

令和 6 年度食品衛生基準科学研究費補助金 食品安全科学研究事業

残留農薬規制における国際整合を推進するための研究 研究分担報告書

新たな国際標準となり得る各国規制の動向に関する研究

研究分担者 坂 真智子

株式会社エスコ

研究要旨

残留農薬規制において、今後、国際標準になり得る各国・機関 [米国：環境保護庁 (US EPA)、欧州連合：欧州食品安全機関 (EFSA)、加奈陀：カナダ保健省病虫害管理規制局 (PMRA)、豪州：オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA) など] による規制の動向を調査した。主に US EPA および EFSA の規制における農薬の累積リスク評価 (CRA) および新しい技術の農薬について考慮した。

残留農薬基準値 (MRL) 設定における各種評価の背景、毒性評価における動物実験の代替法、また、再評価の事例に注目し、我が国における将来的な準備の必要な規制動向の予防的把握にも努めた。

本研究では、二年目の課題として、今年度も広く浅い範囲で調査に取り組み、分担課題 4：「農薬 MRL 設定に関する国際標準とその動向に関する研究 (JMPR、OECD)」の動向以外を探った。

A. 研究目的

我が国の消費者庁における MRL 設定において、国際整合が進んでいる状況ではあるが、我が国以外の諸外国、国際社会においては完全に統一された見解で MRL 設定が実施されているわけではない。規制の方向性としては、場面によっては若干のずれや違いを生じていることもある。しかしながら、その方向性は徐々に修正されてある程度同じ方向を向くことになっているのが、現状である。そのため、本

研究では、その新しい動きに注目することにより、MRL 設定の国際整合を目指す我が国の参考とすべき事項を確認することを目的とする。

国際社会で、これまでの MRL 設定では考慮されてこなかった環境影響等の新たな要素を特定し、それら要素への諸外国の取組を明らかにすることも目的とする。

B. 研究方法

各国・機関 [米国：環境保護庁 (US EPA)、

欧州連合：欧州食品安全機関（EFSA）、加
奈陀：カナダ保健省病虫害管理規制局
（PMRA）、豪州：オーストラリア農薬・
動物用医薬品局（APVMA）] などによる
規制の動向を次記に示す方法により調査
した。

各機関のホームページにおいて閲覧可
能な試験指針（ガイドライン）や解説（ガ
イダンス）、各種会議における文書を収集
した。国内情報源としては、農林水産省消
費・安全局 食品安全政策課食品安全科学
室が事務局を務める J-FSAN（ネットワー
クプラットフォーム）の情報（令和 6 年 4
月～令和 7 年 3 月）を活用した。また、
任意団体の残留農薬分析交際交流会が提
供している技術資料についても参考とし
た。参考文献（表 1）の No.1 「化学農薬・
生物農薬およびバイオスティミュラント
の創製研究動向：監修 梅津憲治」¹⁾ から
も貴重な情報を得た。

C. D. 結果及び考察

本年度は、米国・US EPA および欧州・
EFSA 等による 残留農薬規制の動向を中
心に調査を実施した。

農薬の累積リスク評価（cumulative risk assessment, CRA）

US：US EPA では 2003 年に CRA の定義
を定めた。CRA について重要なことは、
複数のストレス要因があるということ。
化学物質、生物学的または物理的な要因
も含むということである。さらに、定量化

が可能であるということも重要な点であ
る。

1996 年に FQPA 法²⁾ が制定されて、農
薬を共通評価レベル、すなわち CRA に追
加する方法を模索し始めた。ガイダンス
文書は 2002 年に発表されて、5 つの CRA
に対して 2006 年から 2011 年までの間に
行われた。2016 年にもガイダンス³⁾ を発
表している。そして、2025 年 1 月にガイ
ドライン⁴⁾ が提供されている。

EU：EFSA は、複数の残留農薬に暴露され
ることによる累積リスクを評価するため
の方法として、農薬をグループ分けする
新しいアプローチを開発し、特定の臓器
やシステムに同様の毒性学的性質を示す
農薬を同定した。いわゆる累積評価グル
ープ（CAGs）に分類するという手法であ
る。

EPRW2024 において、Efisio Solazzo 氏
（所属：EFSA）がプレゼンテーションを
行った⁵⁾。その概要は、残留農薬への食事
暴露の CRA で、i) 累積リスクへの寄与が
わずかであると予想される優先順位の低
い農薬、ii) 優先順位が高く、さらに精緻
な累積リスクアセスメントを必要とする
臓器、または臓器系を特定することを目
的とした優先順位付けの方法論を開発し、
適用した。分析対象は、モニタリング・
サイクル 2019 年～2021 年で調査された
350 物質と植物由来の一次産品 36 品目で、
30 集団群、3 つの年齢階級、17 の EU 諸
国で実施された。慢性および急性影響に

対する確率論的暴露計算が、発生および消費データに対して、変動性と不確実性をモデル化した2次元手順で実行された。第一段階では、優先順位をつける方法を採用したため、物質数を約 80%削減することができた（すなわち、当初の 350 物質のうち 67 物質）。これらの物質は、一般的な臓器系に対する毒性学的影響を引き起こす能力に基づいてグループ化され、第二段階として、16 の標的臓器系に対する確率論的複合暴露計算が実施された。

このステップにより、さらなる評価が必要な 5 つの臓器系を特定することができた（その結果、当初の数を約 70%削減することができた）。それは、生殖・発生毒性、肝臓、腎臓、男性生殖器系、造血器系および血液学である。モデリング手順と方法論的仮定に起因する不確実性の原因について議論し、その影響を定性的に評価した。全体として、異なる臓器系のリスク推定値は過小評価よりも過大評価の可能性が高いという結論に達した。本研究の成果は、限られた臓器系と物質に焦点を当てることを可能にすることで、将来の CRA のリスク評価を大幅に加速させるものである。

