

微生物農薬の評価及び評価に関する試験成績の取扱いの見直しについて（案）

1. 背景

微生物農薬の評価は、これまで、「微生物農薬の登録申請に係る安全性評価に関する試験成績の取扱いについて」（平成9年8月29日付け農産第5090号農林水産省農産園芸局長通知）及び「微生物農薬の登録申請に係る安全性評価に関する試験成績の取扱いについて」（平成9年8月29日農林水産省農産園芸局植物防疫課長通知）（以下、併せて「微生物ガイドライン」という。）に基づき審査を行い、登録しているところ。微生物ガイドラインは、制定時の諸外国のデータ要求やテストガイドラインを参照して作成されたが、その後、内容の改正は行われていない。最新の科学的知見に基づき審査を行うため、諸外国のデータ要求やテストガイドラインを参考に、微生物ガイドラインの改正を検討しているところ。

第1回生物農薬評価部会（令和4年10月7日）において、現行の欧米のデータ要求と比較し、微生物ガイドラインにおいて不足している事項及び過剰なデータ要求となっている項目について改正を行う方針についてご了承いただいた。

第1回生物農薬評価部会で議論いただいた項目の検討の進捗及びこれらの検討を進める中で追加の検討が必要と考えられた項目は以下のとおり。

2. 改正内容（案）

2-1 第1回生物農薬評価部会で議論いただいた項目

（1）代謝物に係る情報

ア. 第1回生物農薬評価部会での議論

微生物ガイドラインでは毒素について情報の提出を求めているが、微生物は毒素以外にも生物活性を有する代謝物を産生すること、EUの改正規則では代謝物の暴露量に関する情報が要求されることから、毒素に係る情報に加え、代謝物に係る基本的情報、原体中濃度及び暴露量の推定に係る資料等を申請者に求めることとされた。

イ. 本日議論いただきたいこと

新たに情報収集の対象とされる代謝物は、OECDの作業文書及びEUのガイダンスを踏まえ、二次代謝物¹としてはどうか。二次代謝物について広く公表文献から基本的情報を求め、ヒトに対して毒性のある二次代謝物については原体中濃度及び暴露量の推定に係る資料を求めることとしてはどうか。

¹ OECDの作業文書における二次代謝物の定義：微生物、特に真菌類が、その一次代謝過程には必須ではないが、（中略）一次代謝産物から特殊な経路（例えば、アセチルコエンザイムAやアミノ酸に由来するポリケチドやメバロン酸経路）で生合成し、（中略）他の微生物や生物との競争、共生、物質輸送など、当該微生物の生存機能に関連すると考えられるいくつかの生物活性を示すもの。（出典：Working Document on the Risk Assessment of Secondary Metabolites of Microbial Biocontrol Agents, 2018）

評価の対象とする毒素及び二次代謝物について、収集すべき情報の具体的な内容及びその評価フロー（案）について、別紙1のとおり案を作成したので議論いただきたい。

ウ. 今後の検討事項

今後、一次代謝物、二次代謝物、毒素等の用語の定義の整理及び今回議論いただくフロー図を基に毒素・二次代謝物のヒトに対する影響評価に係るガイドンスの作成を行う。

(2) 皮膚感作性試験・眼刺激性試験・遺伝毒性試験

ア. 第1回生物農薬評価部会での議論

現行の欧米のテストガイドラインや化学物質に係る OECD のテストガイドラインに即していない皮膚感作性試験を、OECD のテストガイドライン 406 及び 429 に即した実施を要求することとされた。

イ. 本日議論いただきたいこと

微生物ガイドラインにおける眼刺激性試験^{※1}及び遺伝毒性試験^{※2}についても、化学農薬で要求している OECD のテストガイドラインに即した実施を要求することとしてはどうか。

※1 : OECD Test No. 405, 437, 438, 460, 491, 492

※2 : 復帰突然変異 OECD Test No. 471

染色体異常 OECD Test No. 473, 487, 490

小核 OECD Test No. 474

遺伝子突然変異又は DNA 損傷 OECD Test No. 488, 489

(3) 土壌微生物影響試験

ア. 第1回生物農薬評価部会での議論

微生物ガイドラインでは細菌、放線菌等の土壌微生物を用いた試験データの提出を求めているが、欧米では当該情報の提出が求められないことから、公表文献から有害性の有無を考察することとされ、その際、既知の情報から有害性に関する考察ができない場合に、土壌微生物影響試験を行うこととされた。

