

第2部

暴露評価のための残留物の定義と 規制のための残留物の定義

OECD Residue Definition Drafting Groupの議論の現況とスケジュール

国際食品安全コンサルタント

国立医薬品食品衛生研究所客員研究員

山田友紀子

JMPR FAO Panel Member (since 2001)

OECD Residue Definition Drafting Group Member (since 2019)

OECD WPP

■ OECD Working Party on Pesticides

- Environmental Directorateが所管するJoint Meeting of the Chemicals Committee and the Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnologyの下部組織
- **Residue Chemistry** Expert Group
 - ✧ 多くのWPP下部組織の一つ
 - ✧ Expertsの会合 (JMPRの残留評価側のベテランの多くが参加; 毒性評価側のメンバーも)
 - ✧ 食品・飼料中の残留農薬評価のための、データ要件や評価方法のtesting guidelines (TGL; 義務)やguidance document(GD:勧告)を作成
 - ✧ OECD Calculatorを確立 (MRL設定のため)
 - ✧ Residue definition drafting groupは下部組織

OECD Guidance Documents

タイトル	年
Overview of Residue Chemistry Studies	2006
Definition of Residue	2006(2009年に改訂)(現在大規模改訂中)
Pesticide Residue Analytical Methods	2007
Crop Field Trials	2011 (2016改訂)

現行のOECD GD on Definition of Residue

- Series on Testing and Assessment No. 63 &
- Series of Pesticides No. 31 (ENV/JM/MONO(2006)31)
- 10 October 2006に公表
- OECD websiteから無料でダウンロード可能
- OECD Expert Group on Pesticide Residue Chemistryが作成(当時のメンバーは39名)
 - AU, CA(3), DE, IT, JP(4), NL, NZ, UK(2), US(11), EC(3), EFSA(3), FAO(2), BIAC/CropLife International(6)
 - 日本から4名登録(残農研、農水省、現FAMIC, 食安委の順に記載)
 - JMPR FAO Panelから4名、WHO Panelからは0
 - European Commissionから汚染物質の専門家も参加

Table of Contents (34ページ)

- Introduction
- General Consideration
- Residue Definition for Dietary Risk Assessment
- Potential for Exposure
- Toxicity Consideration for Metabolites/Degradates
 - Separate Assessments for Metabolites and degradates
- Combining Exposure and Toxicity Considerations
- Residue Definition for MRL setting/Tolerance Expression
- Principles for Establishing a Residue Definition for Setting MRLs/tolerances
- Residue Definition for MRL Setting and Risk Assessment in the Case of Isomers

Residue Definitions

- 現行のOECD GD General consideration:

“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.

GD on Definition of Residueの改訂

- 2018年6月: OECD Working Group on Pesticidesが、GD on Definition of Residueの改訂を決定
- 改訂のため、WGPのsubgroupであるResidue Chemistry Expert Group (RCEG) のもとに Residue Definition Drafting Groupを設置
- 日本からも参加者1名を登録
- 2018年12月、Drafting Groupがジュネーブで会合(日程の都合で日本からは参加せず)
 - 検討すべき論点を検討したとのこと
 - リモートで作業の分担やケーススタディー等検討
 - 毎年1-2回の対面の会議を予定 ← コロナ禍でX

経緯(途中から)

- 2019年秋: 山田が参加(2020年7月以降、厚労省の依頼による)
 - 山田の初会合: JMPR FAO Panelメンバーが5人、WHO Panelのメンバーも5人いた
- Subgroup (Residue, Toxicology)に分かれ、Subgroup会議と全体会議をほぼ5週間ごとに実施
- その後、吉田緑先生が参加
- さらに厚労省からも参加
- 対面のはずだった会議(2020年3月、11月)もリモートで実施
- コロナ禍で、スケジュールは遅れがち
- 5月以降は全体会議のみ(?)

Table of Contents (96ページ！) (2022年4月現在;5月末版はまだない)

Chapter 1. Introduction

- 1.1 Drivers for Guidance Document Revision
- 1.2 Scope of the Guidance Document

Chapter 2. What are Definition of the Residue?