現段階で MRL のシナリオを評価することができた。EFSA-SANTE Action Plan⁶⁾が発表されており、将来的には新規物質にも適用できる可能性がある。

生物農薬 (biopesticides) ¹⁾

US : US EPA は生物農薬を、生化学的農薬

(biochemical pesticides)、微生物農薬 (microbial pesticides) および植物に組み込まれた保護剤 (plant-incorporated-protectants, PIPs) の三つに大別している。生化学農薬は、“毒性作用以外のメカニズムで農薬様作用を示す”天然物である。従って、天然物であってもピレトリン類や、発酵産物のアベルメクチン類、スピノサドなどは通常の農薬に分類される。一方、昆虫の交尾を阻害する性フェロモン、害虫誘因作用を有する植物抽出物、アザジラクチンは生物農薬として登録される。PIPs は遺伝子組み換えで Bt タンパク質などを導入した作物などを指す。生化学的農薬と登録されているアザジラクチンは、我が国では対象外物質として食品安全委員会で評価された。その結果、“食品に残留することによって人の健康を損なうおそれがないことが明らかであるとは考えられない”と結論付けられている。我が国のアザジラクチンに対する対応は米国とは大きく異なる。また、我が国における天敵生物は、米国では生物農薬の範疇には入っておらず、“biological control organism”として別カテゴリーで生物防除に用いられている。

EU: EU における農薬の規制は非常に複雑である。生物農薬は植物保護製品 (plant protection products) として、Regulation 1107/2009⁷⁾に基づいて規制されていたが、規制カテゴリーとして生物農薬は存在しない（生物農薬という規制上の分類はな

い)。2017 年になって Regulation 1107/2009⁷⁾ の規制が改正され、農薬のカテゴリとして” basic substance “と” low risk substance “が導入された (Regulation 2017/1432)。生物農薬は一般的に low risk substance として認定され、これらのカテゴリに分類される生物農薬候補はより迅速に登録・導入される。

日本：我が国では、農薬取締法⁸⁾ において「天敵」は農薬とみなすと規定されている。微生物農薬については、農林水産省の局長通知により“ウイルス、細菌、真菌、原生動物、線虫を生きた状態で農薬としての目的で、製造または販売しようとするもの”と定義されている。

上市予定の剤について、下記に示す。

非病原性リゾビウム・ビティス (*Rhizobium vitis* ARK-1)⁹⁾：クミアイ化学工業株式会社が岡山県農林水産総合センターと共同で開発中の生物農薬で、難病の根頭がんしゅ病に高価のある拮抗最近非病原性リゾビウム・ビティス ARK-1 株を有効成分とする剤である。防除がほとんどない植物病原体に対して初めて実用的な商品として可能性が高まり、日本のみならず海外での展開も期待されている (2025 年上市予定)。

PFAS 規制

PFAS については、限りなく安定であること以外、なかなか定義や規制対象が定

まらない。

US：US では発がん性や免疫力の低下など人体に及ぼす悪影響の可能性が指摘されており、PFAS に対する国民の意識が強くなってきている。また、日常製品に含まれる PFAS を巡って、大手企業が集団訴訟を受けるケースも発生している。

国際的にも PFAS を規制する動きが強まってきていることから、米国の EPA も規制強化に向けて動き出している。

US では、PFAS 戦略的ロードマップに従って規制を進めており、2024 年 4 月に飲料水の基準値を最終決定した。米連邦政府が PFAS について法的拘束力のある全米基準を定めるのは初めてのことで、PFOS・PFOA は 4 ng/L、PFHxS・PFNA・HFPO-DA (GenX Chemicals) は 10 ng/L という、これまでの基準値より大幅に厳しく設定した。

また、全米の公共水道システムに 3 年以内に飲料水中の PFAS 量測定と情報公開を求め、基準を超えた場合、5 年以内に削減対応を求めている。

EU：PFAS の一種である PFOS (ペルフルオロオクタンスルホン酸)を含む製品の販売や輸入、使用については、2006 年の欧州からの Directive 2006/122/EC¹⁰⁾ によって EU 域内での販売、輸入、使用が禁止されている。

この指令の対象となるのは、重量比で 0.1 %以上の PFOS を含む製品や部品、半

製品である。ただし、フォトレジスト、反射防止膜、金属メッキ、航空機用作動油は適用除外用途となっている。

ECHA（欧州化学品庁）は、2023年2月に約1万種類のPFASを全面的に規制対象とする規制案を発表した。

この規制案は、デンマーク、ドイツ、オランダ、ノルウェー、スウェーデンの当局によって準備されたものである。この規制案が採用された場合、18ヵ月の移行期間に加えて、特例としてさらに5年間又は12年の猶予期間が提案されている。

PFOS・PFOA以外にも、PFHxS（ペルフルオロヘキサンスルホン酸）やPFCAs（ペルフルオロカルボン酸類）の規制も進められている。EUでは、2023年8月以降にPFHxSを附属書IIに記載している。また、2023年2月25日よりPFCAs（C9～C14）の上市が制限されている。

仮にこの規制案が実行された場合、今後の動向を確認しておくことが重要である。

日本：化審法（化学物質の審査および製造等の規制に関する法律）に基づいて、PFAS規制を推進しており、2010年にPFOS、2021年にPFOAの製造、輸入が原則禁止になった。