イ. 本日議論いただきたいこと

土壌微生物影響試験については、①菌数しか測定しておらず土壌微生物への影響を必ずしも適切に評価できていないこと、②現状において代替可能な適切な試験方法がないこと、③欧米においても試験を求めていることから、試験成績の提出を不要とするものの、公表文献による土壌微生物への影響についての考察及び微生物農薬の成分となっている微生物（以下、農薬微生物）の生物学的性質による土壌環境中での動態の考察を求めることとし、土壌微生物への影響があると判断される場合には環境中動態試験を行うこととしてはどうか。

(4) 公表文献

ア. 第1回生物農薬評価部会での議論

化学農薬については、「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和3年9月22日農業資材審議会農薬分科会決定）」において、文献検索を行う際に用いるデータベースや検索キーワード等が定められているが、微生物に関する情報を検索するために追加すべき検索キーワード等があれば、微生物ガイドラインに示すこととされた。

イ. 今後の検討事項

毒素及び二次代謝物に係る文献検索も含め、文献検索を行う際に用いるデータベース、検索キーワード等については、要求する試験成績や評価の考え方等の議論が成熟した段階で検討に着手する。

(5) その他

ア. 第1回生物農薬評価部会での議論

テストガイドラインを示していない試験項目（薬効・薬害）、別の通知に基づき提出を求めている製剤の物理的・化学的性状に係る試験の要求を微生物ガイドラインに追加し、一本化することとされた。

イ. 今後の検討事項

上記の項目のほか、微生物ガイドラインでは規定されていない、微生物農薬登録後の原体製造場追加・変更時又は原体の製造方法変更時における農薬原体の同等性の評価方法についても検討する。

農薬原体の同等性の評価方法として以下のことを検討中。

- 1 農薬微生物の株の同等性を示す遺伝情報
- 2-1 原体中の農薬微生物、二次代謝物及び添加物の含有量の比較
- 2-2 毒素・二次代謝物及び添加物等の毒性が農薬原体の毒性に与える影響の評価

2-2 上記の他に検討が必要と考えられた項目

(1) 単回経皮投与試験

微生物ガイドラインでは、ヒトに対する安全性試験の単回経皮投与試験により経皮毒性だけでなく皮膚刺激性も評価している。欧米の評価法との整合性の観点から、単回経皮投与試験に加え皮膚刺激性試験も要求し、皮膚刺激性試験の成績を基に皮膚刺激性を評価することとしてはどうか。

また、単回経皮投与試験については、化学農薬における試験条件に準じて、単回経口投与試験で影響が認められた場合に要求することとしてはどうか。

(2) 霊長類影響試験

微生物ガイドラインでは、農薬微生物がウイルスであって、細胞培養試験で哺乳動物細胞に感染性が認められた場合等に、繁殖毒性試験、ウイルス発がん性試験、免疫不全誘起試験のほか霊長類影響試験を要求している。欧米において現在は霊長類影響試験を要求していないことを踏まえ、微生物ガイドラインにおいても当該試験の実施は不要としてはどうか。

(3) 蜜蜂影響試験

微生物ガイドラインでは微生物農薬の成分となっている微生物が糸状菌である場合に成虫接触暴露試験を求め、それ以外の場合には成虫経口暴露試験を求めている。今般、蜜蜂への潜在的な毒性影響をよりの確に評価するため、すべての微生物農薬について成虫経口暴露試験を要求し、当該微生物が糸状菌である場合には、接触による感染も考えられることから、成虫接触暴露試験も要求することとしてはどうか。

(4) その他

ヒトに対する安全性試験について、微生物ガイドラインで第三段階試験として実施を求めている繁殖毒性試験、ウイルス発がん性試験及び免疫不全誘起試験は、試験成績の取扱いに関する記載がない。また、第一段階試験として実施を求めている細胞培養試験は、感染性、毒性、形質転換が認められなかった場合及び感染性、毒性が認められた場合についての試験成績の取扱いに関する記載があったものの、形質転換が認められた場合については取扱いに関する記載がない。これらについて、別紙2のとおり試験結果に応じた取扱いを明確化してはどうか。

家畜・生活環境動植物に対する影響について、微生物ガイドラインでは第一段階試験で影響が認められた場合に、第二段階試験として環境中動態試験を行い、家畜・生活環境動植物に暴露の可能性がある場合には第三段階試験を検討することとなっている。他方、第三段階試験については試験方法が確立しておらず、具体的な試験名が規定されていない。したがって、今般の見直しでは、第一段階試験で影響が認められた場合又は第二段階試験の結果から暴露の可能性があるかと判断される場合には、別紙3のとおり、リスク管理措置の提案及び当該リスク管理措置の妥当性に係る考察を要求することとしてはどうか。また、今後の科学的知見の充実を踏まえ、必要に応じて見直すこととしてはどうか。

