

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

研究代表者：桑形 麻樹子 帝京平成大学・健康医療スポーツ学部・医療スポーツ学科・教授
国立医薬品食品衛生研究所・毒性部・客員研究員

研究協力者：堀本 政夫 元千葉科学大学

2026年3月11日 農薬第一専門調査会



1

研究方法

本研究課題では、
「農薬の再評価を始めとする食品中の残留農薬の食品健康影響評価へ活用できる
DNT評価法指針原案」
を提案するために、

- ・既報の動物実験からDNT評価の必要性の可否に関わる毒性所見の精査
(in vivo DNT試験調査：個別課題1)
- ・OECDにて検討されているin vitro DNT battery評価の動向調査
(in vitro DNT試験調査：個別課題2)
- ・発達期の甲状腺機能低下によるDNT評価の現状
(個別課題3および4)

の観点からアプローチした。

2

発達神経毒性(DNT)評価の現状



発達神経毒性 (Developmental NeuroToxicity; DNT)

重金属や化学物質等のばく露による、胎児期あるいは生後発達期の神経系の構造および機能に対する有害影響（本研究では農薬に特化）

社会的ニーズ

- ✓ 疫学および臨床報告から、農薬を含む化学物質の発達期曝露による次世代脳神経発達への影響が懸念
- ✓ 妊娠期の母親の甲状腺機能低下により子供のIQ低下が示唆
発達期では甲状腺ホルモンかく乱により感受性の高い臓器は脳
農薬を含む化学物質曝露との関係性を明らかにする必要性あり



欧米の動向

- ✓ OECDはリスク評価に用いるin vitro DNT試験バッテリー（DNT-IVB）の検討
 - ✓ EPAはin vitro DNT試験結果のデータベース化を開始
 - ✓ NAMsを取り入れたリスク評価の導入
- DNTリスク評価における位置づけや考え方の足並みそろっていない

日本も対応が必要

3

In vitro DNT評価における現状と課題



- ✓ 神経発生各過程を考慮すると膨大な試験数
- ✓ 複数試験におけるバッテリー試験が必要
- ✓ OECDはin vitro DNT battery方式を検討中であるが最終化には至っていない



OECD In vitro DNT battery (DNT-IVB)に関する公文書

DNT-IVBの目的

化学物質にDNT hazard potentialsがあるのかをスクリーニング

- ✓ OECDが中心となって欧米日の専門家にて議論
- ✓ 2026年まで継続？
- ✓ ゼブラフィッシュは別枠にて検討

- Guidance ⇒ Initial recommendations
- 2025年5月 EPA主要メンバー退職（R7年度動きなし）



Organisation for Economic Co-operation and Development

ENV/CBC/MONO(2023)13 | 1

Unclassified

English - Or. English
3 November 2023

ENVIRONMENT DIRECTORATE
CHEMICALS AND BIOTECHNOLOGY COMMITTEE

Cancels & replaces the same document of 9 October 2023

Initial Recommendations on Evaluation of Data from the Developmental Neurotoxicity
(DNT) In-Vitro Testing Battery

Series on Testing and Assessment
No. 377

4

OECD DNT-IVB の要点整理

DNT-IVBの試験構成

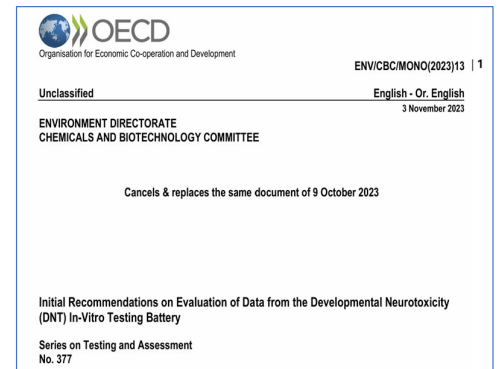
- 神経発達の各ステージを網羅した17種類の試験
- リスク評価時は全て実施
- ヒトiPs細胞、ラット由来神経細胞など使用細胞が複数混在

バリデーションと標準化の進展

- ケーススタディの実施
- 施設間バリデーション開始
- *In vivo*および *in vitro* DNT化合物リスト作成

今後の展望と課題

- R7年度は動きなし
- NAMs活用の道筋が求められている
- ゼブラフィッシュを用いた試験標準化も必須
- DNT-IVBデータを補足情報として、IATAに基づきWoEの一部として活用



継続して動向調査が必要

5

In vivo DNT評価における現状と課題



OECD426 DNT試験

- ✓ ガイドライン改正から10年以上経過
- ✓ 過大なお金と時間を要し、再現性などにも課題
- ✓ 新たに追加された甲状腺評価の判定基準は定まっていない



In vivoスクリーニング試験

(比較甲状腺試験 : Comparative thyroid assay :CTA)

- ✓ US EPA が開発した「化学物質が甲状腺ホルモンをかく乱するかどうか」を母ラットと児ラットの甲状腺ホルモン濃度変化を比較して評価
- ✓ DNT試験の事前チェックとして注目
- ✓ リスク評価に利用
- ✓ 日本でのCTA試験に関する認識は低い
- ✓ 問題点・課題は明確になってきた
- ✓ 再現性、信頼性の高い試験法の標準化が必要 ⇒ 今やるべきことは「データ蓄積」

6

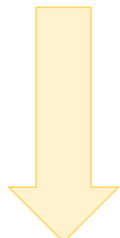
既存毒性データと DNT 試験の関連性評価

既存毒性データからDNT 試験要否を評価

in vivo DNT試験調査

調査対象物質の選抜

- In vivo IRAC international作用機構作業部会IRAC作用分類体系第9.4 (2020.3)