2020年には、厚生労働省が飲料水中のPFOSとPFOAの合算値を50 ng/L以下とする暫定目標値を定めているが、米国の基

また、環境省も、水質管理目標設定項目や、公共用水及び地下水の環境基準項目にPFOSとPFOAを追加しており、合算で

0.00005 mg/L 以下という暫定目標値を定めている。

昨年度報告したとおり、参考文献¹¹⁾によれば、新しい農薬原体や鍵となる中間体においてはフッ素化合物が多く見受けられるため、今後の動向に注目する必要がある。

ミツバチに対する影響評価

今年度は大きな動きがなかったため、調査を実施しなかった。

その他

1) RNA（リボ核酸）農薬^{12),13)}：

RNA 農薬の概要については、昨年度の報告で紹介した。US EPA は、RNA 農薬が毒性の高い化学ベースの農薬に取って代わり、気候変動の課題に対処するための新たな手段を農家に提供し、耐性管理を助けることができると考えることから、RNA 農薬の開発を支援している。下記に事例を示す。

対象害虫：コロラド・ポテト・ビートル

有効成分：Ledprona（レドプロナ）

登録会社：グリーンライト・

バイオサイエンス社

登録に至る経緯：

2023年5月 10州において検証

2023年9月 パブリックコメント募集

2023年12月 登録（3年間）世界初

⇒3年後に再評価

2) ペプチド農薬

ペプチド(アミノ酸がペプチド結合により短い鎖状につながった分子の総称であり、中分子で 500~10,000 Da) の一部を利用した農薬である。下記に示す二つの効果をもつものがある。

- ・害虫に対する殺虫効果をもつもの

例：クモ、サソリ毒；天然ペプチドを担体タンパク質と結合させて作物に散布することで、担体タンパク質が作物を食べた害虫の消化管から神経系に毒を運び、致死効果をもたらす⇒SPEAR-T^R、クモ毒、US 登録（2018 年）

- ・植物に対する生理活性効果をもつもの

例：チョウマメ（環状ペプチド）；摂食阻害、忌避、産卵抑制活性⇒SERO-X、植物由来、オーストラリア登録（2017 年）

医薬品においては、最近大きな展開をみせている。過去 10 年にわたり、ペプチド創薬・医薬品の再評価・再認識が進み、低分子医薬品や抗体医薬品ではカバーできない領域を中心にグローバルで激しい研究開発競争が繰り広げられている。特に、極めて高活性のペプチドに細胞膜透過性や経口投与可能な物性を付与することが可能となり、ペプチドの経口薬が登場し始めている¹⁴⁾。

農薬の分野でもサソリの生理活性ペプチドに注目し、その構造や効能の研究が行われている¹⁵⁾。この研究を推進している京都大学の宮下教授は、ペプチド農薬の大

きな利点は分解された際にアミノ酸となるため、健康影響評価を新たに実施する必要がないことであろうとしている。ただし、欠点としては、未だ効力が高く特異的なペプチドが見いだされていないことであり、今後の研究における探索のスピードを上げたいと考えている。

E. 結論

令和 7 年度（最終年度）においては、US、EU 共にイノベーションとして打ち出されたものに対して、具体的な評価方法が示され、評価が進んでいる。

今後も、状況を引き続き調査し、整理する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 参考文献

表 1 に示す。

表 1 参考文献リスト

No.	タイトル	URL etc.
1	「化学農薬・生物農薬 およびバイオスティ ミュラントの創製研 究動向」: 監修 ; 梅津憲治	株式会社シーエムシー出版 (2023 年) ISBN978-4-7813-1728-1 C3045
2	US EPA: 食品品質保 護法 (FQPA) (1996 年)	https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-food-quality-protection-act
3	Pesticide Cumulative Risk Assessment: Framework for Screening Analysis Purpose (April 12, 2016)	https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/pesticide-cumulative-risk-assessment-framework
4	Guidelines for Cumulative Risk Assessment Planning and Problem Formulation: EPA/100/B-24/001, January 2025	https://www.epa.gov/system/files/documents/2025-01/guidelines-for-cumulative-risk-assessment-planning-and-problem-formulation_0.pdf
5	Prioritisation of Pesticides and Target Organ Systems for Dietary Cumulative Risk Assessment	15 th EUROPEAN PESTICIDE RESIDUE WORKSHOP (EPRW2024): O-06, Efisio Solazzo (EFSA) et al.
6	EFSA-SANTE Action Plan on Cumulative Risk Assessment for Pesticides Residue (23 February, 2021)	https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-03/pesticides_mrl_cum-risk-ass_action-plan.pdf
7	Regulation (EC) No 1107/2009 – plant protection products (Latest update: 13/03/2024)	https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/1107/oj
8	農薬取締法 (最終改正: 令和元年 12 月 4 日法律第 62 号)	https://hourei.net/law/323AC0000000082
9	日本の農薬市場 -2024- : 著者 上山 功夫	合同会社 農食テクノインフォ 発行 (2024 年)
10	Directive 2006/112/EC ()	https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2006/112/oj/eng

No.	タイトル	URL etc.
11	新しい農薬原体・キーマ 中間体の創製 2024	株式会社シーエムシー出版（2023 年） ISBN978-4-7813-1759-5 C3043
12	鈴木丈詞：ハダニにお ける environmental RNAi の学理構築と防 除への応用，日本農薬 学会誌 46(2), p.92-99 (2021)	https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpestics/46/2/46_W21-42/_pdf/-char/ja
13	白井洋一：農と食の周 辺情報「2050 年までに 化学農薬 50%削減 農水省：みどり戦略 期待の RNA 農薬と は」，2021 年	FOOCOM.NET https://foocom.net/column/shirai/23061/
14	榊谷圭一：ペプチド創 薬研究開発の現状と その多方面への広が りについて	日本農薬学会誌 50(1), p.118-124 (2025)
15	宮下正弘：サソリ毒に 含まれる生理活性ペ プチドの多用な構造 －巧みに設計された サソリ毒素	日本農芸化学会 化学と生物 Vol.57, No.8, p.484- 491 (2019)

