

「農薬取締法第8条第1項に基づく再評価における公表文献の提出について（方針）（案）」及び「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（案）」に対する
意見・情報の募集について

令和3年8月8日
農林水産省消費・安全局

この度、「農薬取締法第8条第1項に基づく再評価における公表文献の提出について（方針）（案）」及び別添「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（案）」について、広く国民の皆様から意見・情報を募集いたします。

今後、本案については、提出いただいた意見・情報を考慮した上、決定することとしております。

なお、提出いただいた意見に対して、個別の回答はいたしかねますので、あらかじめ御了承願います。

記

1 意見公募の背景

農薬の安全性をより一層向上させるため、平成30年に農薬取締法（昭和23年法律第82号。以下「法」という。）を改正し、科学の発展により蓄積される農薬の安全性に関する新たな知見や評価法の発達を、効率的かつ的確に反映できるよう、既に登録されているすべての農薬について、最新の科学的知見に基づき、安全性等の再評価を定期的に行う仕組みを導入しました。

他方、令和3年3月18日、食品安全委員会農薬第一専門調査会は、残留農薬の食品健康影響評価での公表文献の取扱いに関する基本的考え方、手順等を明確化するため、「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」を決定し、令和3年4月6日に食品安全委員会に報告しました。

これを参考に、農業資材審議会農薬分科会でも、法に基づく農薬登録に際し、リスク評価において取り扱う公表文献の収集及び選択の手順を明確化するため、第24回（令和3年3月24日）以降、3回にわたり「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」の検討を進めてきたところです。

2 意見公募の概要

（1）「農薬取締法第8条第1項に基づく再評価における公表文献の提出について（方針）（案）」について

法第8条第1項に基づく再評価を実施するに当たり、農薬の登録を判断するリスク評価等に活用するために、再評価を受けるべき者に対して、公表文献の提出を要請することとし、提出に当たって必要な文献の収集期間、提出期限等の項目について記載しています。なお、公表文献の収集及び選択の方法については、別添「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（案）」に基づいて行うこととします。

(2) 別添「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（案）」について

農薬の安全性に関する科学的知見として収集する、学術ジャーナル等に掲載された公表文献については、著者の研究目的に応じた方法で実施された研究の結果が掲載されていることから、農薬の評価・審査の目的との適合性や結果の信頼性は様々です。公表文献を適切に評価に使用するに当たっては、一貫性かつ透明性が担保された方法により公表文献の収集・選択等を行う必要があることから、農業資材審議会農薬分科会の審議を経て、今般「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（案）」をとりまとめました。

3 意見公募の対象となる案及び関連資料の入手方法

- (1) e-Gov (<https://www.e-gov.go.jp/>) の「パブリック・コメント」欄に掲載
(農林水産省ホームページにあるリンクからアクセスが可能)

- (2) 農林水産省消費・安全局農産安全管理課において配布

4 意見・情報の提出方法

- (1) e-Gov の意見入力フォームを使用する場合

「パブリック・コメント：意見募集中案件詳細画面」の「意見募集要領（提出先を含む）」を確認の上、**意見入力へ**のボタンをクリックし、「パブリック・コメント：意見入力フォーム」より提出を行ってください。

- (2) 郵送の場合

以下担当まで送付してください。

〒100－8950 東京都千代田区霞が関1－2－1

農林水産省消費・安全局農産安全管理課

5 意見・情報の提出上の注意

提出の意見・情報は、日本語に限ります。

電話での意見・情報はお受けしませんので御了承願います。

提出に当たっては、氏名及び住所（法人又は団体の場合は、名称、代表者の氏名及び主たる事務所の所在地）並びに連絡先（電話番号又は電子メールアドレス）を明記して下さい。御記入いただいた個人情報は、提出意見・情報の内容に不明な点があった場合等の連絡・確認のために利用します。

また、これらの情報は意見・情報の内容に応じ、農林水産省内の関係部署、関係府省等に転送することがあります。

なお、氏名（法人又は団体の場合は名称）については、意見の内容とともに公表させていただく可能性がありますので、御承知置きください。公表の際に匿名を希望される場合は、意見提出時にその旨をお書き添えください。

6 意見・情報受付期間

令和3年8月8日～令和3年9月6日

（郵送の場合も締切日必着とします。）

7 公示資料（今回の意見公募の対象文書）

- ① 「農薬取締法第8条第1項に基づく再評価における公表文献の提出について（方針）（案）」
- ② 別添「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（案）」

8 参考資料

「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」

※今回の意見公募の対象文書ではありません。

農薬取締法第8条第1項に基づく再評価における 公表文献の提出について（方針）（案）

農薬取締法（昭和23年法律第82号。以下「法」という。）第8条第1項に基づく再評価を実施するに当たっては、農薬の安全性に関する科学的知見を収集し、農薬の登録を判断するリスク評価に活用することとし、再評価を受けるべき者に対して、公表文献の提出を下記のとおり要請することとする。

記

（1）公表文献の提出を求める範囲

法第8条第1項に基づく再評価の対象となる農薬。

（2）文献の収集期間

農薬取締法施行規則で再評価の実施期間を15年ごととしたことに鑑み、再評価において提出を求める公表文献については、少なくとも過去15年分とし、その起点を資料提出期限の終期の6か月前とする。

（3）提出期限

再評価を受けるべき者が提出すべき他の資料の提出期限と同日。

ただし、令和元年農林水産省告示第804号において、提出期限を令和3年10月1日から令和3年12月28日までと定められた有効成分については、公表文献のみ、提出期限を令和3年10月1日から令和4年3月31日までとする。