Chapter 3. Data Considerations

- 3.1 Data Generation Considerations
- 3.2 Residue Definitions Requirements
- 3.3 General Considerations for the Required Data Package

Chapter 4. Residue Definitions for MRL Enforcement/Monitoring Purposes

- 4.1 Marker Compounds

4.2 Dual-Use Compounds

4.3 Transgenic Crops

Chapter 5. Residue Definitions for Dietary Risk Assessment – Overview

Overview of the Decision Scheme for Deriving the Residue Definition for Risk Assessment purposes

Chapter 6. Residue Definitions for Dietary Risk Assessment Decision Scheme – Dietary Exposure (Steps 1 and 2)

Step 1: Selection of Metabolites Requiring Further Consideration

Step 2: Confirmation of Metabolites Requiring Further Consideration

Commodities of Plant Origin

Primary and Rotational Crops

Processed Commodities

Commodities of Animal Origin

- A. Direct Application to Animals or Treatment of Animal Husbandry
- B. Animals/Fish Fed Treated Feed Items
- C. Residue Study in Fish or Shellfish/ Crustaceans
- D. Residues in Honey

Chapter 7. Toxicology Considerations –
Toxicological Evaluation of
Metabolites (Step 3) (Tox)

Chapter 8. Derivation of the Residue Definition
for Risk Assessment (Step 4)

Chapter 9. Threshold of Toxicological Concern (TTC)

TTC and residue definitions

Chapter 10. Conjugates, Bound Residues and Unextracted Residues (要議論)

Bound and unextracted residues

Chapter 10bis. Unidentified Metabolites (要議論)

Chapter 11. Stereoisomers (要議論)

Considerations for deciding residue definitions

Enantiomers

Diastereomers and cis-trans isomers

Conversion factors

Chapter 12. Conversion Factors

Understanding the Relationship between the Residue Definitions for MRL Enforcement/Monitoring and Dietary Risk Assessment

Chapter 13. Estimation of Metabolite Residues/ Exposure

Derivation of metabolite residue levels

Preferred order for derivation of metabolite residue levels

Method for exposure assessment

Guiding principles for derivation and application of M:P and M:M_R ratios

Criteria for judging suitability of metabolism data

Representative analyte principle

Estimation of exposure to metabolites in
processed commodities

Circumstances where the sum of residues should
be considered

Robustness of assessment and general remarks

Chapter 14. Reconstituted Full Metabolic
Pattern(要議論)

Chapter 15. Drinking Water (要議論)

Field dissipation studies

Glossary of Terms(進行中)

Acronyms

Bibliography(未)

Appendices

Appendix I. Example of Calculation for Reconstituted Metabolic Pattern

Appendix II. Case Study Examples(進行中)

Appendix III. Templates (Residue definitionを決定するために代謝試験をまとめる表のフォーマット。JMPPRからインプットを待つ。% TRRとmg eq/kgの両方が必要であることは合意)

Appendix IV. Lines of evidence for similarity and/or grouping to a test substance and their evaluation (Tox)

改訂G.Dの主要目的

- 基準値設定のためおよび経口暴露評価のためのResidue definitionを決定するためのガイダンスを提供
- Residue definition決定のステップごとのガイダンスを提供
 - 政府間や国際機関におけるResidue definitionの一貫性の向上
 - 国際的なResidue definitionとそれに伴って決定されるMRL(輸入される食品に対するImport toleranceを含む)の調和

改訂の動機

- OECD加盟国の使用者やFAO/WHOからのコメントや経験の報告
- Residue definitionを国際的によりよく調和させたいという願望
- 代謝物の毒性学的評価についてのガイダンスの導入
- 現在使われているアプローチやツール(例:代謝物のグルーピング化(注:毒性学的な評価)、TTC)

Scope

- 基準値設定のためおよび経口暴露評価のためのResidue definitionを決定するための調和されたアプローチを提供
 - 申請者: データ作成時、有効成分の評価
 - 規制当局: 上記のデータの評価
- いくつかの国や国際機関のガイダンス文書をもとに開発