表 2 情報の一例

No.	情報
I	<p data-bbox="300 351 1374 495">欧州委員会の「植物、動物、食品及び飼料に関する常任委員会 植物医薬品-法律部門」は委員会議事録(要約)(委員会開催日:2024 年 9 月 23 日～24 日)を公表</p> <p data-bbox="300 510 1278 600">https://food.ec.europa.eu/document/download/20323054-4bab-42fc-b619-1df714b364ca_en?filename=sc_phyto_20240923_ppl_sum.pdf</p> <p data-bbox="300 616 576 651">1. アセタミプリド</p> <p data-bbox="300 667 1374 757">本議案は、同日（2024 年 9 月 23 日～24 日）に実施された本常任委員会の残留農薬部門会合の議題 B.06 と共に議論された。</p> <p data-bbox="300 772 1374 1131">承認用の文書草案は 2024 年 7 月の前回会合時に提出された。同草案には、リスク評価の対象残留物質の定義の更新、並びに、38 種類の作物に関する MRL の改正を可能にするために必要な許容一日摂取量（ADI）及び緊急参照用量（ARfD）の値の更新を含む（上記 B.06 参照）。欧州委員会は、B.06 の規則草案の特定多数による支持は、MRL の改正案は更新された毒性学的参照値（TRV）及び評価対象の残留物の定義に基づいているため、アセタミプリドに関する改訂更新報告書の承認を同時に示すと説明した。</p> <p data-bbox="300 1198 1374 1444">5 つの加盟国は、アセタミプリドの発達神経毒性特性の評価のために従った手続きに関する懸念を表明し、EFSA は、外部の専門家とピアレビューパネルを開催したが、EFSA の結論を確定する前に、加盟国の専門家とのピアレビュー会合も開催すべきであったと考えた。5 か国のうち 3 か国は、このことを改訂更新報告書の承認を支持しない理由に挙げた。</p> <p data-bbox="300 1512 1374 1713">1 つの加盟国はまた、ADI 及び ARfD が引き下げられるのであれば、同じデータに基づいて設定された殺生物剤の法規に基づくアセタミプリドに対する類似の数値と整合性が取れないと述べた。同加盟国はこのことを、改訂更新報告書を支持しない理由の 1 つに挙げた。</p> <p data-bbox="300 1780 1374 1982">2 つの加盟国は、食事性（ADI 及び ARfD）及び非食事性（（急性）許容作業ばく露量（AOEL））の毒性学的参照値（TRV）ともに改訂更新報告書において更新されるべきであったと述べたが、このうちの 1 か国は、この件に関わらず改訂更新報告書を承認した。</p>

<p>I (続)</p>	<p>1つの加盟国は、改訂更新報告書を承認するが、ADIとARfDの引き下げは、欧州議会及び理事会規則(EC) No 1107/2009 第43条に基づく植物保護製剤の再認可に影響する可能性がある」と懸念を表明した。</p> <p>9つの加盟国は、発達神経毒性特性の疑いがあるため、規則(EC) No 1107/2009 第21条に基づくアセタミプリドの承認のレビューを遅滞なく開始する必要があると強調した。このうちの1か国は、承認のレビューは、内分泌かく乱特性の同定基準に従った評価も対象にする必要があると指摘した。欧州委員会は、第21条に従ったレビュー手続きを開始するために必要な措置を既に取りつつあるが、新たなデータの準備が必要であるため、この評価には時間を要すると考えられると強調した。</p>
<p>II</p>	<p>欧州委員会の「植物、動物、食品及び飼料に関する常任委員会 植物医薬品-残留農薬部門」は委員会議事録(委員会開催日:2024年9月23~24日)を公表</p> <p>https://food.ec.europa.eu/document/download/20323054-4bab-42fc-b619-1df714b364ca_en?filename=sc_phyto_20240923_ppl_sum.pdf</p> <p>B 採決議案</p> <p>B.06 特定の製品中のアセタミプリド (acetamiprid) に対する MRL に関して、規則(EC) No 396/2005 附属書 II を改正する欧州委員会規則草案</p> <p>欧州委員会は、38種類の作物中のアセタミプリドに対する MRL を引き下げる規則草案を提出した。同規則草案は、2024年5月に公表されたアセタミプリド及びその代謝物の毒性学的特性及び最大残留基準値(MRL)に関するEFSAの声明における結論に基づいている。この声明において、EFSAは、残留農薬摂取量算出モデル(PRIMo) 3.1を使用してリスク評価の更新を行い、果実及び葉菜類に関する新たなリスク評価の対象物質(代謝物IM-2-1を含む)を提案し、ADIを0.005 mg/kg 体重/日へ引き下げ、ARfDを0.005 mg/kg 体重/日へ引き下げる提案を行った。このADIとARfDの引き下げは、発達神経毒性に関するデータがないことを考慮するために追加の不確実係数5の導入に基づいている。</p> <p>欧州委員会は、世界貿易機関(WTO)の検疫措置及び植物検疫措置(WTO-</p>