（4）公表文献の収集及び選択の方法

別添「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（案）」参照。

（参考）別添「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（案）」の概要

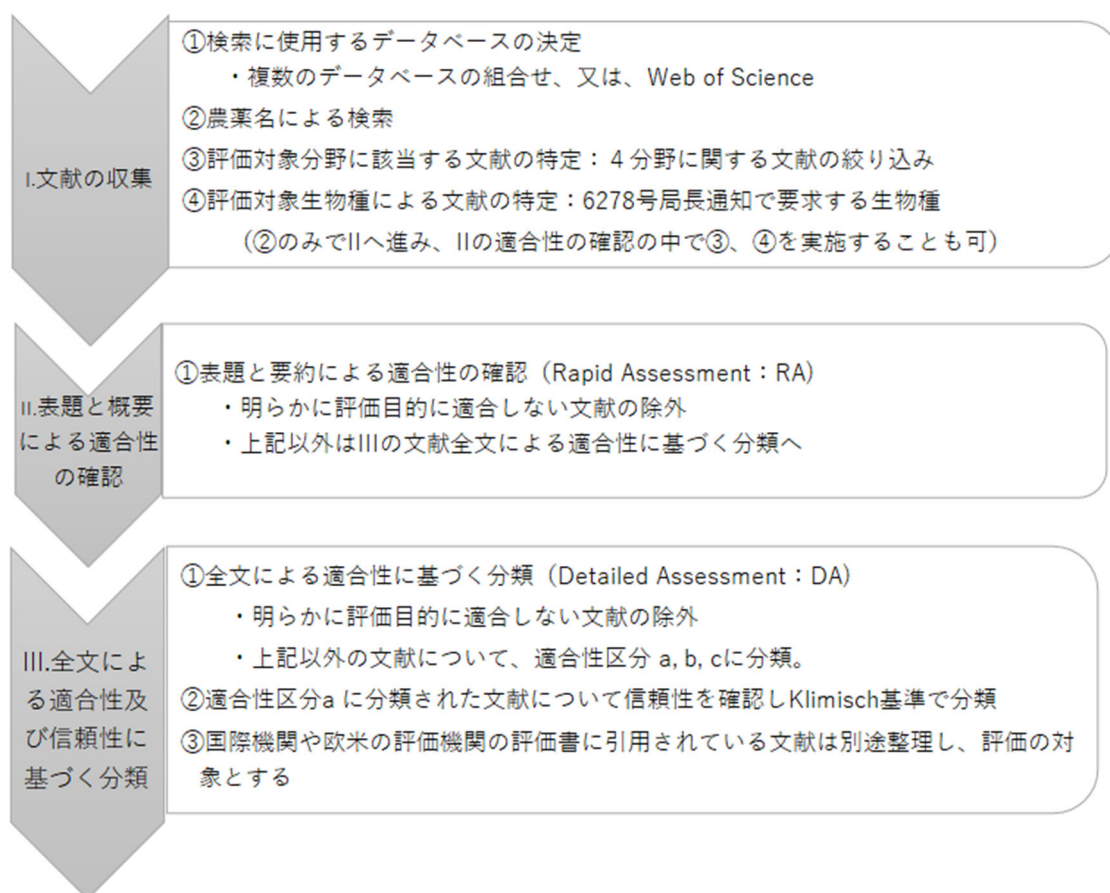
本ガイドラインは、法に基づき農薬の登録を判断する際のリスク評価において取り扱う公表文献の収集、選択等の手順を明確化することにより、公表文献の使用に関して一貫性及び透明性を確保することを目的としている。公表文献の収集、選択等に当たっては、システマティックレビュー（体系的な評価プロセス）（図1）を導入し、次に掲げる点に留意することとしている。

- 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。

- 収集に当たっては、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に基づく広範な文献検索を行う。
- 収集した文献を評価目的との適合性と結果の信頼性の確認結果に基づき分類する。

検索プロセスとその結果については、報告書にまとめることとしている。また、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との考えから、全文による適合性に基づく分類（Detailed Assessment）で適合性ありと判断された文献は、その原文のコピーをリスク評価機関に送付することとしている。

図1 システマティックレビューの枠組み



公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（案）

I. ガイドラインの目的

本ガイドラインは、農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号。以下「法」という。）に基づき農薬の登録を判断する際のリスク評価において取り扱う公表文献の収集及び選択の手順を明確化することにより、公表文献の使用に関する一貫性及び透明性を確保することを目的とする。

II. 基本的な考え方

法第 3 条第 2 項において、農薬を登録する際に必要な試験成績のうち、特定試験成績は、GLP 基準に従って実施した試験によるものであることを求めており、また、提出資料を農薬取締法施行規則（昭和 26 年 4 月 20 日農林省令第 21 号）に定めている。具体的な試験方法については、「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。）においてテストガイドラインを定め、そのテストガイドラインに基づき試験を実施することを要求し、その結果に基づき農林水産省が登録拒否基準（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、農薬の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、公表文献については、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、システマティックレビュー（体系的な評価プロセス）を導入し、以下の点に留意する。

- 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。
- 収集に当たっては、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に基づく広範な文献検索を行う。
- 収集した文献を評価目的との適合性と結果の信頼性を確認した上で、その結果に基づき分類する。

