参考資料５

再評価における公表文献の提出について

令和３年 10 月１日付け３消安第 3460 号農林水産省消費・安全局長通知

（１）公表文献の提出を要求する範囲

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始期の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。

（４）公表文献の収集、選択等の方法

「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」参照。

（５）提出すべき資料の代替

同一の有効成分を含有する農薬について、公表文献に関する報告書及び公表文献の写し（以下「公表文献等」という。）が同一の提出期限の再評価に供するために提出されている場合においては、別添様式による代替書を、公表文献等に代えて提出することができる。この場合において、利用しようとする公表文献等を提出した者が当該申請者と異なる場合にあっては、当該申請者は、利用しようとする公表文献等を提出した者が当該公表文献等を利用して差し支えない旨を記した書類を添付しなければならない。

（６）経過措置

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、公表文献に関する提出期限を令和３年 10 月１日から令和４年６月 30 日までとする。また、同告示において、提出期限を令和４年１月４日から令和４年３月 31 日までと定められた有効成分については、公表文献に関する提出期限を令和４年１月４日から令和４年６月 30 日までとする。

以　上

（別添様式）

公　表　文　献　等　代　替　書

年　月　日

農林水産大臣　殿

住　所
氏　名　［法人の場合にあっては、その名称及び代表者の氏名］

下記のとおり、再評価における公表文献の提出について（令和３年〇月〇日付け３消安第〇〇号農林水産省消費・安全局長通知）の（５）の規定に基づき、公表文献等の代替について申し出ます。