<p>II (続)</p>	<p>SPS) 通知に基づく非 EU 諸国から受理した意見、及びステークホルダから受理した文書を提示した。</p> <p>欧州委員会は、アセタミプリドに関する更新報告書は、リスク評価の対象物質の定義、並びに ADI 及び ARfD に関する改正が提案されたと説明した。さらに、欧州委員会は、特定された不確実性を検討するために、規則 (EC) No 1107/2009 第 21 条に基づき、レビュー手続きをまもなく開始し、申請者から追加データを求める予定であると情報提供した。</p> <p>5 つの加盟国は、実施した手続きに関する懸念を表明し、EFSA は、外部の専門家とピアレビューパネルを開催したが、EFSA の結論を確定する前に、加盟国の専門家とのピアレビュー会合も開催すべきであったと考えた。2 つの加盟国は、同じ評価過程において食事性及び非食事性の毒性学的参照値 (TRV) を全て更新すべきであることが望ましいと述べた。</p>
<p>III</p>	<p>欧州食品安全機関 (EFSA) は 12 月 9 日、累積リスク評価の実施を考慮した農薬の毒性学的影響のデータベースの更新に関する外部委託機関 (DTU National Food Institute) による科学的報告書 (2024 年 11 月 27 日承認) (パート 1: 毒性エンドポイントのカatalog及び毒性エンドポイントの収集用のデータモデル) を公表</p> <p>https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-9137</p> <p>EFSA による将来の包括的な累積リスク評価 (CRA) の準備が可能となるように、毒性エンドポイントのカatalogが作成され、新たなデータモデルが開発され、毒性エンドポイントが収集され、有効成分が毒性学的類似性に従ってグループ化された。データ収集及び有効成分のグループ化の結果は、新たなデータモデルに転送された。</p> <p>毒性エンドポイントのカatalogは、データモデルのデータ要素 'effect_CAG2' (CAG: 累積評価グループ) に関する毒性学的情報の一貫した収集を確保するために開発された。当該カatalogは、EFSA のために実施された以前の DTU プロジェクト (Nielsen ら、2012) において報告された毒性影響用に使用された専門用語に基づいている。それらの専門用語</p>

III は、「Nielsen ら、2012」以降に得られた経験に基づき、また、EFSA と協力
(続) して今回のプロジェクトにおいてレビューされた。

本プロジェクトにおける個々の標的臓器/組織/システムに用いる専門用語は、カタログ用の最初の枠組みとしてまとめて設定された。カタログは、本プロジェクト期間を通して柔軟性が保たれ、適切な変更が実施可能であった。カタログの構造に関して、'effect_CAG2'に関連する毒性エンドポイントは、以下の3つのカラム (columns) を含む各々の標的 CAG1(消化管、免疫系、肺と皮膚)用の表に整理された。

- ・ 特定の毒性学的影響 ('effect_CAG2')
- ・ ('effect_CAG2') に関連する毒性学的研究における観察を反映する指標
- ・ ('effect_CAG2') の理解を可能にする記述/解釈

カタログは、データ収集過程で得られた経験を受けて大きく修正された。

本プロジェクトで開発された毒性エンドポイント収集用のデータモデルは、「Nielsen ら、2012」において開発されたデータモデルに基づいている。しかしながら、本プロジェクトにおいてデータモデルは、収集されたデータを EFSA OpenFoodTox データベースに統合し、非重要エンドポイントにまで拡張する可能性を確保するために開発された。そのため、データモデルの構造と要素は EFSA と協力して開発された。データモデルは Excel スプレッドシート様式である。アーキテクチャに関しては、モデルは OpenFoodTox データベースのカラムで構成されており、EFSA が将来の作業に不可欠と考えた情報、及び研究固有の情報を記録する水平ラインを含む。

毒性エンドポイントの収集及び毒性学的類似性に従った有効成分のグループ化は、合計 328 種類の有効成分について実施された (附録 B)。有効成分には以下のものが含まれる。

- (1) 「Nielsen ら、2012」で対象にされ、それ以降に新たな EFSA の結論が公表された有効成分 (81 種類)
- (2) 「Nielsen ら、2012」以降に承認された新たな有効成分 (108 種類)
- (3)(1)及び(2)に含まれない非承認有効成分であり、欧州連合 (EU) 消費者

<p>III (続)</p>	<p>の食事に存在するもの（39 種類）</p> <p>(4)「Nielsen ら、2012」の対象にされ、現在も承認されているが、それ以降新たな EFSA の結論が公表されていない有効成分（100 種類）</p> <p>これらの有効成分は、「Nielsen ら、2012」において定義された 2 段階のグループ化に従って毒性学的類似性に基づきグループ化された。この 2 段階のグループ化とは以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CAG レベル 1: 毒性学的標的に従うもの、すなわち、影響を受けた標的臓器/組織/システム ・ CAG レベル 2: 影響を受けた各々の標的臓器/組織/システムへの特定の現象論的影響 <p>データ収集の最初のステップでは、328 種類の有効成分及びその代謝物（165 種類を特定）が CAG レベル 1 で分類された。評価報告書草案 (DAR) 及び/又は更新評価報告書 (RAR)、又は DAR/RAR が入手できない場合は他の主要文書が、以下の 29 種類の標的臓器/組織/システムに関する情報に関してスクリーニングされた:副腎、骨髄、骨/骨格、心血管系、精巣上体、眼、胆嚢、血液学系、腎臓、肝臓、リンパ節、乳腺、筋肉、神経系、卵巣、膵臓、副甲状腺、下垂体、前立腺、生殖系及び発生毒性、唾液腺、精嚢、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、子宮、膣</p> <p>4 種類の CAG1 標的、すなわち消化管、免疫系、肺及び皮膚は、本プロジェクトにおいてこれらの CAG1 標的に関して観察された影響はレベル 2 の CAG に関連しないことが EFSA と合意されたため、評価されなかった。</p> <p>データ収集の第 2 段階、すなわちレベル 2 における CAG のグループ化に関しては、反復投与毒性試験において報告された毒性学的影響が、個々の全ての有効成分及びその代謝物に関して、DAR 及び/又は RAR、又は DAR/RAR が入手できない場合は他の主要文書を精査することにより、レベル 2 の CAG への収載が評価された。</p>
--------------------	---