III. 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。併せて、データが掲載された原著が入手できる場合には、原著とともに総説及び成書も収集の対象とする。

IV. システマティックレビューによる文献検索

収集に当たっては選択バイアス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に基づく広範な文献検索を行う。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について、一定の基準で選択・評価を行うことである。その手順は基本的に、①漏れなく検索するための適切なデータベースの選択、②キーワードによる目的に合致する文献の選択、③評価目的と適合していない文献の除外、④採択された文献の適合性分類及び信頼性評価、である。今般提案するシステマティックレビューの枠組みを図1にまとめた。



図1 システマティックレビューの枠組み

システマティックレビューの基本原則である方法論の堅牢さ、透明性及び再現性を確保するために、その実施に当たり各プロセスについて一定の目安を設けておく必要がある。具体的には、文献の収集に当たり検索に使用するデータベース、収集の対象とする文献の範囲、文献を検索する手順、収集した文献の評価目的との適合性の確認とそれに基づく分類、結果の信頼性に基づく分類及び報告すべき事項が挙げられる。それぞれについて、以下のとおりとする。

1. 検索に使用するデータベース

広範な文献検索が可能であること、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、研究者に広く使用されている論文データベースを用いて検索することが望ましい。

日本の大学及び研究機関で広く利用されているデータベース並びに農薬の評価においてシステマティックレビューを導入している欧州で利用されている科学論文データベースとして AGRICOLA、BIOSIS、CABA、EMBASE、Medline、SCISEARCH、Toxcenter、CiNii Articles 等が知られている。これらの概要、包含する分野、収載する文献数等を表 1 にまとめた。

あわせて、複数のデータベースを横断的に検索可能な電子ジャーナルプラットフォームとして Web of Science、J-STAGE もよく利用されている。その概要は表 2 に示すとおりである。

今般のシステマティックレビューの目的である、広範な文献検索を行うこと及び一定の質を確保した論文検索を行うことを考慮すれば、表 1 に示すようなデータベースを、ヒトへの毒性、残留、環境生物への毒性及び環境動態の 4 つの分野（詳細は次の 2. を参照）をカバーできるように複数使用して網羅的な調査を実施することとする。さらに、使用したデータベースの適切性を判断するためにデータベースの情報を報告することとする。

上記に代えて、Web of Science を用いた検索も可とする。Web of Science は、掲載論文の中立性、収載数の多さに加え、複数のデータベースの一括検索が可能であり、検索結果から他のデータベースへのリンクなども利用できることから、Web of Science のみを用いたとしても、4 つの分野をカバーした網羅的な調査が可能である。

日本で出版されている論文を検索する際には J-STAGE も利用する。

表 1 代表的な科学論文データベースとその概要

データベース名	収載分野	収載範囲、文献数	更新頻度
AGRICOLA (Agriculture Online Access Database)	農業関連分野を広範に収載 生物学、生物工学、生態学、 植物学等	1970～現在 710 万論文 (2020/9 月現在)	月 1 回
BIOSIS (BIOSIS Previews /RN Database)	生物学、生物医学関連の最大の データベース 生物化学、免疫、病理、生理学、 毒性学、薬学等	1926～現在 2,780 万論文 (2019/4 月現在)	週 1 回
CABA	農業関連 生物学、生物工学、林学、植物学、 食品工学、栄養学、土壌、肥料学等	1973～現在 990 万論文 (2020/9 月現在)	週 1 回
CAplus/HCAplus /ZCAplus (Chemical Abstracts Plus)	化学関連 分析化学、生化学、化学工学、 有機化学等	1907～現在 5,460 万論文 (2020/9 月現在)	毎日
EMBASE	生物医学、薬学関連	1947～現在 3,430 万論文	毎日

	生化学、医学、法医学、薬学、公衆衛生、環境科学等	(2018/8月現在)	
ESBIOBASE (Elsevier BIOBASE)	生物学、生化学全般 応用微生物学、細胞生物学、生態学、環境科学、臨床医学、分子生物学、毒性学、神経科学、毒性学、植物学等	1994～現在 850万論文 (2020/9月現在)	週1回
FSTA (Food Science and Technology Abstracts)	食品製造に関する科学、技術 生化学、衛生学、毒性学、発行額、生理学、植物病理学等	1969～現在 159万論文 (2020/9月現在)	週1回
MEDLINE (PubMed)	米国国立医学図書館が提供する医学、看護、歯学、獣医学、保健医療分野から前臨床領域の文献を収載	1946～現在 3,000万論文 (2019/8月現在)	週6回
PQSCITECH (ProQuest Science & Technology)	科学、技術全般を収載 25のデータベース ¹⁾ を統合	1962～現在 3,360万論文 (2021/1月現在)	月1回
REGISTRY /ZREGISTRY (CAS REGISTRY)	無機科学、有機化学全般 ミネラル、混合物、高分子、塩、HTS化合物、核酸、たんぱく質等を対象	1800年代初期～現在 15,900万論文 (2020/6月現在)	毎日
SCISEARCH (Science Citation Index)	科学、工学、生物医学の広範な文献を収載	1974～現在 4,770万論文 (2019/8月現在)	週1回
Scopus	エルゼビアが提供。全分野 (科学、技術、医学、社会科学、人文科学)の文献を収載	1800年代～現在 8,200万論文 (2021/6月現在)	毎日
TOXCENTER	薬学、生化学、生理学、医薬や一般化学物質の毒性等	1907～現在 1,440万論文 (2019/8月現在)	週1回
CiNiiArticles	国立情報学研究所が提供する日本国内の学術論文、学協会誌等を収載	1950～現在 2,063万論文 (2021/6月現在)	週1回