記

１．有効成分名

２．農薬の登録番号、種類及び名称

（日本産業規格Ａ４）

令和３年９月 22 日
農業資材審議会農薬分科会決定

# 公表文献の収集、選択等のためのガイドライン

## 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。

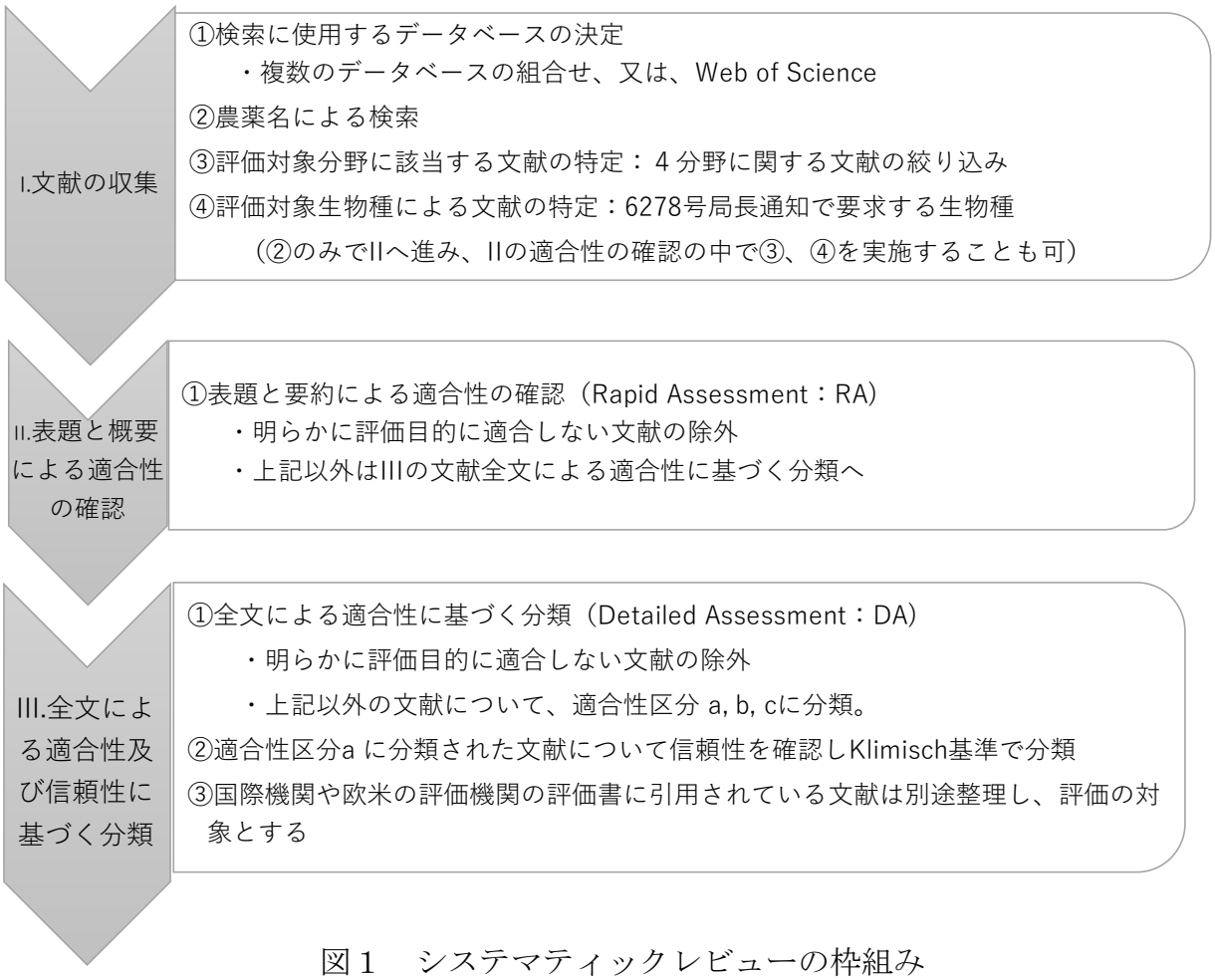


図１　システマティックレビューの枠組み

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。本検索の目的に鑑み、Web of Science の中でも全編のコンテンツを包括している Web of Science Core Collection を用いることとする。

日本で出版されている論文を検索する際には J-STAGE も利用可能である。

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<br>(Agriculture Online Access Database) | 農業関連分野を広範に収載<br>生物学、生物工学、生態学、植物学等 | 1970～現在<br>710 万論文<br>（2020／9 月現在） | 月 1 回 |
| BIOSIS<br>(BIOSIS Previews /RN Database) | 生物学、生物医学関連の最大のデータベース<br>生物化学、免疫、病理、生理学、毒性学、薬学等 | 1926～現在<br>2,780 万論文<br>（2019／4 月現在） | 週 1 回 |
| CABA | 農業関連<br>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<br>990 万論文<br>（2020／9 月現在） | 週 1 回 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| CAplus/HCAplus /ZCAplus (Chemical Abstracts Plus) | 化学関連<br>分析化学、生化学、化学工学、有機化学等 | 1907～現在<br>5,460 万論文<br>（2020／9 月現在） | 毎日 |
| EMBASE | 生物医学、薬学関連<br>生化学、医学、法医学、薬学、公衆衛生、環境科学等 | 1947～現在<br>3,430 万論文<br>（2018／8 月現在） | 毎日 |
| ESBIOBASE (Elsevier BIOBASE) | 生物学、生化学全般<br>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<br>850 万論文<br>（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<br>生化学、衛生学、毒性学、発酵学、生理学、植物病理学等 | 1969～現在<br>159 万論文<br>（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<br>3,000 万論文<br>（2019／8 月現在） | 週 6 回 |
| PQSCITECH (ProQuest Science & Technology) | 科学、技術全般を収載<br>25 のデータベース [1)]を統合 | 1962～現在<br>3,360 万論文<br>（2021／1 月現在） | 月 1 回 |
| REGISTRY /ZREGISTRY (CAS REGISTRY) | 無機科学、有機化学全般<br>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<br>15,900 万論文<br>（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<br>4,770 万論文<br>（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<br>8,200 万論文<br>(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<br>1,440 万論文<br>（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<br>2,063 万論文<br>（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のある代謝物、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て文献を選抜する。