<p>III (続)</p>	<p>EFSA は 2019 年にすでに、神経系への影響に関する農薬の CAG(EFSA 2019a)及び甲状腺への影響に関する農薬の CAG(EFSA 2019b)を設定した 2 つの意見を発表していたため、2 種類の CAG1 標的、すなわち神経系と甲状腺に関して異なるアプローチが取られた。セクション 1.2.3 を参照のこと。</p> <p>有害と考えられ、ヒトのリスク評価目的に関連するいくつかの毒性学的影響は、特定の標的臓器/組織に固有の一次毒性の発現ではなく、一般的な性質であるため、'effect_CAG2'には関連せず、したがって CRA においても関連性がない。</p> <p>そのような一般的な影響には以下のものがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡率 ・ 毒性の臨床症状。ただし、これらの影響を、特異的でない毒性学的影響の終末状態とは逆の、特異的な作用機序の結果として分類できるデータが利用可能な場合はこの限りではない。 ・ 体重及び体重増加の変化 ・ 食品及び水の摂食量の変化 ・ 臨床生化学及び尿検査パラメータの変化。これらは様々な臓器、特に肝臓及び腎臓へのダメージの間接的な指標となる。例外：甲状腺ホルモンレベルの低下及び甲状腺刺激ホルモンレベルの上昇。これらは EFSA (2019b) によると甲状腺 CAG2 甲状腺機能低下症の指標である。 ・ 臓器重量の変化 (EFSA から要求された以下の例外を除き、臓器における用量関連形態学的変化を伴わない場合) : <ul style="list-style-type: none"> 心臓；絶対的及び/又は相対的心臓重量の変化 肝臓；絶対的及び/又は相対的肝臓重量の変化 甲状腺；相対的甲状腺重量の増加 <p>特異的でない/毒性学的に関連しない、又はヒトのリスク評価に関連しないと考えられる、特定の臓器/組織/システムにおける毒性学的影響は、レベル 2 における CAG2 に関連しない。そのような影響は、標的の臓器/組織/システムの個別のセクション (セクション 2.5～2.37) において取り扱う。</p>
--------------------	--

III (続)	<p>本プロジェクトに含まれる 328 種類全ての有効成分及びそれらの 165 種類の代謝物に関して、データモデルには、DAR/RAR、及びそれらが利用できない場合はその他の主要な文書から、CAG レベル 1 及びレベル 2 に関するデータが入力された。</p>
IV	<p>ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) は 12 月 12 日、動物実験に関する年次報告書 2023 において実験数の詳細を公表</p> <p>https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2024/38/tierversuche__rueckgang_der_vorjahre_setzt_sich_deutlich_fort-318130.html</p> <p>ドイツでは 2023 年に 146 万匹の脊椎動物及び頭足類が動物実験に使用された。これは 2022 年比で 15.6%の減少であり、ここ数年の減少傾向は続いている。これは実験動物統計から明らかになった。この統計はドイツ実験動物保護センター (Bf3R) が毎年集計し、公表している。使用された実験動物の 80%はげっ歯類 (マウス 73%、ラット 7%) であった。11%は魚類、4.6%はウサギ、14%は鳥類であった。「動物実験の減少は、基礎研究や応用研究を含むほぼすべての分野に及んでいる」と、BfR 所長のアンドレアス・ヘンゼル博士は述べている。「特に深刻なストレス負荷となる実験が歴史的な低水準にあることは注目に値する。」</p> <p>※最新の動物実験統計 (付表 1)</p> <p>動物の 59%は基礎研究、14%は応用指向型 (「translationale」) 研究で使用された。後者は主に新しい治療法や薬剤の開発に関わるものである。実験の 17%は、医薬品の品質管理や化学物質の安全性試験などの規制目的であった。動物の 6%は遺伝子組み換え個体群の維持に、4%はその他の目的 (訓練、継続及び再教育、環境及び種保護) に使用された。全体として、使用された動物は前年比で 27 万匹減少した。</p> <p><u>「余剰」実験動物の数が大幅に減少</u></p> <p>BfR は 2021 年から、科学目的で飼育されたものの使用されず、その後殺処分された動物 (「余剰」実験動物) の数も公表している。このグループには 137 万匹の動物が含まれ、前年比で約 40 万匹減少した (22%減)。これらは主に、遺伝子組み換え実験動物の飼育過程で生まれたマウスや魚である。</p>