今後の検討事項

以下についてどのように考えるか検討する。

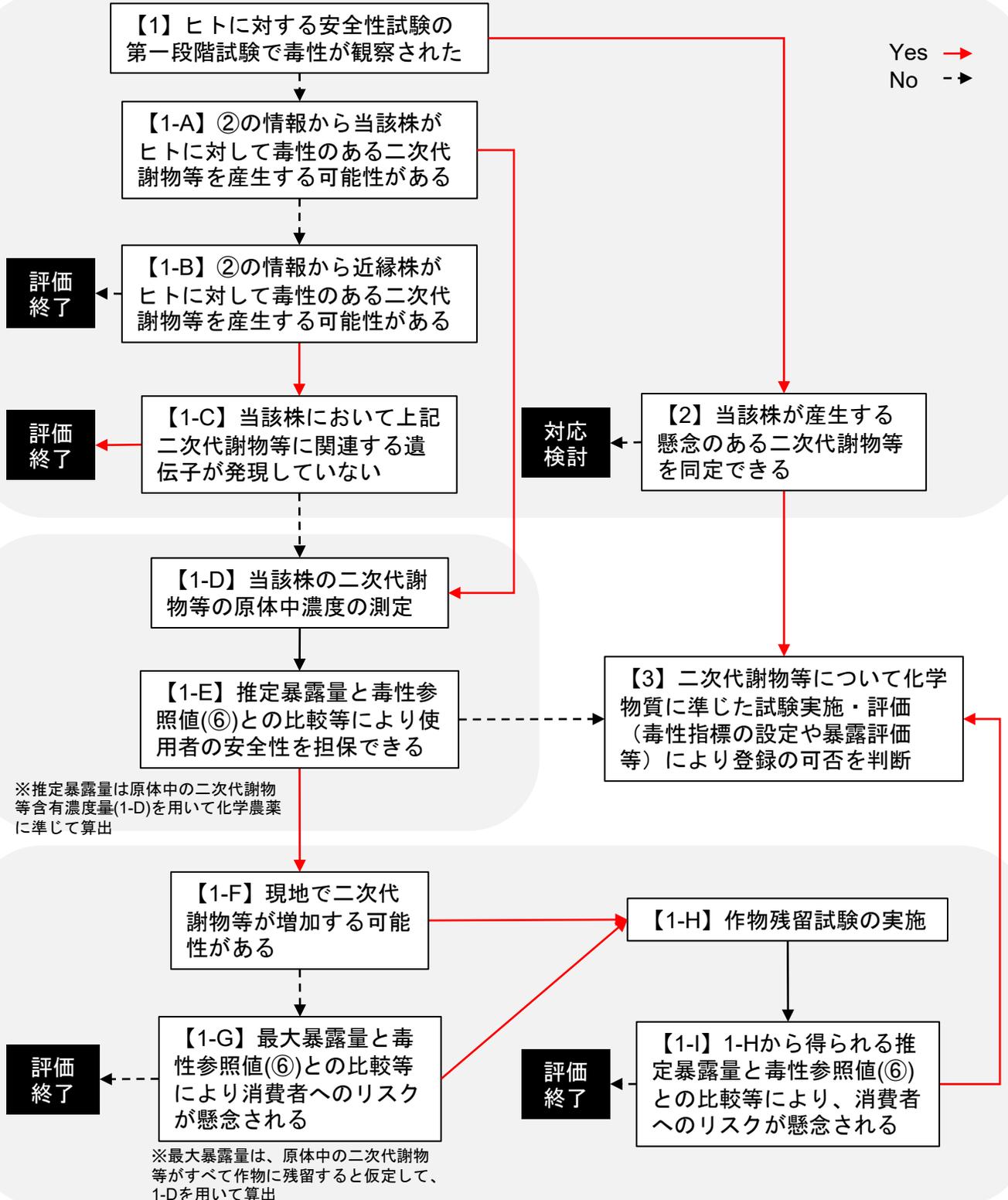
- ・農薬原体の同等性を判断する際の農薬微生物の遺伝情報の相同性
- ・多種多様な二次代謝物の中から、（人に対して毒性がある物質として）原体中濃度の測定や暴露量の推定が必要なものを選択する際の判断基準

