資料６

公表文献の収集、選択のためのガイドラインの検討（案）

第 24 回農業資材審議会農薬分科会（以下「前回の分科会」という。）において、公表文献を収集、選択などする方法の一貫性及び透明性を確保するため、「公表文献の収集、選択のためのガイドライン」を作成することが合意された。ガイドライン作成のために検討すべき点をまとめたので、ご審議いただきたい。

1. 基本的な考え方

農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号。以下「法」という。）では、農薬を登録する際に必要な試験成績について、「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）」（以下「6278 号局長通知」という。）にテストガイドラインを定め、GLP 基準に従って実施することを要求し、その結果に基づきリスク評価を実施し、登録拒否基準（法第 4 条第 1 項の各号）に該当しないかどうかを判断している。

公表文献の研究結果は、毒性プロファイルや影響のメカニズム解明をはじめとした影響の特定及び特性評価並びに暴露評価等の登録に当たっての安全性評価を行う際の有益な情報となり得ることから、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。

その一方で、文献情報については、著者の研究目的に応じ、それぞれの方法で実施された研究結果が記載されることから、農薬の登録申請のために要求している試験成績と異なり、評価・審査の目的との適合性や結果の信頼性が様々である。

そのため、農薬の登録申請のために要求している試験成績と合わせて、安全性評価に活用できる公表文献の収集、選択に当たっては、以下の点を留意することについて前回の分科会において示しているところである。

- 収集する公表文献は、「査読プロセスのある学術ジャーナルに全文掲載された文献であり、かつ日本語又は英語で作成された一次資料（原著）」とする。
- 収集にあたっては、選択バイアス及び出版バイアスを減らすための「システマティックレビュー」プロセスに基づく広範な文献検索を行う。
- 収集した文献について評価の目的との適合性及び結果の信頼性に基づき分類することとし、その基準を明らかにする。

2. 収集する公表文献

評価の目的との適合性及び結果の信頼性に基づき分類するためには、試験方法について詳細な情報が必要なため、収集する公表文献は、「査読プロセスのある学術ジャーナルに全文掲載された文献であり、かつ日本語又は英語で作成された一次資料（原著）」とする。

なお、内閣府食品安全委員会農薬第一専門調査会決定事項では総説又は成書も有用な場合があるとされている。データが掲載された原著の確認が可能な場合に限り原著とともに総説や成書も収集の対象とすることとしてはどうか。

3. 「システマティックレビュー」による文献検索

収集にあたっては選択及び出版バイアスを減らすため、システマティックレビュープロセス（体系的な評価プロセス）に基づく広範な文献検索を行うことが合意されている。システマティックレビューとは、学術文献を系統的に検索・収集して、類似する内容の研究を一定の基準で選択・評価を行うことである。基本原則である方法論の堅牢さ、透明性、および再現性を確保するために、その実施にあたり一定の目安を設けておく必要がある。具体的には、（１）収集の対象とする文献の範囲、（２）検索に使用するデータベース、（３）検索キーワード、（４）分類に当たっての評価の目的との適合性及び結果の信頼性の基準、（５）報告すべき事項、について下記のようにしてはどうか。

(1) 収集の対象とする文献の範囲

影響の特定及び特性評価並びに暴露評価を実施するために活用できる文献として、ヒトに対する毒性（動物代謝に関する研究、疫学研究を含む。以下同じ。）、農作物・畜産物への残留、生活環境動植物及び家畜に対する毒性、環境動態の分野を対象とする。有効成分と代表的な製剤について実施する。安全性評価の上で考慮する必要のある代謝物、分解物[1]等のその他成分がある場合には、必要性に応じて収集の対象とする。

(2) 検索に使用するデータベース

広範な文献検索を行うこと、また一定の質を確保した論文を検索可能であることを鑑み、一般に研究者に広く使用されている論文データベース（例えば Medline など）を用い、論文の検索を行うこととしてはどうか。なお、使用すべきデータベースについては、今後検討する。

(3) 検索キーワード

論文を検索する際、どのようなキーワードを用いるかによって大きく結果が異なる。評価に用いる論文は、①対象とする農薬についての論文であること、②評価対象となる影響等についての論文であること、③評価対象の生物種等についての論文であること、の 3 点が重要であることから、①と②と③の積集合（AND）を検索対象とすることとしてはどうか。

なお、具体的なキーワードは今後の検討課題であるが、①としては、当該農薬の有効成分の名称として広く知られているもの（ISO 名、日本で用いられる名称等）、②としては（1）の分野に関連するもの、③としては 6278 号局長通知に定める評価で対象とする生物種等としてはどうか。