¹⁾AEROSPACE, ALUMINIUM, ANTE, AQUALINE, AQUASCI, BIOENG, CERAB, CIVILENG, COMPUAB, CONFSCI, COPPERLIT, CORROSION, ELCOM, EMA, ENVIROENG, HEALSAFE, LIFESCI, LISA, METBUS, MECHENG, METADEX, OCEAN, POLLUAB, SOLIDSTATE, WATER

(参照) ※現在、参照先Webサイトにはアクセスできません。※

表2 代表的な電子ジャーナルプラットフォームとその概要

● Web of Science ➤ 世界最大の出版社に中立な引用索引・研究情報プラットフォーム ➤ 科学技術分野（1900 年～）、社会科学分野（1900 年～）及び人文科学分野（1975 年～）の主要な学術雑誌に掲載された文献の書誌・引用文献情報、1990 年以降の世界の重要会議、シンポジウム、セミナー等で発行された会議録の情報を収録。254 の専門分野に分類、収載され、毎週更新される。 ➤ 査読など一定の要件を満たした約 20,000 誌の雑誌に掲載された 1.7 億本の論文にアクセスし、検索結果の絞り込み、被引用数での並び替え、引用ネットワーク、引用文献検索等ができる。よく引用されている重要文献を調べることも可能。 ➤ 以下のようなデータベースに収載された文献の引用が可能。 Data Citation Index、Derwent Innovations Index、BIOSIS Previews、Biological Abstracts、BIOSIS Citation Index、Current Contents Connect、Zoological Record、Inspec、CABI:CAB Abstracts、CABI:Global Health、MEDLINE、FSTA – the food science resource、Russian Science Citation Index Chinese Science Citation Index、KCI - Korean Journal Database、SciELO Citation Index
● J-STAGE ➤ 科学技術振興機構が提供する、日本国内の科学技術情報の電子ジャーナルプラットフォーム。自然科学から人文・社会科学、さらに学際領域等の分野について、国内の 1,500 を超える発行機関が、3,000 誌以上のジャーナルや会議録等の刊行物を公開。

2. 収集の対象とする文献の範囲

評価に供する論文は、

- ① 対象とする農薬についての論文であること
- ② 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）、農作物及び畜産物への残留、生活環境動植物及び家畜に対する毒性並びに環境動態の4分野の評価対象となる影響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、②及び③の積集合（AND）を検索対象とする。

3. 文献を検索する手順

論文の収集及び選択を広範かつ透明性高く実施するため、まず（1）の条件で対象となる農薬に関する全論文を抽出し、引き続き、（2）、（3）の順にそれぞれの条件に該当する文献を絞り込むという手順とする。

(1) から (3) の検索キーワードは以下のとおりとする。なお、文献検索の段階で (2) 以降の絞り込みをかけず、評価目的の適合性評価において判断することも可とする。

(1) 対象とする農薬

- 当該農薬の有効成分 (ISO 名又は国内で用いられる名称、必要に応じ CAS 名、その他広く知られている名など)
- 代表的な製剤 (広く知られている製剤名)
- 安全性評価の上で考慮する必要がある代謝物、分解物¹等のその他成分がある場合には、その化合物も対象とする。

(2) 評価対象となる影響

- 2. ②に掲げるヒトに対する毒性、農作物及び畜産物への残留、生活環境動植物及び家畜に対する毒性並びに環境動態の 4 分野とする。
- これら 4 分野のそれぞれについて、設定された複数のキーワードのうちのいずれかを含む文献を選抜する。
 - ✓ Web of Science を使用する場合には、個別のキーワードではなく、表 3 に定める分野 (分類フィールド) に含まれる全文献とする。
 - ✓ その他のデータベースを使用する場合には、対象とする農薬の特性に合わせて、それぞれの分野の文献を網羅的に選抜できるよう表 4 を参考として適切なキーワードを組み合わせる文献を選抜する。

表 3 Web of Science を用いた検索における評価対象となる影響に関する分類フィールド

ヒトに対する毒性	toxicology public environmental occupational health
農作物及び畜産物への残留	plant sciences environmental sciences
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	toxicology environmental sciences entomology ecology
環境動態	environmental sciences

表 4 4 分野に関連する文献を検索するキーワード候補例

ヒトに対する毒性	mortality, skin irritation, eye irritation, sensitization, allergy, hypersensitivity metabolism, distribution, absorption, excretion, kinetic, PK, TK, cytochrome, enzyme mutagen, DNA, genotoxicity, carcinogen, cancer, tumor, oncology,
----------	---

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。

	immune, neurotoxicity, endocrine disruption/disruptors, hormone, development, developmental toxicity, reproduction, malformation, maternal toxicity, pregnancy, embryo, fetus, offspring dermal, epidermal, exposure, operator, worker, occupant, biomonitoring, medical, poison, apoptosis, necrosis, cytotoxic, cohort, epidemiology adverse effect, case control
農作物及び畜産物への残留	uptake, metabolism, metabolic, breakdown, translocation, degradation storage, stability residue, process, preharvest, postharvest, preplant, pre-/post-emergence processing factor, conversion factor hydroxylation, photolysis, rotation, succeed, supervised trial, field trial dietary exposure, MRL, maximum residue level/limit
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	bioaccumulation, bioconcentration, biomagnification, effect, biodiversity, protection goals, eco, impact, population, pest, endocrine disrupt, acute, chronic, long-term, ecotoxicology colony, hive, aquatic, freshwater macro-organism, micro-organism, microbial, biodegradation
環境動態	degradation, photo, hydrolysis, accumulate, dissipation, vapor pressure mobility, adsorption, desorption, persistent, pollution, contamination aged residue, column leaching, leach, lysimeter, drift, run-off, atmosphere, transport, long-range transport, short-range transport monitoring, surveillance, environmental, exposure, fate, residue