- **174剤**が神経or神経及び筋肉が一次作用部位
- 食品安全委員会にて評価済の**28剤**
- 複数の作用機序（ネオニコチノイド系、有機リン系、カーバメート系、ピレスロイド系等）
- DNT試験データがない**5剤**は除外

23剤について精査

既存毒性データからDNT 試験要否を評価DNT試験とその他の毒性試験で認められた毒性所見*との関連性について精査

* 農林水産省によるDNT試験要求条件に記載された試験観察項目



7

情報収集方法

in vivo DNT試験調査

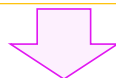
EFSA農薬評価書

- ✓ EFSA OPEN
- ✓ EFSA publish consultations
- ✓ EFSA publications
- ✓ European Commissions:EU Pesticides database (Active substances)

EPA農薬評価書

- ✓ 登録審査(Registration Review):
- ✓ 再登録(Pesticide Reregistration):
- ✓ 残留農薬の許容範囲設定/除外(tolerances or exemptions for pesticide residues)
- ✓ ヒト健康リスク評価

JFSC農薬評価書



試験結果抽出

各種毒性試験（急性神経毒性試験、発達神経毒性試験、発生毒性試験、二世世代繁殖試験、反復投与毒性試験）

成熟動物または児動物に対する神経学的影響を示す所見（臨床神経毒性症状、機能／行動影響、脳重量変化、神経系の形態異常、神経病理組織学的所見等）に着目し、発達神経毒性試験とその他の各種毒性試験で認められた毒性所見*との関連性を調査



* 農林水産省によるDNT試験要求条件に記載された試験観察項目

DNT実施へのTriggerの検索

8

in vivo DNT試験調査のまとめ

調査した23剤中

1. 19剤に急性神経毒性検出
2. DNT試験：児動物に神経行動学的所見が観察された農薬は14剤（ピレスロイド系農薬5剤全て）
3. 神経行動学的所見、脳重量変化及び脳形態計測所見がみられた用量の児動物では17剤中13剤で低体重または体重増加抑制 ⇒ 発育遅延と区別困難
4. 二世世代繁殖試験：児動物の生存率の低下または死亡数の増加は15剤（有機リン系農薬4剤及びカーバメート系農薬3剤全て）
5. 親動物の甲状腺重量増加4剤：3剤に病理組織所見あり、2剤は児動物(DNT試験)に神経行動学的所見あり
6. 発生毒性試験：催奇形作用有4剤、いずれも神経系の異常なし
7. 反復投与毒性試験：甲状腺重量増加が4剤でみられ、そのうち3剤は二世世代繁殖試験でも認められた4剤全てに病理組織学所見に認められたが、農薬の系統などに一定の傾向は認められなかった

DNT試験所見と他の毒性試験の所見との間に明確な関連性はなかった

11

DNT評価の要点整理

1. DNT試験と他毒性試験との関連性の難しさ
他毒性試験と明確な関連性がなく、特定な指標での判断が難しい
2. DNT試験解釈の複雑性
多様な指標があり、結果解釈には高度な専門知識が必要である
3. 農薬の神経毒性
DNT試験を実施した剤の8割以上の農薬で急性神経毒性を有していた
4. DNT試験の課題と重要性
用量相関の乏しさや評価基準未確立など課題が多いが、in vivo DNT試験は依然重要な情報源である
5. NAMsの将来性
in vitro DNT試験やCTAを含むNAMs開発は進展中で、将来的にリスク評価への活用が期待されるが評価基準は未確立



現在進行形

食品中の残留農薬におけるDNTの評価に関する留意点を明確にしておいた方がよい

12

DNTリスク評価における現状



In vivo DNT試験
In vitro DNT試験



+

NAMs (New Approach Methodologies)

進行中であることから、
DNT評価法指針
⇒「DNT評価に関する留意点」を整理する



13

残留農薬の食品健康影響評価におけるDNTの評価に関する留意点

DNT発現（懸念）の有無を（1）～（3）を主として総合的に判断する

（1）既存データ（ドシエ中の各種試験データに加え、剤の薬理作用、作用機序等も含む）の精査

留意すべき試験（観察項目）：
急性神経毒性試験（自発運動の減少）
二世世代繁殖試験（出生児の生存率低下、児死亡数増加）

（2）農林水産省によるDNT試験要求条件に記載された試験観察項目に注目

「神経毒性や繁殖毒性等の他の毒性試験の結果から、成熟動物また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」

急性神経毒性が認められた場合は慎重に
しかし、急性神経毒性が無いからといって油断禁物（慎重な判断が必要）

急性神経毒性無しと判断された3剤（ジノテフラン、**エトフェンブロックス***、フルベンジアミド）および急性神経毒性試験が実施されていなかった1剤（**カルボフラン***）についてもDNT試験が実施 ***児に神経症状**

（3）その他

（1）および（2）に加え、in vitro試験、in silico試験、公表文献等を参考

14

DNT評価をするにあたり留意すべきこと

• 一般的な毒性評価と異なる点

- ✓ 従来の生殖発生毒性試験にはサリドマイド渦以降の膨大な試験データがあり、WoEに基づいたエキスパートジャッジが可能 → DNT評価法の確立は現在進行形
- ✓ 行動に対する毒性影響は用量相関性がない場合も考えられる
- ✓ 脳発達の臨界期は長く、脳への影響が細胞単位というよりも領域で発現（移動障害）
→ より高次的、広範囲な影響につながる 例) 異所性神経細胞集塊（分布・位置異常）

• DNT関連データは慎重に評価すべき

- ✓ 何を根拠として判断したのか、評価書に記載 → 将来、評価結果の見直しが必要になった場合に有用
- ✓ 有意差がみられた項目はその判断の考察を記載

• 継続的に留意点の見直し

15



引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

16