■ 「農薬」に適用

- 国によって定義が異なる(植物防疫製品のみ or biocidesや動物用医薬品なども含む)
- 食品・飼料中に残留し、基準値設定や暴露評価が必要となる、農薬の全ての使用に関するResidue definitionに適用
- 農薬に関するOECD TGLの最低要件に従って作成されたデータがある場合のみ
- 従って、Biocides, 動物用医薬品、食品添加物のみとして使用される物質には適用できない

現行版との差異

- わかりやすく使いやすくする
 - 章の順番の変更
 - 暴露評価のためのResidue definition決定について、Stepに分け、StepごとにDecision scheme (trees)を加える
 - 代謝試験との関係をより詳しく
 - 例を加える
 - ◇ Case study
 - 新しいDecision treesに従う判断の例として作成
 - しかし、それでもやはり専門家が専門家に書いているような文章が多い
- データを作成する申請者に必要な情報も入れる

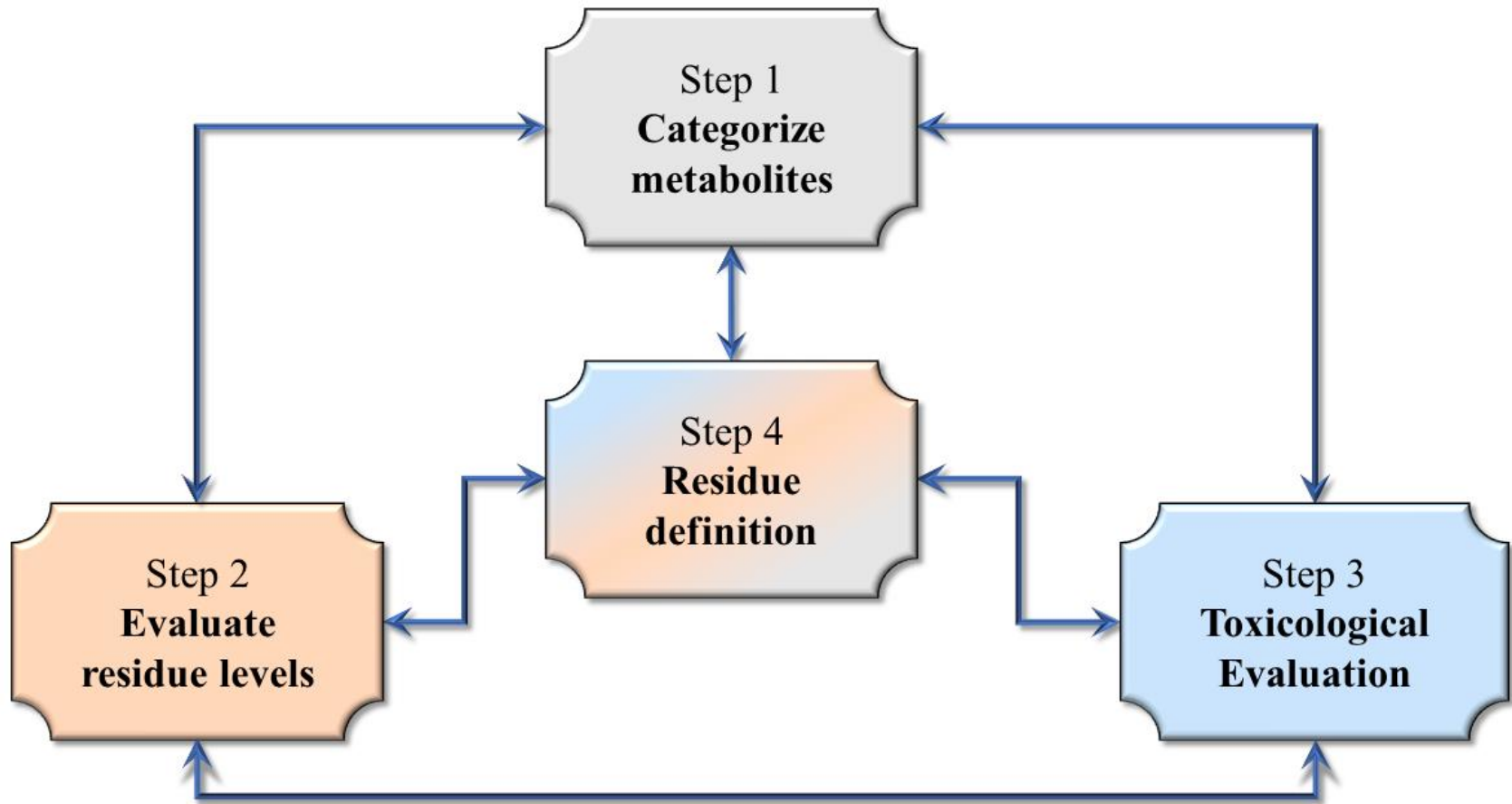
- MRL設定・規制用のResidue definitionについては、2019年秋の時点で合意済
 - ↳ 厚労省が2019年夏から検討し、2019年の薬食審で決定した方針と同じ
- フォーカスは、暴露評価用のResidue definition
 - より多くの章 + Decision scheme
 - JMPRが実施してきたが、初めて明記した事項も
 - TTCについても記載
 - 暴露評価を過小評価しないようにとの意向が強い
 - それに関して、conjugates, bound residue and unextracted residue (テキストは未完), unidentified residue(議論途中)に関する章を作成
 - Dual useに由来する畜産物からの暴露評価はdual useにまとめている
 - Processed commoditiesについても別に記載