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<br>public environmental occupational health |
| 農作物及び畜産物への残留 | plant sciences<br>environmental sciences |
| 生活環境動植物及び家畜に対する毒性 | toxicology<br>environmental sciences<br>entomology<br>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<br>metabolism, distribution, absorption, excretion, kinetic, PK, TK, cytochrome, enzyme<br>mutagen, DNA, genotoxicity,<br>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,<br>development, developmental toxicity, reproduction, malformation,<br>maternal toxicity, pregnancy, embryo, fetus, offspring<br>dermal, epidermal, exposure, operator, worker, occupant, biomonitoring,<br>medical, poison, apoptosis, necrosis, cytotoxic, cohort, epidemiology<br>adverse effect, case control |
| 農作物及び畜産物への残留 | uptake, metabolism, metabolic, breakdown, translocation, degradation<br>storage, stability<br>residue, process, preharvest, postharvest, preplant, pre-/post-emergence<br>processing factor, conversion factor<br>hydroxylation, photolysis, rotation, succeed, supervised trial, field trial<br>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,<br>biomagnification, effect, biodiversity, protection goals, eco, impact,<br>population, pest, endocrine disrupt,<br>acute, chronic, long-term, ecotoxicology<br>colony, hive, aquatic, freshwater<br>macro-organism, micro-organism, microbial, biodegradation |
| 環境動態 | degradation, photo, hydrolysis, accumulate, dissipation, vapor pressure<br>mobility, adsorption, desorption, persistent, pollution, contamination<br>aged residue, column leaching, leach, lysimeter,<br>drift, run-off, atmosphere, transport, long-range transport, short-range transport<br>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,<br>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,<br>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。<br>･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）。<br>･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。<br>･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）。<br>・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。<br>・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)（参照文献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 別途、リスク評価機関から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

報告書の作成にあたっては、別添３に示す様式例を参考とする。

最終的に当該論文を評価に使用するかどうかの判断は、リスク評価機関自身が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）については、その全てのコピーを、①から⑩をまとめた報告書とともに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、求めに応じ、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．参照文献


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. クロルピリホス（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!<br>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 indispensable 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 quantitative 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)?<br>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<br>(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;<br>example 2: an Ames reversion assay was performed with strains able to identify frame-shift mutations only or without external metabolic activation;<br>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? |
| | |

## （別添３）報告様式例

報告者は「６．報告すべき事項」を報告書にまとめる際には、冒頭に、報告の概要（用いた検索プロセス、検索期間、検索結果等）を記載すること。

「６．報告すべき事項」に定めた各項目についてまとめる際には下記の様式例を参考とする。

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）。

（様式例 1）

表○　文献検索に用いたデータベースの概要

| データベース名 | データベースの特徴<br>収載分野、等 | 収載範囲、文献検索時の文献数 | 更新頻度 | 検索日 | 検索対象期間 |
|---|---|---|---|---|---|
| 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<br>3,000 万論文（2019／8 月現在） | 週 6 回 | 2021/08/03（複数日に検索した場合はすべて記載） | 2006/01/01～<br>2021/08/03 |
| Database 2 | | | | | |
| Database 3 | | | | | |
| | | | | | |