(4) 分類に当たっての評価の目的との適合性及び結果の信頼性の基準

(ア)　評価目的との適合性

[1]過去の評価において明らかにされているヒトの健康や環境影響を評価する上で考慮しなければならないとされた化合物、たとえば、有効成分よりも毒性が高いと判断された代謝物（例：ADI が設定されている代謝物）等を指す。

(1)～(3)の条件にしたがって、検索、収集した公表文献の中には、評価の目的と適合しないものも存在する。例えば、以下の内容に関する公表文献については明らかに影響の特定及び特性評価並びに暴露評価を実施するために活用できる文献とはみなせないと考えられるが、以下条件については、引き続き検討する。

① 当該農薬と関係しない論文（当該農薬の代替剤など）
② 政策、社会、経済分析に関する論文
③ 農産物等の生産、流通に関する論文
④ 薬効、薬害、物理的化学的性状
⑤ 分析法やその開発に関する論文
⑥ 新規合成法や基礎化学の観点で記載された論文
⑦ 特許関連文献
⑧ リスク評価をする上で十分なデータや情報を含まない学会発表等の概要や総説、成書
⑨ リスク評価に使用できる新規のデータが提示されていない意見書
⑩ 科学論文や規制についての総説を含む二次情報
⑪ 一般的な農薬の暴露に関する論文（当該農薬に限定せず、広範囲の農薬について記載されたもの）
⑫ 異なる有効成分に由来する混合製剤の毒性
⑬ 試験設計、試験系、試験種、被験物質、暴露経路等が評価に活用する観点で妥当でないもの
⑭ 日本の代表的な使用方法／使用条件における評価に活用できない文献（圃場条件、土性等）
⑮ 日本で登録されている処方以外の製剤に関する論文

(イ)　結果の信頼性

評価の目的と適合しないと判断された公表文献以外の公表文献については、結果の信頼性に基づいて分類することとする。なお、最終的に当該論文を評価に使用するかどうかの判断は、リスク評価の際に行うべきである。結果の信頼性に関する外形的な評価結果として以下の情報を付記することとしてはどうか。

① 欧州食品安全機関（EFSA），米国環境保護庁（USEPA），FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）の評価において評価書に結果が引用されている場合には、我が国における評価においても参考にすべき文献であると考えられることから、どの機関で評価に使用されたかという情報を付す。

②①以外の場合、論文の信頼性を評価する方法としてKlimisch基準(下表)が国際的に広く用いられていることを踏まえ、この分類の情報を付す。

Klimisch 基準の概要

分類	信頼性	判断基準
1	信頼性あり（制限なし）	以下のいずれかの試験/データに該当する場合。 ·有効性が確認された方法又は国際的に認められたテストガイドラインに基づいて実施されている（GLP 適合が望ましい）。 ·試験項目（評価パラメーター）が特定（国レベル）のテストガイドラインに基づいている。 ·全ての試験項目がテストガイドラインに示された方法と関連性が強い/同等により報告されている。
2	信頼性あり（制限あり）	以下のいずれかの試験/データに該当する場合（たいていは非 GLP 試験）。 ・試験項目は特定の試験ガイドラインに完全には準拠していないが、内容が受け入れ可能である。 ・試験方法がテストガイドラインから逸脱しているものの、詳細な報告に基づき科学的に受け入れ可能な結果が示されている。
3	信頼性なし	試験系、被験物質又はばく露経路の妥当性、記載情報の不十分さ等の観点から、エキスパートジャッジのためには許容できないと考えられる試験/データ
4	評価不能	試験の詳細が不明であり、要約のみの記載又は二次情報（書籍、総論等）として記載された試験/データ

・Klimisch et al. (1997)より。
・当該基準は、OECD での HPV（高生産量物質）点検プログラム、ECHA（欧州化学機関）による REACH に基づく化学物質管理のほか、日本国内では「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）における一般化学物質及び新規化学物質を対象にしたスクリーニング評価（一般毒性、生殖発生毒性及び変異原性）での試験データの信頼性評価等に用いられている。

(5) 報告すべき事項

公表文献の選択の透明性を確保し、検索の質を評価するために、検索プロセスとその結果を報告書にまとめる。報告書に記載する項目、報告様式、原文のコピーを準備すべき文献については、引き続き検討することとする。

（たとえば、検索に用いたデータベースと検索日、検索に使用したキーワード、検索の条件、検索結果（論文数等）等を想定。）

(6) その他留意事項

公表文献の著作権に関する事項については、公表文献を提出する者が責任を持つものとする。