- 農薬として登録されているが、動物用医薬品や biocideとしても用いている物質についても検討に加えた
 - 動物用医薬品には、VICHによるデータ要件がある
 - Dual useに関する項目は、いくつかの章にわたっていたが、それをほぼ一か所にまとめた
- 飲料水、魚介類、はちみつについても記載
 - 飲料水はこれから議論
 - はちみつ、魚介類については、OECDの活動とEFSAの文書などを参照することとした
- Enantiomerだけでなく、Stereoisomersに対象を拡大 (Industryが作成)

Decision Schemes

- 暴露評価のためのResidue definitionを検討するステップごとに作成
- 数回の改訂を経て
- 大要を示すものとして、ほぼ合意
- 各ステップの説明を、decision schemesに合わせて改訂中
- 小さくて字が読めないなので、それは最終版までに改良の予定

Overview



Decision Schemes

- ガイダンス文書が完成したら掲載する予定

Mutagenicity

- 以前はGenotoxicityと言っていたが、毒性サブグループが変更
- 変異原性の評価は、全ての同定された代謝物・分解物について実施することに合意
- データ、QSAR、read-across等
- なお、もしTTC approachを実施するのなら、変異原性に係るTTCが極めて小さい値であるため、濃度が0.01 mg/kgで消費量の多い食品中に存在していれば、推定経口暴露量がTTCを超えてしまうことに注意が必要

Trigger Values

- 暴露評価のResidue definitionに含むかどうかの検討のためのカットオフ値
- 毒性評価者に諮問して、毒性学的な情報を求めるべき代謝物の決定のためのカットオフ値(一般毒性について)
 - 食品: >10% TRR及び0.01 mg/kg
 - 飼料: >10% TRR及び0.05 mg/kg
 - 食品: <10% TRRであっても、cGAPにおいて
 - ① >0.05 mg/kg、② 毒性が高いと考えられる場合は >0.01 mg/kg、の代謝物を検討
 - 試験がGAPに整合するかどうかを常に考慮
 - 濃度はcGAP条件に換算
 - Major ➡ Principal, Minor ➡ Lesser

暴露評価に加えるべき代謝物

- ある代謝物をResidue definitionに含めることにより、推定経口摂取量が10%以上増加する場合には、その代謝物をResidue definitionに含める
 - これは以前からJMPRで活用されていたが、OECDのガイダンス文書に書かれるのは初めて