2. 検索に使用したキーワード、検索の条件

(1) 対象とする農薬

（様式例 2（1））

表○　検索に用いたキーワード：有効成分○○

| | |
|---|---|
| 一般名 | |
| IUPAC/CAS 名 | |
| CAS 番号 | |
| その他名称 | |

表○　検索に用いたキーワード：有効成分○○を含む製剤

| | |
|---|---|
| 製剤名 | |
| その他名称 | |

表○　検索に用いたキーワード：代謝物（または分解物）○○

| | |
|---|---|
| 一般名 | |
| IUPAC/CAS 名 | |
| CAS 番号 | |
| その他名称 | |

有効成分、代謝物及び製剤について一般名、IUPAC/CAS 名、CAS 番号を OR で結んで検索

検索対象となる有効成分、代謝物や分解物及び代表的な製剤名が複数ある場合にはすべて記載

(2) 評価対象となる影響

（様式例 2（2）-1）分野ごとに検索する場合

表○　4 分野に関連する文献の検索に用いたキーワード

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

（様式例 2（2）-2）影響ごとに検索する場合

表○　毒性に関連する文献の検索に用いたキーワード

| | |
|---|---|
| ヒトに対する毒性 | ① Mortality<br>② skin irritation OR eye irritation OR sensitization OR allergy OR hypersensitivity<br>③ metabolism OR distribution OR absorption OR excretion OR kinetic OR PK OR TK OR cytochrome OR enzyme<br>④ mutagen OR DNA OR genotoxicity<br>⑤ carcinogen OR cancer OR tumor OR oncology<br>⑥ immune<br>⑦ neurotoxicity<br>⑧ endocrine disruption/disruptors OR hormone<br>⑨ development OR developmental toxicity OR reproduction OR malformation OR maternal toxicity OR pregnancy OR embryo OR fetus OR offspring |

| | |
|---|---|
| | ⑩ dermal OR epidermal<br>⑪ exposure OR operator OR worker OR occupant OR biomonitoring<br>⑫ medical OR poison<br>⑬ apoptosis OR necrosis OR cytotoxic<br>⑭ cohort OR epidemiology<br>⑮ adverse effect OR case control |

① ～⑮の各影響について様式例 2（1）及び（3）のキーワードを AND で結んで検索

（様式例 2（2）-3）Web of Science（Core Collection）を用いた場合

ガイドラインの表 3 に従って分類フィールドを記載。

表○　評価対象となる影響に関する分類フィールド（Web of Science）

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

表○に定める分類フィールドに含まれる全文献を選抜

(3) 評価対象の生物種等

（様式例 2（3））

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

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

（様式例 3-1）評価目的との適合性（第 1 段階）で設定した判断基準

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、文献の表題及び要約に基づき、下記の①から⑮に該当するものは明らかに評価の目的と適合しない文献と見なした。

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

（様式例 3-2）評価目的との適合性（第２段階）で設定した判断基準

第２段階：文献の全文に基づく適合性評価（DA）

第１段階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した。

（ア） 評価の目的と適合しない文献の除外

文献全文の内容に基づき、下記の①から⑰に該当するものは明らかに評価の目的と適合しない文献と見なし、その論文リストと判断理由を表○に示した。

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
⑯ 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
⑰ 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） 評価の目的と適合した文献の分類

（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、下記の分類基準に従って、全文をレビューし３つの区分に分類した。

① 分類基準

1. 実施している試験環境がテストガイドライン（TG）で定める条件と合っていること
2. 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
3. 統計解析が可能な動物数／例数が確保されていること
4. 複数の用量で実施されていること（最低 3 用量で実施）
5. 無処理区（コントロール区）が設定されており、TG に照らしその結果が適正であること
6. 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た。

- 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と判断できること

② 分類区分

| 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 |

（様式例 3-3）結果の信頼性に基づく分類で設定した判断基準

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Klimisch基準における分類を参考として、下記の分類基準に基づき、信頼性を評価した。

表 1　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。<br>･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）。<br>･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。<br>･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）。<br>・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。<br>・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 |

（１）ヒトに対する毒性については、ToxRtool (Toxicological data Reliability assessment Tool)を分類基準として活用した。
（https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/toxrtool-toxicological-data-reliability-assessment-tool）

（２）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以下のような分類基準を設定し、Klimisch 基準のどの分類に該当するかを判断した。