毒素・二次代謝物のヒトに対する影響評価フロー（案）

当該株及び近縁株※が産生する毒素・二次代謝物について公表文献等により以下の情報を収集する。
（ウイルスについては情報収集不要）。

- ① 名称、化学的構造
- ② 毒性（情報の有無、種類、影響を受ける生物）、その他性質（安定性等）
- ③ 産生条件（微生物の作用機作との関係含む）
- ④ 産生量
- ⑤ 確認方法（同定方法、分析方法、ゲノム情報含む）
- ⑥ 二次代謝物等の毒性参照値（該当がある場合）
- ⑦ その他評価に必要と思われる事項（例：製剤の保管条件では増殖しないことの考察）

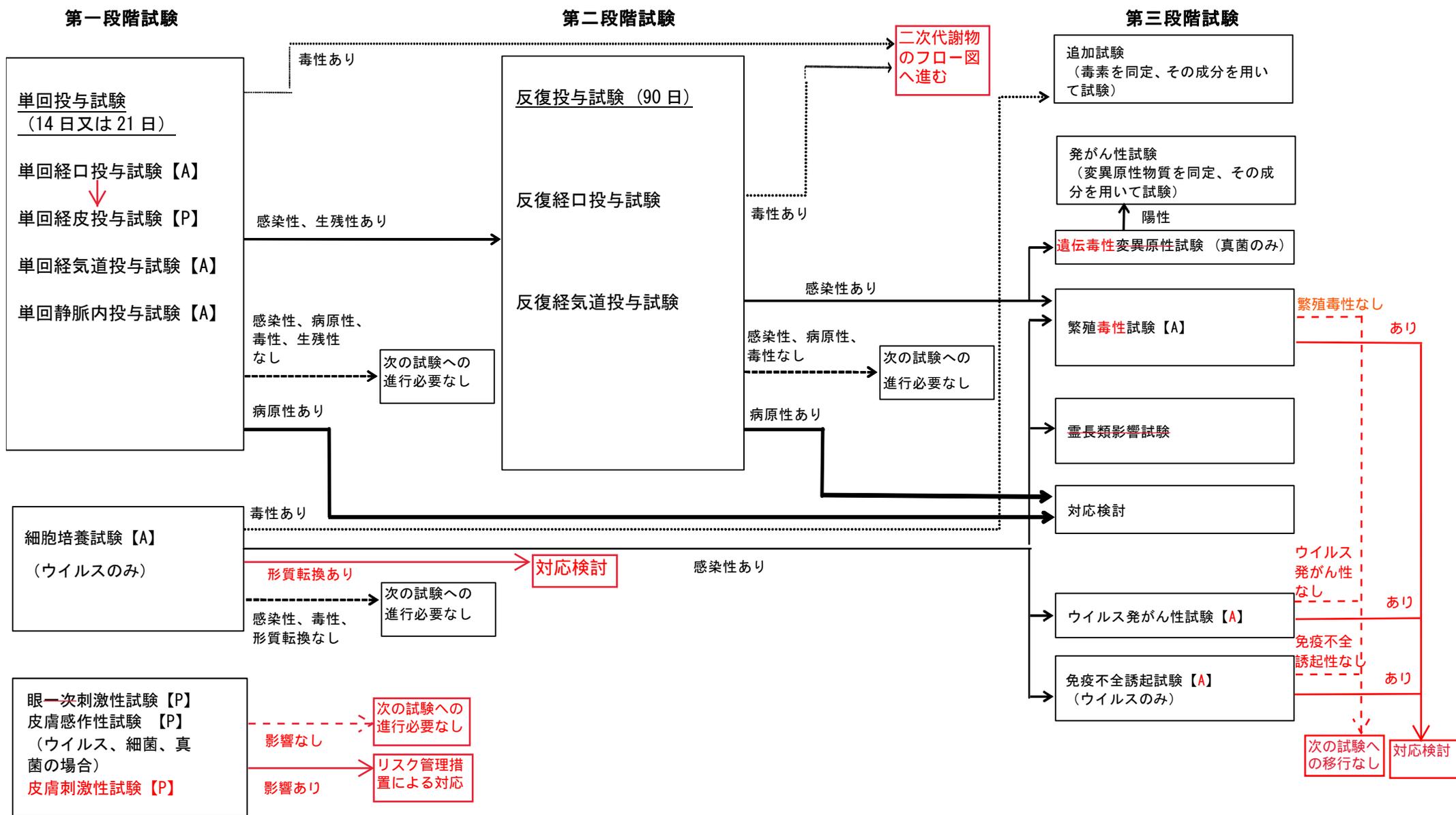
※情報収集の対象となる近縁株は、同種、同種の情報が無い場合又は所属する種が不明の場合は、同属内を限度とし、徐々に類縁関係の遠い種について情報収集する。