Toxicological burden

- 想定される総経口暴露量の何%まで暴露評価でカバーすれば、十分な安全性を確保したことになるのかの議論
- すなわち、TRRの何パーセントまで代謝物をカバーするか?
- TRRの75%(理想的には80%)以上ということにほぼ合意
- しかし、複数の作物で代謝試験を実施し、それぞれで% TRRが異なっている場合はどうする?
 - 例として、一つの作物の場合で議論していることによる課題

TTCアプローチの利用

- 毒性情報が不足する代謝物に、TTCアプローチを活用するかどうかは、毒性評価者が決定
- これまで通りのやり方で実行するのか、類似した構造を持つ代謝物を統合して計算するのかどうか?(未決定)
- ARfDがある場合に、TTC approachが使えるかどうか?(使う方向)
- TTCアプローチの対象となる代謝物を、Residue definitionに含めるかどうかの議論
 - HBGVが決定されている物質(ほぼ親化合物)と同じ毒性のMoAかどうかわからないので、含めることは不可能
 - 登録作物が増えると暴露量も増加。将来見直し

Conjugatesとbound residues

- 代謝試験における定義の明確化
- Conjugatesは通常抽出可能な代謝物
- Bound residueは抽出されない代謝物で、強い共有結合をしているか、天然物に取り込まれているもの
- 抽出のため6 mol/Lの酸や塩基中で高温加水分解したり、電子レンジで分解したりするなどの過酷な条件は不適切←生理学的条件ではない
 - 生理学的条件を反映する条件を定義する
- 毒性学的な検討も必要
- 検討は未だ初期段階
 - 本文は未完

Conjugates

- ぶどう糖やグルクロン酸とのconjugatesと、グルタチオン、アミノ酸、硫酸とのconjugatesのうち、どれを暴露評価の対象に入れるか、
- それらをconjugatesとして扱うのか、conjugatesと遊離の合計として扱うのか？
- Conjugatesが人の体内の条件で、遊離するかどうか、つまり、生体内で吸収され、毒性を発揮するかどうか？

Unidentified metabolites

- 暴露評価に入れるかどうかの議論
- 同定されない代謝物の比率が高い場合、現行の方法では暴露を過小評価する可能性
- 同定されないもののうち、特性解明により、天然物や、消化管では分解されないと考えられる代謝物及び毒性学的懸念のない物質を除いて、他を暴露評価に加えるとの提案
- Uncertaintyの一部 ➡ 同定されない代謝物の比率が高い場合、どうするかを記述
 - 方法論には立ち入らない
- 文案の議論はこれから
- 一度毒性サブグループも議論 ➡ 否定的

疑問点

- Unidentified metabolitesが、親化合物と同じ種類かつ同程度の毒性を持つとは限らない
- 作物ごとにunidentified metabolitesのTRRに対する比率も異なるし、その組成が同じである(同化合物、同濃度等)とは限らないのでは？
- かえってuncertaintyを増加させるのでは？
- もしunidentified metabolitesを暴露評価に含めるなら、提案では毒性学的懸念がないものは除くとあるが、いっそ、動物用医薬品と同様total residueで暴露評価してもよいことになるのでは？それは、これまで進化させてきた残留農薬の暴露評価法を無視することになるのでは？

Dual Use Chemicals

- 農薬として登録されている化合物を扱う
- 同時にbiocideとしてもveterinary drugとしても承認されて、利用されている化合物
 - 主に殺虫剤
 - 国によってカテゴリー分けや基準値設定機関が異なる (米国、農薬はEPA, 動物用医薬品はFDA)
- 食品に含まれるのであれば、Residue definition(統一されたresidue definition), MRL設定、暴露評価で考慮に入れる必要
- JECFAメンバーの参加を依頼したが、参加なし
- Vet. drugのデータ要件はVICHが決定し、MRL設定や暴露評価の方法も異なる
- Vet. Drugの使用対象は限定的、飼料はより普遍的

その他

- 残留評価者と毒性評価者との間の継続した連携やコミュニケーションが必要であることを何度も強調

今後のスケジュール

- ドラフトの完成: 2022年末まで
- Peer review
まずRCEG ➡ WPPメンバー国
- 説明会をやる予定とのこと