(ア)農作物及び畜産物への残留
① 試験した作物が TG で定める代表的な作物か
② 試験系の条件が明記されているか（たとえば、作物の生育ステージ、ほ場の状況、処理量、処理方法、処理時期、PHI、サンプリング方法）
③ サンプリング後の試料保管中の被験物質の安定性が検証されているか
④ サンプリング後の試料の保管条件が明記されているか
⑤ 栽培条件（密度や仕立て）が適切であるか
⑥ 処理量が登録で定める GAP の範囲内であるか

(イ)生活環境動植物及び家畜に対する毒性

① 水生生物試験では、被験物質が水に溶解していること
② 供試した生物種の由来、飼育条件、系統、週齢、体重あるいは体長、等が明らかであること
③ 試験期間の環境（温度等）が TG に照らし適切であること
④ 試験期間を通じて計画した濃度で被験物質に暴露していること
⑤ 経時的な観察記録や結果の確認がなされていること

(ウ)環境動態

① 試験系の条件が明記されていること（たとえば、土壌の試験であれば、土質、pH、有機炭素含量、密度、水分含量、微生物活性等）
② 試験に使用した土壌等が TG で定める条件を満たしていること
③ サンプリング方法が TG で定めた条件をみたしていること
④ サンプリング後の試料の保管中の被験物質の安定性が検証されていること
⑤ サンプリング後の試料の保管条件が明記されていること

4. 検索結果のまとめ：

（様式例 4-1）各データベースを検索した結果のまとめ

表○　各データベースを検索した結果のまとめ [1)]

| データベース名 | MEDLINE（PubMed） | | |
|---|---|---|---|
| 検索日 [2)] | 2021/10/1 | | |
| 検索対象期間 | 2006 年から 2021/10/1 | | |
| 最終の更新日 | 2021 年 10 月第 1 週 | | |
| 検索に用いたキーワード | ① 様式例 2(1)で定めるキーワード<br>② 様式例 2(2)で定めるキーワード<br>③ 様式例 2(3)で定めるキーワード | | |
| 検索結果 | | | |
| 検索条件（キーワード) | ① | ①AND ② | ①AND② AND ③ |
| 対象とする農薬名で検索抽出した総論文数 | 4,530 | NA | NA |
| ヒトに対する毒性 | NA | 542 | 130 |
| 農作物及び畜産物への残留 | NA | 1,054 | 248 |
| 生活環境動植物及び家畜に対する毒性 | NA | 2,405 | 423 |

[1)] 検索に用いたそれぞれのデータベースについて記載

[2)] 複数日に検索した場合には、検索日及び検索抽出した総論文数をすべて記載

NA:　該当するデータなし

（様式例 4-2）すべてのデータベースの検索結果を統合したまとめ

表○　すべてのデータベースの検索結果を統合したまとめ

| | 論文数 |
|---|---|
| 対象とする農薬名で検索抽出した総論文数（全データベースの合計) | |
| データベース間の重複を除いた総論文数 [1)] | |
| ヒトに対する毒性に関する論文数 [1)] | |
| 農作物及び畜産物への残留に関する論文数 [1)] | |
| 生活環境動植物及び家畜に対する毒性に関する論文数 [1)] | |
| 環境動態に関する論文数 [1)] | |

[1)] 複数のデータベースを用いて検索して統合した場合に重複した論文数を除いた数

（様式例 4-3）評価目的との適合性評価（第 1 段階、第 2 段階）の結果のまとめ

表○　評価目的との適合性評価（第 1 段階、第 2 段階）の結果のまとめ

| 分野 | 該当する論文数[1)] | 第 1 段階 | | 第 2 段階 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 適合性なし | それ以外（第 2 段階へ） | 適合性なし | 適合性あり |
| 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<br>家畜に対する毒性 | | | | | |
| 環境動態 | | | | | |
| 上記以外 | | | | | |
| 合計 | | | | | |