別図 1

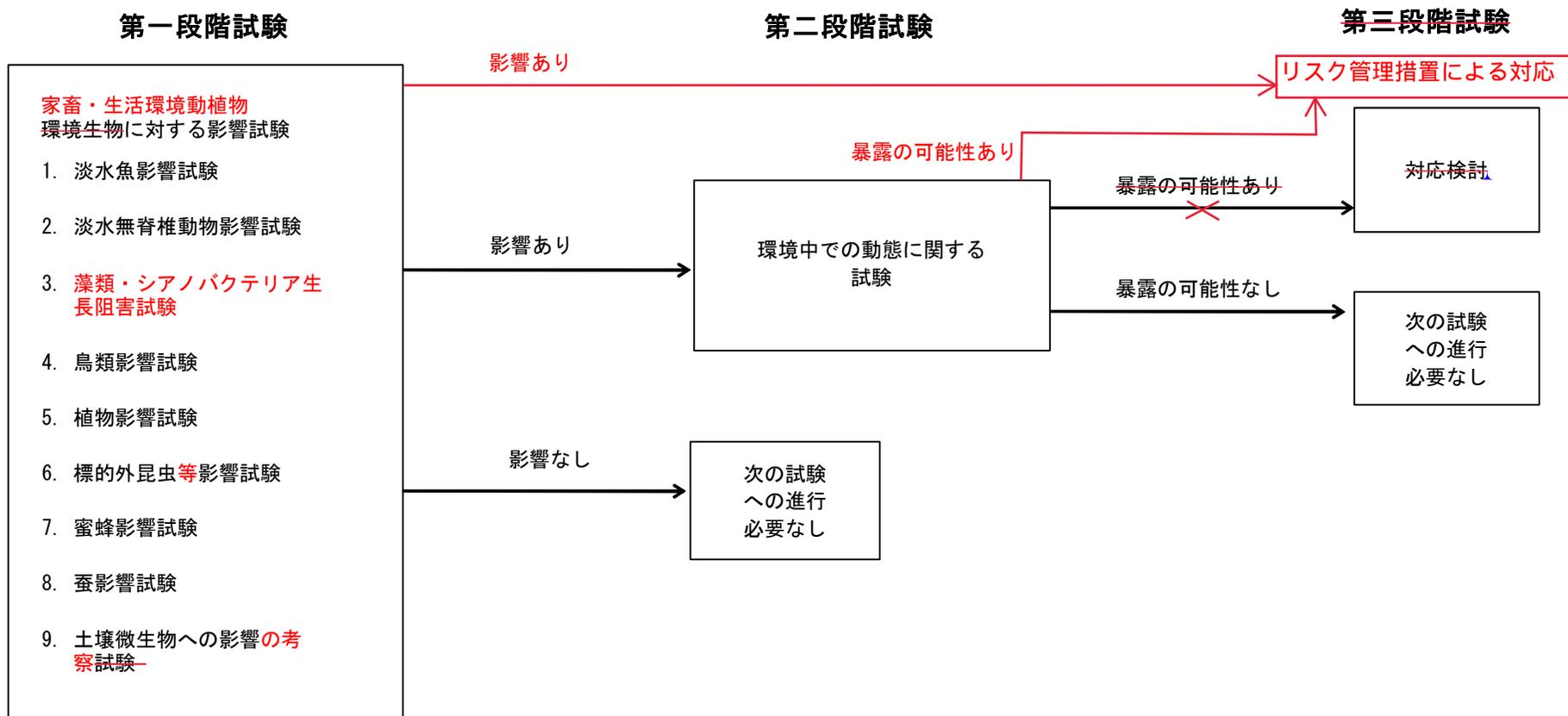
A : 原体
P : 製剤

ヒトに対する安全性試験成績



別図 2

家畜・生活環境動植物環境生物に対する影響、環境中での動態に関する試験成績



(注) 微生物の生物学的性質等の科学的な情報により安全であることが明らかでない科学的な根拠がある場合及び使用方法から暴露の可能性がない場合には試験を免除することがある。