(3) 評価対象の生物種等

2. ②の4分野について、6278号局長通知に定める評価で対象とする試験種とし、表5のキーワードのいずれかを含む文献を検索する。

表5 評価対象となる生物種等に関するキーワード

ヒトに対する毒性	rat, mouse, dog, rabbit, monkey, pig, human, hen, S.typhimurium, E.coli
農作物及び畜産物への残留	crop, commodity, feed, livestock, hen, cattle, goat, pig, ruminant, cow, poultry
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	avian, bird, mallard duck, quail, bobwhite, lemna, algae, fish, crustacean, aquatic, chironomus, bumble/honey/solitary bee, pollinator, apis,
環境動態	soil, water, sediment

Web of Science で実施した検索結果例を別添1に示す。

日本語で検索する場合には上記キーワード例の和名を参考とする。キーワードについては必要に応じ見直しを図る。なお、対象となる農薬の毒性プロファイルや物性等、既知の情報から追加の検索が必要と判断される場合には、検索範囲がより広くなるように他のキーワードを用いても良い。

4. 収集した文献の評価目的との適合性の確認とそれに基づく分類

IV. の 1. から 3. の条件に従って検索、収集した公表文献を、評価目的との適合性に基づいて分類する。なお、適合性に関する分類は以下のように 2 段階に分けて実施し、評価目的と適合性が確認された文献については、暫定的な 3 つの区分への分類を行い、その上で信頼性の評価を実施する。別途リスク評価機関からガイダンス等で適合性基準が示されている場合には、そちらも参考に判断する。

なお、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ため、適合性分類、信頼性評価を経ずして、どの機関で評価に使用されたかという情報を付して、リスク評価機関に送付することとする。

（１）第１段階：文献の表題及び概要に基づく適合性評価（RA）

第１段階として、文献の表題及び概要に基づき、明らかに評価の目的と適合しない文献の除外を目的として選抜条件を設定して検証し、それに該当したものは以降の検討から除く。

文献の表題及び要約に基づき、明らかに評価の目的と適合しない文献とみなせるものとして、例えば、下記の①から⑮に該当するものが挙げられる。

- ① 当該農薬と関係しない論文（当該農薬の代替剤等）
- 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・化学的性状に関する論文
- 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において、当該文献が参照する一次資料（原著）の確認ができないもの
- 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に関する論文
- ⑬ IVの 2. の②に掲げる 4 分野に関係しない論文
- ⑭ 日本で登録されている処方以外の製剤に関する論文
- ⑮ コンピュータシミュレーション等を用いたドライラボのみの論文

(2) 第2段階：文献の全文に基づく適合性評価と分類 (DA)

第2段階として、第1段階（4.（1））で除外した以外の公表文献については、文献全文の内容に基づいて、以下の手順に従って評価目的との適合性を検証し、その結果により分類する。

(ア) 文献全文の内容に基づいて、評価の目的と適合しない文献の除外を目的として選抜条件を設定して検証し、除外理由を明記して以下の検討から除外する。具体的には、例えば4.（1）の①から⑮の他に、以下の条件に該当するものが挙げられる。

- ① 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
 - a) 試験方法が記載されていないもの
 - b) 適切に評価できる試験種で実施されていないもの
 - c) 適切な経路で投与／処理されていないもの
 - d) 投与又は処理した被験物質量が明記されていないもの
 - e) 添加に用いた媒体が確認できないもの
 - f) 分析法が記載されていないもの
- ② 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（ほ場条件、土性等）

(イ) 4.（2）(ア) で除外した以外の文献については、適合性があると判断した文献とし、分類基準を設定して全文をレビューし下記3つの区分（表6）に分類する（参照文献1,2,3）。

表6 評価目的への適合性がある文献の分類

区分	該当する文献
a	リスク評価パラメーター（ADI、ARfD、AOEL、残留基準、生活環境動植物の登録基準、水産 PEC 等）を設定又は見直すために利用可能と判断される文献
b	リスク評価パラメーターを設定する際の補足データとして利用が可能と想定される文献
c	a 又は b に分類されない文献

その際の分類基準としては、例えば以下のような項目が考えられる。

- 実施している試験環境がテストガイドラインで定める条件と合っていること
- 投与又は処理した被験物質の純度が明記されていること
- 統計解析が可能な動物数／例数が確保されていること
- 複数の用量で実施されていること（最低3用量で実施）

- 無処理区（コントロール区）が設定されており、テストガイドラインに照らしその結果が適正であること
- 解析方法及び結果が報告されていること

ヒトに対する毒性に関して、区分 a に該当するかどうかについては、食品安全委員会で示された「定量的データ」として分類される下記基準を参考としても良い。

- 公表文献で用いられた用量が、研究内容と同等である安全性試験で用いられた最低用量よりも低いこと
- 公表文献の研究結果が、他の試験結果と比較できる単位を用いて報告されていること
- 研究の結論、エンドポイント及び用量が正確で、信頼でき、妥当であることを実証するための十分な情報が公表文献中に提供されており、研究結果が再現される可能性があることと判断できること

5. 結果の信頼性に基づく分類

評価目的への適合性評価において「区分 a」に分類した文献については、論文の信頼性を評価する方法として国際的に広く用いられている Klimisch 基準（表 7）における分類を参考として、適切な分類基準を設定し、信頼性を評価する。

表 7 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（大抵は非 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、被験物質又は暴露経路の妥当性、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)（参考文献4）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。

ヒトに対する毒性については、Klimisch 基準に基づくデータの信頼性評価ツールとして、ToxRtool (Toxicological data Reliability assessment Tool)が ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods, 欧州代替法バリデーションセンター)により開発されているので、分類基準として活用可能である(別添2)(参照文献5)。
(<https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxrtool-toxicological-data-reliability-assessment-tool>)

それ以外の3分野については、6278号局長通知で定めるテストガイドラインへの適用状況を中心に分類基準を設定し、Klimisch 基準のどの分類に該当するかを判断する。

6. 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。報告書に記載すべき内容は以下のとおりとする。

- ① 検索に用いたデータベース、検索日及び検索に用いたデータベースに関する情報(用いたデータベースの特徴、文献検索時の文献数、更新頻度、等)
- ② 検索に使用したキーワード、検索の条件(AND/ORの条件も含む)
- ③ 評価目的との適合性評価(第1段階、第2段階)及び信頼性評価で設定した判断基準
- ④ 検索結果のまとめ:
 - ・ 農薬名で検索した総論文数、キーワードで絞り込みを行った場合には、その結果となる論文数
 - ・ 適合性評価の第1段階で適合とされた論文数、第2段階で「適合しない」「区分a」「区分b」「区分c」へ分類された論文数
- ⑤ 適合性評価の第2段階で「適合しない」と判断した論文リストとその理由
- ⑥ 適合性評価の第2段階で「区分a」「区分b」「区分c」へ分類された論文リストとその理由
- ⑦ 「区分a」について信頼性を評価した結果
- ⑧ EFSA、USEPA、JMPRの評価において評価書に結果が引用されている場合は、引用した機関、引用された評価書名、発行年等の情報
- ⑨ 文献に対して反論がある場合には、報告書の別添としてまとめ、文献リストにその旨を記載
- ⑩ ⑦について、リスク評価機関から別途フォーマットが提供されている場合には、そのフォーマットに従って文献情報を入力した結果も提出

①から⑩をまとめた報告書とともに、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との考えから、適合性評価の第2段階(全文評価)で適合性ありと判断された文献(区分a、b、cすべて)は、その原文のコピーをリスク評価機関に送付することとする。

なお、リスク評価機関が追加の公表文献等が必要と判断する場合には、追加情報を提出することとする。

V. 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。

VI. 参考文献

1. 内閣府食品安全委員会、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）
2. EFSA, 2011. Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009, EFSA Journal 2011; 9 (2): 2092
3. EPA, 2012. Guidance for considering and using open literature toxicity studies to support human health risk assessment, Office of pesticide programs U.S. Environment Protection Agency.
4. Klimisch H, Andreae M, Tillmann U, 1997. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 25, pp.1-5.
5. Schneider K, Schwarz M, Burkholder I, Kopp-Schneider A, Edler L, Kinsner-Ovaskainen A, Hartung T, Hoffmann S, 2009. “ToxRTool”, a new tool to assess the reliability of toxicological data. Toxicology Letters 189, pp. 138-144.

(別添 1) Web of Science (Core Collection) を用いた検索結果例 (2021/5/13 時点)

1. クロロピリホス (2006-2021)

検索条件	農薬名/分類フィールド	文献数 (生物種での絞り込み前)	文献数 (生物種での絞り込み後)
農薬名による総数	chlorpyrifos	7,575	-
ヒトに対する毒性	toxicology OR public environmental occupational health	2,285	1,037
農作物及び畜産物への残留	environmental sciences OR plant sciences	2,582	325
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	environmental sciences OR toxicology OR entomology OR ecology	4,413	541
環境動態	environmental sciences	2,515	1,311

直近 5 年の文献数 (生物種での絞り込み前 (カッコ内は絞り込み後))

出版年	2021	2020	2019	2018	2017
農薬名による総数	194 (-)	777 (-)	670 (-)	630 (-)	562 (-)
ヒトに対する毒性	29 (9)	174 (82)	160 (63)	153 (60)	131 (62)
農作物及び畜産物への残留	95 (15)	299 (38)	234 (31)	213 (35)	187 (32)
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	110 (15)	443 (69)	365 (62)	355 (57)	310 (44)
環境動態	90 (33)	291 (144)	227 (125)	208 (109)	180 (96)

2. グリホサート (2006-2021)

検索条件	農薬名/分類フィールド	文献数 (生物種での絞り込み前)	文献数 (生物種での絞り込み後)
農薬名による総数	glyphosate	9,223	-
ヒトに対する毒性	toxicology OR public environmental occupational health	1,077	355
農作物及び畜産物への残留	environmental sciences OR plant sciences	4,088	1,446
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	environmental sciences OR toxicology OR entomology OR ecology	2,812	356
環境動態	environmental sciences	1,757	1,153

直近 5 年の文献数 (生物種での絞り込み前 (カッコ内は絞り込み後))

出版年	2021	2020	2019	2018	2017
農薬名による総数	280 (-)	1081 (-)	955 (-)	892 (-)	733 (-)
ヒトに対する毒性	40 (11)	138 (61)	122 (46)	118 (38)	88 (35)
農作物及び畜産物への残留	146 (53)	488 (167)	419 (128)	384 (149)	343 (116)
生活環境動植物及び家畜に対する毒性	123 (20)	382 (52)	317 (40)	320 (33)	244 (43)
環境動態	102 (49)	273 (168)	214 (143)	195 (132)	165 (112)

3. イミダクロプリド (2006-2021)

検索条件	農薬名/分類フィールド	文献数 (生物種での 絞り込み前)	文献数 (生物種での 絞り込み後)
農薬名による総数	imidacloprid	4,530	-
ヒトに対する毒性	toxicology OR public environmental occupational health	542	130
農作物及び畜産物への 残留	environmental sciences OR plant sciences	1,054	248
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	environmental sciences OR toxicology OR entomology OR ecology	2,405	423
環境動態	environmental sciences	962	573

直近 5 年の文献数 (生物種での絞り込み前 (カッコ内は絞り込み後))

出版年	2021	2020	2019	2018	2017
農薬名による総数	188 (-)	555 (-)	458 (-)	441 (-)	372 (-)
ヒトに対する毒性	24 (6)	57 (15)	56 (12)	67 (14)	51 (10)
農作物及び畜産物への 残留	91 (19)	180 (44)	134 (28)	122 (25)	98 (29)
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	115 (23)	326 (72)	260 (60)	241 (68)	201 (43)
環境動態	87 (45)	169 (105)	129 (80)	111 (63)	91 (61)

4. アセタミプリド (2006-2021)

検索条件	農薬名/分類フィールド	文献数 (生物種での 絞り込み前)	文献数 (生物種での 絞り込み後)
農薬名による総数	acetamiprid	1,361	-
ヒトに対する毒性	toxicology OR public environmental occupational health	141	45
農作物及び畜産物への 残留	environmental sciences OR plant sciences	307	96
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	environmental sciences OR toxicology OR entomology OR ecology	654	91
環境動態	environmental sciences	284	157

直近 5 年の文献数 (生物種での絞り込み前 (カッコ内は絞り込み後))

出版年	2021	2020	2019	2018	2017
農薬名による総数	68 (-)	210 (-)	182 (-)	138 (-)	117 (-)
ヒトに対する毒性	7 (3)	18 (4)	35 (14)	18 (4)	10 (3)
農作物及び畜産物への 残留	27 (7)	64 (14)	57 (11)	41 (3)	22 (8)
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	39 (5)	111 (20)	98 (25)	62 (14)	56 (6)
環境動態	26 (13)	62 (29)	55 (34)	40 (22)	21 (14)

5. フェニトロチオン (2006-2021)

検索条件	農薬名/分類フィールド	文献数 (生物種での 絞り込み前)	文献数 (生物種での 絞り込み後)
農薬名による総数	fenitrothion	971	-
ヒトに対する毒性	toxicology OR public environmental occupational health	145	56
農作物及び畜産物への 残留	environmental sciences OR plant sciences	180	28
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	environmental sciences OR toxicology OR entomology OR ecology	374	43
環境動態	environmental sciences	175	93

直近 5 年の文献数 (生物種での絞り込み前 (カッコ内は絞り込み後))

出版年	2021	2020	2019	2018	2017
農薬名による総数	22 (-)	58 (-)	57 (-)	60 (-)	52 (-)
ヒトに対する毒性	4 (2)	9 (1)	10 (6)	4 (2)	6 (1)
農作物及び畜産物への 残留	6 (1)	9 (2)	11 (3)	8 (1)	10 (2)
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	10 (1)	16 (2)	20 (2)	20 (1)	14 (2)
環境動態	6 (2)	8 (5)	11 (6)	7 (4)	9 (6)

6. アセフェート+メタミドホス (2006-2021)

検索条件	農薬名/分類フィールド	文献数 (生物種での 絞り込み前)	文献数 (生物種での 絞り込み後)
農薬名による総数	acephate OR methamidophos	875	-
ヒトに対する毒性	toxicology OR public environmental occupational health	177	76
農作物及び畜産物への 残留	environmental sciences OR plant sciences	195	39
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	environmental sciences OR toxicology OR entomology OR ecology	433	20
環境動態	environmental sciences	179	78

直近 5 年の文献数 (生物種での絞り込み前 (カッコ内は絞り込み後))

出版年	2021	2020	2019	2018	2017
農薬名による総数	12 (-)	55 (-)	60 (-)	47 (-)	51 (-)
ヒトに対する毒性	2 (2)	7 (2)	4 (2)	8 (5)	7 (7)
農作物及び畜産物への 残留	4 (1)	21 (2)	11 (4)	9 (4)	15 (3)
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	7 (2)	28 (3)	24 (3)	22 (2)	26 (2)
環境動態	4 (6)	18 (5)	10 (3)	7 (4)	13 (7)

7. マラチオン (2006-2021)

検索条件	農薬名/分類フィールド	文献数 (生物種での 絞り込み前)	文献数 (生物種での 絞り込み後)
農薬名による総数	malathion	3,206	-
ヒトに対する毒性	toxicology OR public environmental occupational health	628	238
農作物及び畜産物への 残留	environmental sciences OR plant sciences	739	87
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	environmental sciences OR toxicology OR entomology OR ecology	1,403	156
環境動態	environmental sciences	676	297