[1)] 複数のデータベースを用いて検索して統合した場合に重複した論文数を除いた数

（様式例 4-4）適合性評価第 2 段階で適合性ありとされた文献と分類結果

表○　適合性評価第 2 段階で適合性ありとされた文献と分類結果

| 分野 | 該当する論文数 | | |
|---|---|---|---|
| | 区分 a | 区分 b | 区分 c |
| 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<br>家畜に対する毒性 | | | |
| 環境動態 | | | |
| 合計 | | | |

Web of Science (Core Collection)を用いて検索した場合は様式例 4-1 及び 4-2 に代えて、下記様式例を参考にしてまとめる。評価目的との適合性評価の結果は様式例 4-3 及び様式例 4-4 を参考にして報告。

（様式例 4-5）Web of Science (Core Collection)で検索した結果のまとめ

<table>
<tr><td>データベース名</td><td colspan="3">Web of Science (Core Collection)</td></tr>
<tr><td>検索日</td><td colspan="3">2021/10/1</td></tr>
<tr><td>検索対象期間</td><td colspan="3">2006 年から 2021/10/1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">検索に用いたキーワード</td><td colspan="3">① AND ② AND ③</td></tr>
<tr><td>①</td><td>②</td><td>③</td></tr>
<tr><td>ヒトに対する毒性</td><td rowspan="4">一般名 OR IUPAC/CA 名 OR CAS 番号<br>(様式例 2(1)で定めたキーワードを記載)</td><td>toxicology OR public environmental occupational health</td><td rowspan="4">(様式例 2(3)で定めたキーワードをそれぞれ記載)</td></tr>
<tr><td>農作物及び畜産物への残留</td><td>environmental sciences OR plant sciences</td></tr>
<tr><td>生活環境動植物及び家畜に対する毒性</td><td>environmental sciences OR toxicology OR entomology OR ecology</td></tr>
<tr><td>環境動態</td><td>environmental sciences</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="4">検索結果</td></tr>
<tr><td>検索条件（キーワード）</td><td>①</td><td>①AND②</td><td>①AND②AND③</td></tr>
<tr><td>対象とする農薬名で検索抽出した総論文数</td><td>4,530</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>ヒトに対する毒性</td><td>NA</td><td>542</td><td>130</td></tr>
<tr><td>農作物及び畜産物への残留</td><td>NA</td><td>1,054</td><td>248</td></tr>
<tr><td>生活環境動植物及び家畜に対する毒性</td><td>NA</td><td>2,405</td><td>423</td></tr>
<tr><td>環境動態</td><td>NA</td><td>962</td><td>573</td></tr>
</table>

NA: 該当するデータなし

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
（様式例５）

表○　適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断した論文とその理由

| リスト No. | データ要求（項目番号） | 著者 | 出版年 | 論文表題 | 掲載誌名、号、ページ等 | 判断理由 [1)] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 5-1 | II5.4 | xxx et al | 2015 | Effects of xxx on oxidative stress in peripheral white blood cells. | xxx, 2, pp.15-30 doi: xxx | 投与に用いた媒体が確認できない |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

