
- 可能なら、すべての食品に共通

暴露評価(経口摂取量評価)のための Residue definition

- 毒性学的懸念がある代謝物・分解物を含む
 - 親化合物と同様に又はより強い毒性を持つ代謝物や光分解物等を含む
 - ただし、毒性の機序が同じで著しく強い毒性の場合は別のHBGVをもつが、一緒に摂取量推定 (potency factorを使用)
(例: AcephateとMethamidophos)
 - 毒性の機序が異なる場合は、別のHBGV・別の摂取量評価 (例: PropinebとPTU)
 - 食品安全委員会の『ばく露評価の対象物質』は、実験動物の暴露についてであり、ここで説明している暴露評価とは異なると思料

Residue definitionの検討 (JMPR FAO Panel) 1

1. 作物代謝・動物代謝試験で観察される残留物の組成
2. 代謝物や分解物の毒性学的特性(リスク評価用: 残留農薬の世界では暴露評価をリスク評価と言っていることが多い).
3. 作物残留試験で検出される残留物の性質
4. 脂溶性(分析のため)(JMPRとAU)
5. 規制に使用する分析法の存在とその実用性
6. 他の農薬と共通する代謝物や分析対象物質が生成するかどうか

Residue definitionの検討 (JMPR FAO Panel) 2

7. ある農薬の代謝物または成分が別に農薬として登録されているかどうか
8. 政府によってすでにResidue definitionが決定されているかどうか、長く受け入れられているResidue definitionがあるかどうか
9. 動物由来の食品に残留する化合物について、JECFAのmarker residue definitionsがすでに決定されているか

JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 動物用医薬品や薬理作用のある飼料添加物を評価

Residue Definitions

- 現在、OECD Working Group on Pesticidesの下部組織のResidue Chemistry Expert Groupの一部であるResidue Definition Drafting Groupが、Guidance Documentを改訂中(6月3日)
 - Veterinary drugsも入れるかどうか検討中
 - Pesticide及びVeterinary drugの両方として使用される物質についてはどう扱うか？
 - MRLの規制のためのものについては2019年合意
 - ✧ できる限り単一の化合物(多くは親化合物)
 - 摂取量評価のためのものについて、どこまでカバーするか
 - ✧ $>10\%$ TRR and/or >0.01 mg/kg ⇒ and
 - ✧ TRRの75%、80%をカバー 等



安全性の確認 ＝経口暴露評価

残留農薬の経口暴露評価

- MRL設定の重要な要素
- 農薬の使用やMRLの安全性を検証
- 以下を算定
 - 長期 (=一生): 平均的経口暴露
 - 短期 (=一日): 最悪のシナリオの経口暴露
 - ✧ 異なるケースには異なる計算式
- 入手可能なデータの全てを使用、
例えば可食部の残留濃度
- 算定された経口暴露推定量がADIやARfDを超える場合、リスク管理者に知らせるか、より低いMRLを導く代替GAPを探す
- Shorter-than-lifetime exposureにも言及

経口暴露評価に使用する因子

残留濃度(mg/kg): 農薬がCritical GAPに則って使用された場合にResidue definitionに含まれているすべての化合物の可食部中の濃度(なければ食品全体中の濃度)

■ STMR

Critical GAPに則った作物残留試験における残留濃度(各試験につき1つの値)の**中央値**

■ HR

Critical GAPに則った作物残留試験における残留濃度(各試験につき1つの値)の**最大値**

JMPRによる長期経口暴露評価

■ International Estimated Daily Intake (IEDI)

$$= \sum \text{STMR}_i \times E_i \times P_i \times F_i$$

where STMR = supervised trials median
residue level (mg/kg)

E = edible portion factor

P = processing factor

F = food consumption (kg/day/capita)

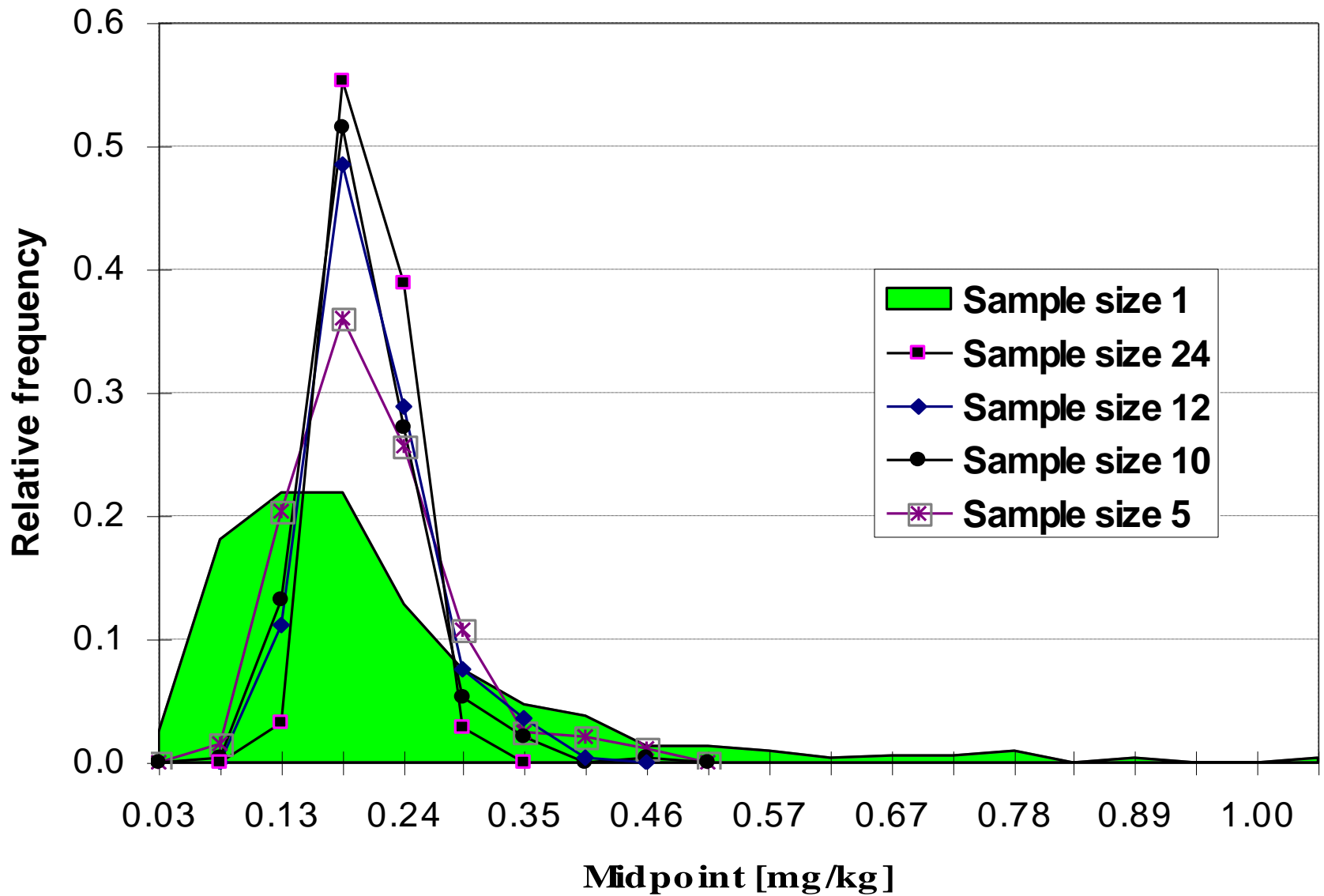
→ Compared with:

ADI (mg/kg-bw/day) x 体重 (kg/person)

欧米ではADI (NOAELを100以上で除したものと)
比較。

JMPRによる長期経口暴露評価

- 一日当たりの食品消費量:
 - GEMS/Foodの17 Cluster Dietsは、すべてのCodexメンバーを含む
 - 理論的な数値
 - *FAO Food Balance Sheet* と各国から提出されたデータを活用
 - 実際には国ごとに異なる
- 各国ではもっと詳細な推定が可能なはず。
 - 農薬の使用量
 - 農薬による処理の割合その他の情報の利用



短期経口暴露評価に必要なデータ

- 各国から提出された以下のデータを活用:
 - Large portion consumption (摂食者のみの97.5パーセントイル消費量)
 - 上記に対応する体重
 - 食品1個当たりの重量
- JMPRの推定したSTMR and HR
- 世界における調査・研究から得た変動係数=3 (厚労科学研究でも3未満)
- Case 1か2のいずれを使うかは、残留農薬のためのCodex sampling法の記述による

JMPRによる短期経口暴露評価

- International Estimated Short-Term Intake (IESTI)
- Case I:
 - residues in a composite sample reflects the residue in a meal-sized portion (unit weight below 0.025 kg);
 - meat, liver, kidney, edible offal and eggs
 - When the estimates are based on post-harvest use of the pesticide, grains, oil seeds and pulses

$$\text{IESTI} = \text{LP} \times \text{HR} / \text{bw}$$

LP: Large portion size (97.5th percentile consumption; and (HR) refers (HR or HR-P)

JMPRによる短期経口暴露評価

■ Case 2:

- Meal-sized portion (e.g., single fruit or vegetable unit) might have a higher residue than the composite (unit weight above 0.025 kg)

■ Case 2a: unit weight < large portion size

$$\text{IESTI} = \{U \times \text{HR} \times v + (\text{LP} - U) \times \text{HR}\} / \text{bw}$$

v: variability factor=97.5th percentile / mean=3

■ Case 2b: unit weight > large portion size

$$\text{IESTI} = \text{LP} \times \text{HR} \times v / \text{bw}$$

JMPRによる短期経口暴露評価

■ Case 3:

- Commodities undergoing bulking or blending and the STMR or STMR-P represents the likely highest residue
- Milk
- Grains, oil seeds and pulses when the estimates are based on the pre-harvest use of the pesticide

$$IESTI = LP \times (STMR \text{ or } STMR-P) / bw$$

詳細は、FAO Manualを参照

経口暴露評価

- 主要な代謝物の毒性と親化合物の毒性の比較
 - Qualitatively similar(通常はMoAについて)
 - ✧ 代謝物 ≤ 親化合物 ← 親化合物のHBGV
濃度を分子量換算して一緒に摂取量を計算
 - ✧ 代謝物 > 親化合物 → 別のHBGVを設定
Potency factorを使い換算後、一緒に摂取量を計算(分子量と毒性の相違に注意が必要)
 - Qualitatively different
 - ✧ 異なるHBGV
別々に摂取量を計算、別々に暴露評価

➤ 代謝物の毒性の情報が不十分の場合

✧ 構造的に親化合物のHBGVが適用できるとWHOが判断 (in silico)

親化合物と一緒に摂取量を計算(分子量換算)

✧ 親化合物のHBGVは適用できず、TTC approachをとるようWHOが勧告

FAO Panelがその代謝物の経口摂取量を計算し、TTCと比較(通常はCase III)(Genotox・Mutagenicの場合はそのTTC)

■ 経口暴露評価のresidue definitionが代謝物を含むにもかかわらず、作物残留試験で親化合物しか分析していない場合

➤ 代謝試験における親化合物と当該代謝物の濃度比(Conversion factor)を活用(同じPHIであること)

➤ 同じ作物カテゴリー内では外挿できる

共通のMode of Action, 異なるPotency

例: Acephate

- Methamidophos(農薬登録は抹消)
 - 作物におけるacephateの主要な代謝物
 - 分析法でacephateと分別して定量可能
 - Acephateの使用によって作物中に残留
 - ➡methamidophosには別にMRLを設定
 - ラット、ヤギ、ニワトリでも検出
 - Acephateもmethamidophosもcholine esterase inhibition。しかし毒性強度は異なる
 - 経口暴露評価には、acephateだけでなくmethamidophosを含める必要←毒性の強さで換算
 - Potency factor = $ADI_{\text{acephate}}/ADI_{\text{methamidophos}}$
Or $ARfD_{\text{acephate}}/ARfD_{\text{methamidophos}}$

親化合物とは異なる毒性の 代謝物・分解物 (例: Dithiocarbamatesの一部)

■ Ethylenethiourea (ETU)

- 一部のDTCの加水分解によって生成
- 加工食品から検出: ジュースなど
 - ✧ 原料では不検出、またはごく低濃度
 - ➡ Processing factorが計算できないことが多い
- 親化合物とは毒性の性質が異なる
- 従って、親化合物とは異なるHBGVが設定される
- 摂取量は、ETUと親化合物について別々に計算、各々のHBGVと比較

Establishment of TTC Value

- Chemicals are classified into three classes (Cramer et al, 1978)
- Threshold values are calculated from the distribution of NOELs for each class (Munro et al, 1996)

Class	Description	TTC value (µg/kg bw/d)
I	Substances of simple structure, with known metabolic pathways and innocuous end products which suggest low oral toxicity	30
II	Substances with structures less innocuous than Cramer Class I but without features suggesting significant toxicity	9
III	Substances with structures suggesting significant toxicity or which did not permit any strong initial presumption of safety	1.5
	Substances that have the potential to be genotoxic carcinogens	0.0025

Exposure Assessment (GECDE) (JECFAで使用→JMPRでも)

Residues of Concern obtained in residue depletion studies

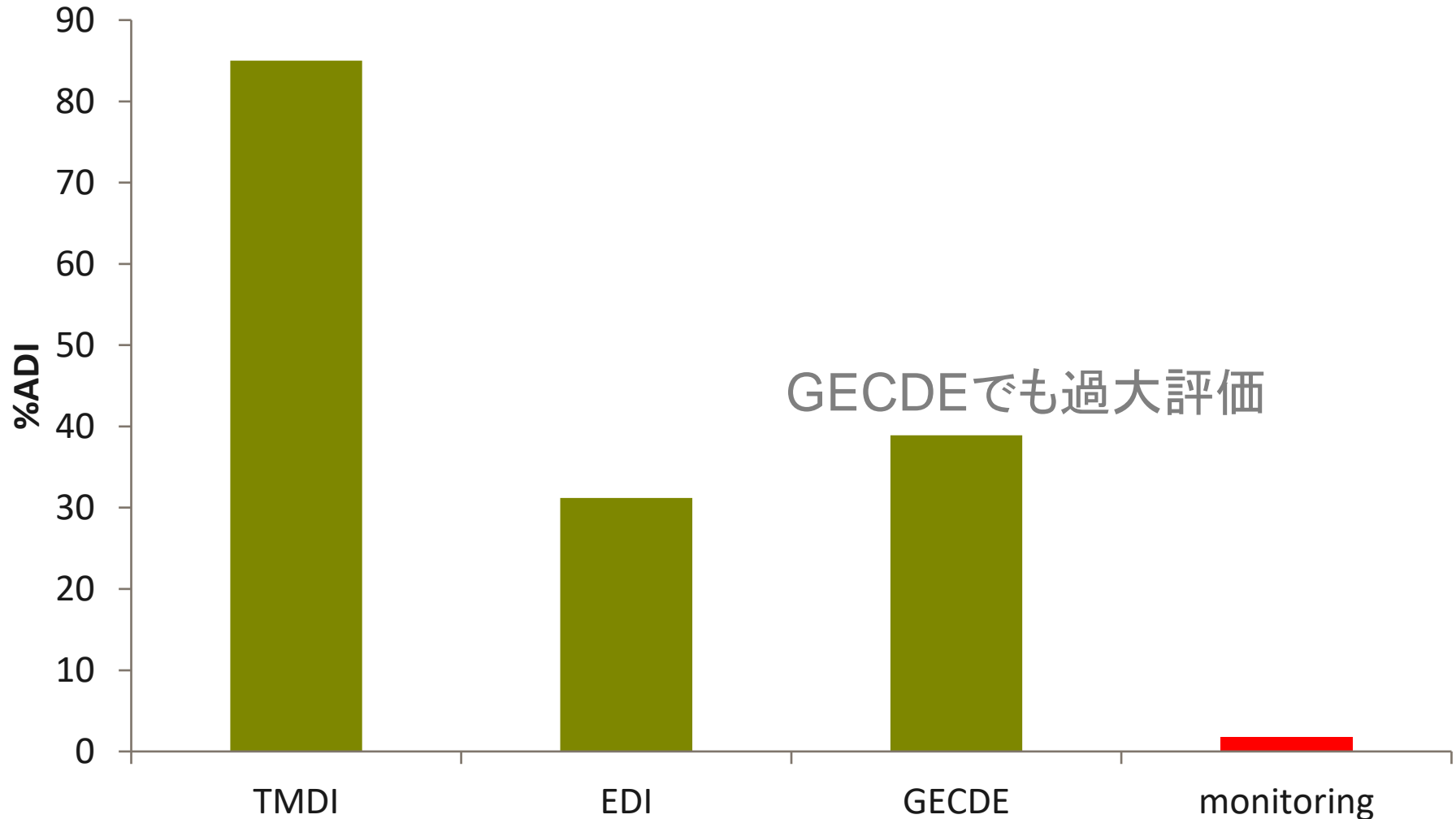
Exposure = Σ median Residue x Food Consumption

The chronic dietary exposure model (currently) used is the **Global Estimated Chronic Dietary Exposure (GECDE)**

GECDE = (highest exposure from one product) + (total mean exposure from all other product) (mg/kg bw)

Data set used is the FAO/WHO Chronic Individual Food Consumption – summary statistics (CIFOCOss)

Comparison of exposure estimates: example



畜産物からの暴露評価

■ Animal dietary burdenの計算

- 飼養試験実施の前に、仮の計算が必要
- 残留評価においては、
 - ✧ 畜産物について、農産物と異なるResidue definitionsがある場合は、それを考慮する必要
 - ✧ MRL推定に使用する数値と、暴露評価用に使用する数値が異なる場合があることに注意

作残試験で親化合物のみ分析

- MRL設定用及び暴露評価用Residue Definitionが親化合物のみ
 - 問題ない
- MRL設定用Residue definitionが親化合物のみ、暴露評価用Residue definitionが親化合物＋代謝物
 - EU: 冷凍保存した試料の再分析か、作残試験の再試験を指示
 - JMPR: Conversion factorを用いた計算もあり (条件については6月3日の講義で)
 - ✧ 同様の作物の代謝試験があることが条件
 - ✧ PHIにおける(親化合物濃度)と(Residue definitionに含まれる代謝物濃度)の比を計算

暴露評価のトレンド

- 経口暴露の過小評価を避ける
- TTC approachの使用(日本以外)
- Rotational cropsの残留も計算に入れる
 - 場合によっては、ほぼ全ての野菜について計算
- Cumulative exposure(米、英、欧、OECD)
 - 同じMode of actionの毒性を示す複数の農薬
 - 同じ食品(意味を誤解している国もある)
- Aggregate exposure
 - 同じMode of action
 - 異なる起源(食品だけでなく)
- これらすべて暴露評価がなければできないもの
- “shorter than lifetime” exposure
 - WHOの別のグループで検討中