直近 5 年の文献数 (生物種での絞り込み前 (カッコ内は絞り込み後))

出版年	2021	2020	2019	2018	2017
農薬名による総数	89 (-)	282 (-)	250 (-)	234 (-)	220 (-)
ヒトに対する毒性	11 (4)	51 (19)	41 (12)	38 (12)	33 (12)
農作物及び畜産物への 残留	25 (4)	66 (5)	53 (6)	56 (7)	54 (9)
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	39 (3)	110 (7)	101 (11)	91 (9)	99 (10)
環境動態	20 (9)	60 (28)	48 (22)	49 (26)	46 (20)

8. パラコート (2006-2021)

検索条件	農薬名/分類フィールド	文献数 (生物種での 絞り込み前)	文献数 (生物種での 絞り込み後)
農薬名による総数	paraquat	5,128	-
ヒトに対する毒性	toxicology OR public environmental occupational health	808	385
農作物及び畜産物への 残留	environmental sciences OR plant sciences	756	133
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	environmental sciences OR toxicology OR entomology OR ecology	1,020	63
環境動態	environmental sciences	341	142

直近 5 年の文献数 (生物種での絞り込み前 (カッコ内は絞り込み後))

出版年	2021	2020	2019	2018	2017
農薬名による総数	124 (-)	421 (-)	414 (-)	396 (-)	353 (-)
ヒトに対する毒性	25 (11)	63 (25)	74 (34)	62 (28)	47 (24)
農作物及び畜産物への 残留	29 (6)	65 (22)	67 (14)	48 (11)	43 (10)
生活環境動植物及び 家畜に対する毒性	42 (3)	75 (3)	101 (4)	84 (13)	59 (5)
環境動態	22 (8)	26 (12)	37 (18)	24 (10)	21 (6)

(別添 2) ToxRtool の信頼性評価項目 (*in vivo* 試験) 次頁につづく

Explanations are available for most criteria and show up, when the cursor is moved over the criteria field. Please read carefully! Red criteria: the maximum score is needed for these criteria to achieve reliability category 1 or 2 (see worksheet Explanations): Please evaluate with special care!	
Criteria	
No.	Criteria Group I: Test substance identification
1	Was the test substance identified?
2	Is the purity of the substance given?
3	Is information on the source/origin of the substance given?
4	Is all information on the nature and/or physico-chemical properties of the test item given, which you deem <u>indispensable</u> for judging the data (see explanation for examples)?
Criteria Group II: Test organism characterisation	
5	Is the species given?
6	Is the sex of the test organism given?
7	Is information given on the strain of test animals plus, if considered necessary to judge the study, other specifications (see explanation for examples)?
8	Is age or body weight of the test organisms at the start of the study given?
9	For repeated dose toxicity studies only (give point for other study types): Is information given on the housing or feeding conditions?
Criteria Group III: Study design description	
10	Is the administration route given?
11	Are doses administered or concentrations in application media given?
12	Are frequency and duration of exposure as well as time-points of observations explained?
13	Were negative (where required) and positive controls (where required) included (give point also, when absent but not required, see explanations for study types and their respective requirements on controls)?
14	Is the number of animals (in case of experimental human studies: number of test persons) per group given?
15	Are sufficient details of the administration scheme given to judge the study (see explanation for examples)?
16	For inhalation studies and repeated dose toxicity studies only (give point for other study types): Were achieved concentrations analytically verified or was stability of the test substance otherwise ensured or made plausible?
Criteria Group IV: Study results documentation	
17	Are the study endpoint(s) and their method(s) of determination clearly described?
18	Is the description of the study results for all endpoints investigated transparent and complete?
19	Are the statistical methods applied for data analysis given and applied in a transparent manner (give also point, if not necessary/applicable, see explanations)?
Criteria Group V: Plausibility of study design and results	
20	Is the study design chosen appropriate for obtaining the substance-specific data aimed at (see explanations for details)?
21	Are the <u>quantitative</u> study results reliable (see explanations for arguments)?

	A Numerical result leads to initial Category:
	B Checking red scores leads to revised Category:
	C Evaluator's proposal: Category:
	D Justification in case evaluator deviates from B:
Optional documentation of observations with importance to relevance (not part of the reliability assessment)	
	During the course of the quality assessment observations may be made which are important for discussing the relevance of the data for specific purposes. The optional possibility is provided here to document these observations for future use.
	What is the purpose of this quality evaluation (data documentation for use under REACH, classification activity under GHS, ECVAM validation activities, other)?
	Study conducted according to recent OECD or EU guidelines (or other, e.g. national guidelines)? If yes, which ones? Study conducted under GLP conditions?
	(If not a guideline study): Does a guideline exist for the study endpoint(s) under investigation?
	Are you aware of relevant deviations from the guideline(s) in the study evaluated? If yes, which one?
	Did you make observations with importance to the regulatory use of the data (example 1: evaluator may hint that a whole body inhalation study was performed with a substance, for which profound percutaneous absorption is expected or known, leading to substantial percutaneous uptake in addition to inhalation uptake; example 2: an Ames reversion assay was performed with strains able to identify frame-shift mutations only or without external metabolic activation; example 3: evaluator is in possession of positive evidence that the results obtained with the in vitro study under evaluation, in conjunction with known toxicokinetic data, are useful to assess the nephrotoxicity of the substance in humans)?
	Would you like to make other/general comments on the usability of the data?