[1)] 適合性評価の第 2 段階で「適合しない」と判断する基準（様式例 3-2（ア））に示した番号で記載しても良い。

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
（様式例 6-1）分類結果「区分ｂ」

表○　適合性評価の第 2 段階で「区分ｂ」と判断した論文とその理由

| リスト No. | データ要求（項目番号） | 著者 | 出版年 | 論文表題 | 掲載誌名、号、ページ等 | 判断理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6-1-1 | II 5.4 | xxx et al | 2012 | Comparison of the in vivo and in vitro genotoxicity of xxx | xxx, 2, pp.100-108 | 作用機構の解明試験。定性的データとして提出 |
| 6-1-2 | II 5.4 | xxx et al | 2015 | Review of genotoxicity studies of xxx | xxx, 5, pp.1-30 doi: xxx | 総説であり二次情報として提供。 |
| 6-1-3 | II 5.5 | xxx et al | 2010 | xxx toxicity and carcinogenicity | xxx, 7, pp.153-168 | 動物数は十分だが、投与量が通常暴露すると推定される量にくらべ高いため、定性的データとして提出。<br>投与量：0, 500, 2500 mg/kg bw/day |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6-1-3 | II 5.6 | xxx et al | 2012 | Reproductive toxicity of xxx exposure in female SD rat. | xxx, 2, pp.65-78 | 投与量は GLP 試験と同程度であるが、試験が 1 投与量のみで実施.。<br>定性的データとして提出<br>投与量：0, 5 mg/kg bw/day |
| 6-1-4 | II 5.7 | xxx et al | 2015 | Neurodevelopmental toxicity on Wistar rats | xxx, 5, pp.1-13<br>doi: xxx | 投与量は GLP 試験と同程度であるが、2 用量のみの実施であり、試験動物数も 5 匹と非常に少ない。<br>用量相関性が認められないため、定量的データとはみなせない。<br>投与量：0, 5, 25 mg/kg bw/day<br>反論提出（別添〇を参照） |
| | | | | | | |

（様式例 6-2）分類結果「区分ｃ」

表〇　適合性評価の第 2 段階で「区分ｃ」と判断した論文とその理由

| リスト No. | データ要求（項目番号） | 著者 | 出版年 | 論文表題 | 掲載誌名、号、ページ等 | 判断理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6-2-1 | II 5.8 | xxx et al | 2018 | Impact of the formulant concluding xxx on the rat gut microbiome. | xxx, 10, pp.15-23<br>doi: xxx | 影響を判断する際の科学的な基準が不明確。検体を採取した際の月令や日時が不明。体重。摂餌量が記録されていない。無処理区の検出値が通常認められるよりも非常に低値。他の化合物も含め多くの物質を投与しているため、対象物質の影響と判断できない。 |
| | | | | | | |

7. 適合性評価の第 2 段階で「区分 a 」と判断した論文リスト及び信頼性を評価した結果

（様式例 7）

表○　適合性評価の第 2 段階で「区分 a 」と判断した論文リスト及び信頼性を評価した結果

| リスト No. | データ要求（項目番号） | 著者 | 出版年 | 論文表題 | 掲載誌名、号、ページ等 | Klimisch 分類 | 判断理由 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7-1 | II5.5 | xxx et al | 2017 | Xxx use and cancer incidence in agricultural health study | xxx, 1, pp,409-450<br>doi: xxx | 2 | 様式 3-2（イ）で設定した適合性評価基準に該当。<br>投与量：0, 5, 25, 125 mg/kg bw/day<br>NOAEL: xx mg/kg bw/day<br>LOAEL: xx mg/kg bw/day<br>本試験は in vivo 試験であり、ToxRtool 解析でスコアーが 15 |
| 7-2 | II5.6 | xxx et al | 2018 | Effects of chronic exposure of xxx to pregnant mice on hepatic metabolism in offspring | xxx, 2, pp,40-45<br>doi: xxx | 2 | 様式 3-2（イ）で設定した適合性評価基準に該当。<br>投与量：0, 5, 25, 125 mg/kg bw/day<br>NOAEL: xx mg/kg bw/day<br>LOAEL: xx mg/kg bw/day<br>本試験は in vivo 試験であり、ToxRtool 解析でスコアーが 16 |
| | | | | | | | |

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

（様式例 8）

表○　適合性評価の第 2 段階で「適合」と判断した論文で EFSA、USEPA、JMPR の評価書に結果が引用されている論文

| リスト No. | データ要求（項目番号） | 著者 | 出版年 | 論文表題 | 掲載誌名、号、ページ等 | 評価機関 | 評価書情報（発行年等） | 備考 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8-1 | II 5.5 | xxx et al | 2012 | xxx affects methylation in the promoter regions of tumor suppressors | xxx, 2, pp.100-108 doi: xxx | JMPR | 2017 Part II, pp.5-18 | 反論提出（別添○を参照） |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |