

残留農薬の食品健康影響評価における発達神経毒性の評価に関する留意点について

(令和 8 年 3 月 11 日 農薬第一専門調査会決定)

1. 目的

本文書は、発達神経毒性の評価に資する国内外の研究等が進められている中で、残留農薬の食品健康影響評価（以下「食品健康影響評価」という。）における発達神経毒性の評価に関する留意点等を示すことにより、発達神経毒性の評価に関する一貫性の確保に資することを目的とする。

2. 留意すべき事項

食品健康影響評価を行うにあたっては、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針」及び「残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方」等を踏まえ、提出資料を検討することとなっている。

(参照 1、2)

発達神経毒性の評価は、出生前から若齢期にかけて神経系の構造又は機能に及ぼす影響を扱うことから、慎重に検討すべきであるため、本留意点には、上記指針等に加え、発達神経毒性の評価において特に留意すべき事項等について、令和 5～6 年度食品健康影響評価技術研究「国際動向に鑑みた食品中の残留農薬に係る発達神経毒性学分野のリスク評価手法に関する研究」の結果やこれまでの残留農薬に関する評価経験を踏まえ、整理するものである。

(参照 3)

発達神経毒性の評価にあたっては、OECD テストガイドライン 426 「Developmental Neurotoxicity Study」（以下「発達神経毒性試験」という。）の試験成績を中心に、生殖毒性や神経毒性等の他の毒性試験の結果、公表文献の研究結果等を含め、様々なデータと合わせて、科学的根拠の重み付け（Weight of Evidence）等による専門性に基づいた総合的な判断（エキスパートジャッジ）を行う。

発達神経毒性試験の評価においては、ガイドラインへの充足状況や各評価項目で用いられている具体的な試験内容等を精査することが重要である。発達神経毒性が疑われる所見が認められた場合、当該所見が高用量のみで認められた際には、他の毒性試験における関連する所見の発現状況を確認するとともに、一般状態の悪化に伴う影響の可能性も含め、検討を行う。また、発達神経毒性試験での所見と他の毒性試験での所見との間に明確な関連性を示すものは確認できていないものの、急性の神経毒性が認められた場合には、より慎重に評価すべきである。

(参照 4)

「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて」に記載のとおり、公表文献の研究結果は、毒性プロファイルや毒性影響のメカニズム解明等をはじめとして、食品健康影響評価に有益な情報となり得ることから、食品健康影響評価を最新の水準の科学的知見に基づき実施するためには、公表文献も適切に活用することが重要である。その際、安全性試験で評価対象とされていないエンドポイントで検体投与の影響が認められている場合には、当該公表文献に記載された研究内容について、結果の信頼性、異なる研究者が公表した複数の科学的知見の集積の有無、安全性試験成績や専門調査会使用可能と判断したその他の公表文献の研究結果から得られた毒性情報との整合性、当該研究結果の毒性学的意義も踏まえて、評価への使用可能性を総合的に判断することとされている。

特に、有意差が認められた項目については十分に検討することとし、他の結果も含め認められた所見や当該所見が認められた用量の関係等も考慮して慎重に検討する。

(参照 5)

農林水産省ガイドラインにおいて発達神経毒性試験は条件付き要求となっており、「神経毒性や繁殖毒性等の他の毒性試験の結果から、成熟動物又は発達段階の動物に投与に関連する神経学的影響（臨床神経毒性症状、機能／行動影響、脳重量変化、神経系の奇形、神経組織病理学的所見等）が認められ、発達期の神経毒性を確認する必要がある場合は、試験成績の提出を要する。」とされている。発達神経毒性試験の試験成績が提出されていない場合は、試験が実施されなかった理由の記載の妥当性を確認し、必要に応じ、追加の安全係数を検討、又は、追加資料の提出を依頼する。その際、追加資料の提出にあたっては、既存の試験成績により得られている情報等を踏まえ、発達神経毒性試験のほか、発達神経毒性に関する *in vitro* battery（発達神経毒性を検討するための一連の *in vitro* 試験群）、*in vivo* DNT スクリーニング試験（Comparative Thyroid Assay; CTA）等の方法を用いることが可能な場合もある。発達神経毒性試験以外を提出する際には、当該方法を用いたことの妥当性について説明することが望ましい。

(参照 6、7、8)

評価対象農薬についての海外評価機関における評価結果との比較、同系統の他の農薬のデータとの比較を行い、検討することも有用である。

3. 発達神経毒性に関する食品健康影響評価への記載

各種提出資料を総合的に検討した結果、発達神経毒性が認められないと判断された場合は、食品健康影響評価に「発達神経毒性は認められなかった」旨を記載することとする。

なお、必要に応じて、発達神経毒性についてのまとめの記載を作成する。

4. 留意点の見直し

発達神経毒性の評価に係る国際的な動向、国内外の科学的知見等を踏まえ、必要に応じて本留意点の見直し、ガイダンス作成等を検討する。

特に、発達神経毒性の評価に有用な試験系として、発達神経毒性に関する *in vitro* battery について妥当性確認等の国際的な検討が進められているところであり、引き続き、関連情報の収集に努める必要がある。

(参照 8)

<参照資料>

1. 残留農薬に関する食品健康影響評価指針（2019年10月食品安全委員会決定）
2. 残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方（令和3年2月22日農薬第一専門調査会決定）
3. 令和5～6年度食品健康影響評価技術研究「国際動向に鑑みた食品中の残留農薬に係る発達神経毒性学分野のリスク評価手法に関する研究（課題番号：JPCAFSC20232302）」研究成果報告書
4. OECD：Test no. 426: Developmental neurotoxicity study. OECD guidelines for the testing of chemicals, section 4: Health effects. 2007. OECD publishing. Issn: 20745788 (online)
<https://doi.org/10.1787/20745788>.
5. 残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和3年3月18日農薬第一専門調査会決定）
6. 「農薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成31年3月29日付け30消安第6278号農林水産省消費・安全局長通知）
7. EPA：Guidance for Thyroid Assays in Pregnant Animals, Fetuses and Postnatal Animals, and Adult Animals. Office of Pesticide Programs, Health Effects Division, Washington DC（2005）
8. OECD：Initial Recommendations on Evaluation of Data from the Developmental Neurotoxicity (DNT) In-Vitro Testing Battery, OECD Series on Testing and Assessment, No. 377, 2023; OECD Publishing, Paris,
<https://doi.org/10.1787/91964ef3-en>.