IV (続)	<p><u>がん研究に重点</u></p> <p>疾患研究では、前年同様にがんに重点が置かれていた。応用研究の分野では、実験動物の 39%が使用された。さらに、動物の 11%ががん発生に関する基礎研究に使用された。その他の優先目的は、免疫系及び神経系とその疾患、及び感染症の研究であった。</p> <p><u>ストレス負荷の少ない実験</u></p> <p>全体として、実験の重症度は主に軽度（64%）であった。中程度または高度のストレス負荷を伴う動物実験の割合は、それぞれ 27.5%と 3.5%であった。さらに、実験の 5%は、動物が目覚めることのない全身麻酔下で行われた。</p> <p><u>動物保護法に基づく厳格な要件</u></p> <p>動物保護法（Tierschutzgesetz）及び動物保護実験動物条例（Tierschutz-Versuchstierverordnung）では、動物実験の認可、実施、監視に関する厳格な基準が定められている。例えば、動物実験の目的について規定している。認可の決定に際しては、特に意図する目的が他の方法や手順によって達成できるかどうかを常に検討しなければならない。</p> <p>動物実験の認可と管理は、動物保護を担当する国家当局の責務である。これらの当局は、動物実験施設が収集した実験動物数を BfR に送付し、BfR はそのデータを収集・処理して欧州委員会に転送する。この報告義務の根拠は、EU 実験動物指令 2010/63/EU である。2020 年の報告年度以降、動物実験数は BfR により公表されている。</p>
V	<p>フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) は 1 月 9 日、新たな評価手法 (new approach methodologies: NAMs) を用いたタンパク質の毒性特定のための戦略提案を目的とした、欧州の Protox プロジェクトについて情報を提供 https://www.anses.fr/fr/content/la-recherche-de-nouvelles-strategies-pour-tester-la-toxicite-des-proteines</p> <p>ANSES Fougères 研究所は、NAMs を用いて、タンパク質の毒性を特定するための戦略を提案することを目的とした Protox プロジェクトを統括した。同研究所の毒物学者であり、本プロジェクトのコーディネーターを務めた Kevin Hogeveen 氏による説明は以下のとおり。</p>

Q: Protox プロジェクトとは？

K. Hogeveen 氏（※以下、KH）：2022 年 12 月～2024 年 5 月に行われた Protox プロジェクトは、ANSES Fougères 研究所とルクセンブルク科学技術研究所が主導した。我々は、現在行われていることとは逆に、動物を用いない試験によってタンパク質の毒性を評価することが可能かどうかを明確にする目的で、EFSA によるプロジェクトの呼びかけに応じた。事実、特に倫理上の理由から、動物実験を抑える NAMs を開発することが、このプロジェクトの目的である。しかし今までのところ、タンパク質の毒性を評価するためにこのような方法が開発され、規則によって承認されたことはほとんどない。

Q：どのタンパク質が対象となるのか？

KH: このプロジェクトの背景の下で、EFSA は主に、遺伝子組換え生物（GMO）と新食品を含む、食品や飼料に含まれるタンパク質（新規かどうかに関わらず）の安全性に関心を持っている。プロジェクトは、食品の加工時に添加される酵素や、一部の国で生物農薬として使用されたり、植物を害虫耐性にしたりするために使用される GMO 由来のタンパク質等、食品のプロセスで使用されるタンパク質も対象としている。しかし、この戦略は食品や環境を汚染する可能性のあるあらゆる種類の毒性のあるタンパク質にも適用可能である。これには、菌類、植物、藻類が産生する毒素が含まれる。

実際、気候変動により、一部の種がより広い地域から見つかっている。そのため、我々は毒性が必ずしも十分に特定されていないタンパク質にばく露される恐れがある。また、作業員も職業活動の枠内で生物農薬や毒素にばく露される可能性がある。したがって、我々の目的は、毒性のあるタンパク質について知られている様々な作用機序を考慮に入れて、NAMs に基づいた試験の戦略を提案することであった。

Q：研究の内容は？

KH: タンパク質に関する利用可能な文献とデータベースをレビューした結果、7,000 種類の潜在的に毒性のあるタンパク質を特定した。これらのタンパク質を、毒性メカニズムの種類とそれらを産生する生物間の類縁関係ごとにグループ化した。遺伝学的に類似したグループは多くの場合、

<p>V (続)</p>	<p>類似した毒性メカニズムを持つ。これらの毒性メカニズムは、細胞死の生成、酸化ストレスの誘発（酸化による細胞分子の攻撃）や、正常な細胞機能に不可欠なイオンチャネルの遮断など多様である。</p> <p>我々は、これらの多様な毒性メカニズムを明らかにするために、最適な試験を特定した。提案された一般戦略に加えることのできる試験は、いくつものパラメータに依存する。それらは、規制面の検証や受容性のレベル、検査可能なタンパク質の数、必要な時間、コスト、複雑さ、全ての研究室のアクセスしやすさ等である。</p> <p><u>Q：どのようなアプローチを提案するのか？</u></p> <p>KH: 我々は複数段階の戦略を提案した。第一段階はタンパク質の <i>in silico</i> 評価、すなわちコンピュータ解析によって得られる評価である。これは、新しいタンパク質の構造を、毒性があることで知られるタンパク質の構造と比較することである。これにより、そのタンパク質が毒性をもつ確率を推定し、毒性がある場合、どのメカニズムを優先的に検査すべきかを評価することができる。また、そのタンパク質が、すでに毒性のある化合物を産生することが知られている種を起源とするものである場合、これも新しいタンパク質の評価を促すことになる。</p> <p>第二段階は、<i>in vitro</i> 試験に基づいている。試験の数とその特異性は、すでに入手可能な情報によって決まる。つまり、可能性の高い毒性メカニズムが特定されている場合、一連の <i>in vitro</i> 試験は当該毒性メカニズムを重視する。情報が存在しない場合は、根拠がない限り、考えられる全ての作用機序を検査しなければならない。次の段階では、ばく露経路にさらに特化した検査が実施されることになる。例えば、ばく露源が経口経路である場合、タンパク質が腸に及ぼす影響が評価される。これらの二次試験により、そのタンパク質が腸の毒性を誘発するか、炎症を引き起こすか、或いは腸管バリアを通過するかどうかが明確にされる。</p> <p>内臓に分布する可能性のあることが知られているタンパク質について、腸管バリアの通過が観察された場合、適切な試験を用いて、心臓系や神経系等の他臓器への影響評価が実施される。同様の推論は、人体への侵入の原因が吸入又は皮膚接触を通じて行われる場合にも適用される。</p>
------------------	--

<p>V (続)</p>	<p>Q：研究にはどのような展開が予定されているか？</p> <p>KH: 本プロジェクトの最終報告書は EFSA によって検証され、2024 年 11 月 5 日に公開された。提案された戦略がタンパク質の毒性評価のために、欧州規則に採用されうるかどうかを知るにはまだ早い。しかしながら、本戦略は動物実験を用いる現行の戦略に組み入れられ、両戦略の有効性を比較することになる。</p> <p>当該プロジェクトの最終報告書は以下の URL から閲覧可能。 https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/sp.efsa.2024.EN-9099</p> <p>・フリードリヒ・レフラー研究所(FLI)の国立口蹄疫レファレンス研究所は、ブランデンブルク州のメルキッシュ・オーデルラントの水牛から採取した検体で口蹄疫ウイルスの感染を確認 https://www.fli.de/de/aktuelles/kurznachrichten/neues-einzelansicht/fli-bestaetigt-maul-und-klauenseuche-bei-wasserbueffel-aus-brandenburg/</p> <p>概要は以下のとおりである。</p> <p>地元当局は、適切な防除及び保護措置を開始した。FLI ではウイルスをより詳細な特定に向けたさらなる調査が進行中である。FLI チームが現場で感染事例調査を支援している。口蹄疫は純粋に動物の病気であり、人には伝染しないため、人獣共通感染症ではない。</p> <p>口蹄疫は、偶蹄類動物（ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ）に発生する伝染性の高いウイルス性疾患である。多くの動物園や野生の動物も口蹄疫に感染する可能性がある。国際的には、口蹄疫の予防と防御には非常に厳格な規則が適用されている。</p> <p>病気の動物に対する治療の選択肢はない。農場で 1 頭でも病気になった場合は、すべての偶蹄類動物を殺して害のないように処分しなければならない。ドイツで口蹄疫が最後に発生したのは 1988 年にニーダーザクセン州であり、欧州では、2011 年にブルガリアで最後の発生が報告された。その前の 2001 年には、英国、その後フランス、アイルランド、オランダが口蹄疫の大流行の影響を受けた。口蹄疫ウイルスは、トルコ、中東、アフリカ、アジアの多くの国、南米の一部で依然として風土病となっている。</p>
------------------	---

	<p>これらの国からの不法輸入動物製品は、欧州の農業に絶えず脅威を与えている。</p>
	<p>欧州食品安全機関(EFSA)は3月6日、EFSAの農薬遺伝毒性データベースの拡張に関する外部委託機関(※補足:ドイツ連邦リスク評価研究所(BfR)による科学的報告書(2025年3月3日承認)を公表 https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-9311</p> <p>2012年に開催されたEFSAの植物保護製剤及びその残留物に関するパネルにおいて、この分野における化合物の遺伝毒性を予測するin silico手法の信頼性の高い使用を支援するために、遺伝毒性データを十分に収集したデータベースの必要性が指摘された。その後、EFSAは農薬の規制承認の過程において提出されたデータから抽出した遺伝毒性のデータベースを開発し、このデータベースを用いて遺伝毒性を予測する既存のツールの性能を試験した。</p> <p>現在のところ、定量的構造活性相関(QSAR)は、Ames変異原性には有効だが、他のエンドポイントには有効ではないと結論された。</p> <p>BfRは、オリジナルの研究報告書から抽出された遺伝毒性データを収集した独自の内部データベースを開発し、当初はAmesに焦点を当て、その後in vitro小核(MN)の結果も含めるように拡張した。</p> <p>BfRデータベースのAmes及びin vitro MNデータによるEFSAデータベースの拡張を容易にするために、BfR遺伝毒性データベースにおけるデータをIUCLID(International Uniform Chemical Information Database)形式に移行するワークフローが開発され、適用された。IUCLIDへの移行後、ファイル数はAmesデータに関して349件、MNデータに関して183件であった(エンドポイントごとに各物質に関して1件のファイル)。</p> <p>IUCLID/OHT(OECD Harmonized Template)テンプレートへのデータ移行を実施する過程で、OHT 70(in vitro 遺伝毒性)の有用性を向上させるような構造の変更がいくつか認識された。</p> <p>BfR遺伝毒性データベース(https://zenodo.org/records/14946069)は、貴重な拡張機能であり、追加的な用量反応情報を提供し、EFSA遺伝毒性データベースを検証する機会を提供する可能性がある。</p>

**付表 1 2022 年と 2023 年に科学目的で使用された実験動物と、
殺された動物と未使用の動物の総数**

目的	2022	2023
科学的な目的のために ¹⁾ 、使用された動物のうち初めて使用された動物は、再利用した	1,725,855	1,456,562
	1,700,850	1,424,848
	25,005	31,714
科学的な目的で殺された動物 ²⁾	711.939	671.958
総計	2.437.794	2.128.520
未使用、殺された動物 ³⁾	1.769.437	1.373.173

¹⁾ 動物愛護法第 7 条第 2 項に基づく動物実験

²⁾ 科学的な目的で臓器または組織を使用する目的でのみ殺処分された動物(動物保護法第 4 条第 3 項に基づく)

³⁾ 科学的な目的で繁殖および殺処分されたが、そのような目的で使用されていない動物(第 1 項 1 項 1a 号 VersTierMeldV に基づく)。これらの動物の数は、2021 年の報告年に初めて年次実験動物報告書の一部として記録された。