

農業資材審議会農薬分科会農薬使用者安全評価部会での公表文献の取扱いについて

1. 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）に定められている試験方法に基づきGLP基準に従って実施された試験（安全性試験成績）を適切に評価することを基本としつつ、評価の目的との適合性、結果の信頼性があると判断した公表文献を農薬使用者への影響評価の検討対象にする。
2. 1.の結果、検討対象となった公表文献については、当該文献の結果の再現性、安全性試験成績との整合性、当該文献の結果の毒性学的意義等を踏まえて、評価への使用可能性を総合的に判断する。
3. 公表文献の収集及び選択¹、食品安全委員会の評価における基本的な考え方²は、欧米等の海外諸国や国際機関のガイダンス等を踏まえた内容であり、欧米等では食品からの暴露評価と、非食品からの暴露評価を共通のガイダンス等に基づいて実施している。
4. 我が国では食品からの暴露にかかるリスク評価は食品安全委員会、非食品からの暴露評価は本部会と分けて実施しているが、ともに同じデータパッケージを取扱うヒト健康への影響評価であること、暴露経路は異なるが、毒性学的プロファイル、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については、食品安全委員会における評価と共通である事項が多いことから、1.及び2.の判断に当たっては、食品安全委員会の評価における基本的な考え方²及び評価結果を参考とする。
5. その上で、農薬使用者への影響評価の観点から、以下の点に留意する。
 - (1) 適合性については、農薬使用者暴露許容量（AOEL）および急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）の検討に使用可能な「人に対する影響に関する研究」であり、評価に使用する観点で妥当な被験物質や試験系等により実施されたものとする。
 - (2) 食品安全委員会の評価において、検討対象外となり得る以下の文献についても検討対象とするかの判断を行う必要がある。
 - ア 動物を用いた経口投与以外の毒性分野の文献
 - イ 製剤を用いた毒性分野の文献
 - ウ コホート研究、症例対照研究、横断研究、症例報告等の疫学研究に関する文献のうち、暴露経路が食品以外の文献
6. さらに、疫学研究については、先行して農薬の評価に活用している欧米の評価結果も参照しつつ、我が国の農薬使用者への影響評価という観点から、我が国の農薬の使用実態（使用方法、使用量等）に照らし、当該疫学研究における農薬の使用方法等に留意し、審議する。

¹ 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）

² 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）

農薬使用者安全評価部会における公表文献の取扱いの検討について

1. 背景

- ・ 農薬の安全性をより一層向上させるため、農林水産省は、平成30年に農薬取締法を改正し、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全ての農薬について、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。
- ・ 再評価を先行して行っている欧米においては、農薬の毒性プロファイルや影響のメカニズム解明を始めとした評価を行う際の有益な情報となり得ることから、公表文献の情報も再評価に活用している。
- ・ こうした状況を踏まえ、再評価において申請者へ対象となる農薬についての公表文献の提出を要求したところ。
- ・ 農薬使用者安全評価部会（以下、本部会という）の評価においても毒性全般、および疫学等のヒトでの研究成果をどのように取り扱うのかを検討する必要がある。

2. 公表文献に係るガイドライン等

(1) 昨年9月に開催された第28回農業資材審議会農薬分科会において、評価に供する公表文献の収集と選択にあたり下記のように整理している（参考資料7）。

ア 農薬登録する際には、申請者へ6278号局長通知に定めたテストガイドラインに基づきGLP基準に従って実施した試験成績を提出することを要求し、その評価結果に基づき登録の可否を判断している。

イ 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。

ウ 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、評価の目的との適合性や結果の信頼性が様々。

エ 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、システムティックレビュー（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ム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。

(2) 食品安全委員会では、提出された公表文献について、残留農薬の食品健康影響評価での取扱いについての基本的考え方、手順等を下記の様に整理している（参考資料8）。

ア 評価の目的との適合性及び結果の信頼性についての十分な検討に加え、安全性試験の成績や他の公表文献に記載された研究内容との整合性も踏まえて総合的に考察した結果、要請に係る評価を行う専門調査会が使用可能と判断した場合に、当該公表文献を評価に用いる。

イ 検討対象文献は以下に該当するものとしている。

(ア) 評価の目的との適合性として、研究内容が評価に使用可能であること。

- ・ 許容一日摂取量（ADI）、急性参照用量（ARfD）等の健康影響に基づく指標値である HBGV（Health-Based Guidance Value）の検討に使用可能な「人に対する影響に関する研究」であり、評価に使用する観点で妥当な被験物質や試験系等により実施されたものであること。
- ・ なお、投与経路に関して、残留農薬の食品を通じた摂取に係る健康影響について評価を行うことから、経口投与以外により実施されている動物を用いた試験研究は、原則として検討対象としない。
- ・ 動物を用いた試験研究や *in vitro* 試験として行われるメカニズム試験等については、被験物質の成分組成が不明である研究は検討対象としない。

(イ) 結果の信頼性について、

- ・ 被験物質、試験系（供試動物種、供試動物数等）、投与条件（投与経路、投与量、投与期間/頻度等）及び毒性影響の有無に係る情報が明記され、かつ、対照群が設定されている研究であること。
- ・ 海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文献については、原則として検討対象とする。
- ・ GLP 基準に準拠していない場合でも、上記の結果の信頼性に関する基準を満たしていれば、原則として検討対象とする。

ウ 検討対象文献について、テストガイドラインで定められた基準との差異を確認し、評価の目的との適合性及び結果の信頼性等から、定量的データ、定性的データ又は評価に使用しないデータへの分類を行い、定量的又は定性的データと判断した公表文献を評価に使用する。

(ア) 研究内容の試験系や投与条件等がテストガイドラインで定められた基準と同等である場合には、当該公表文献に記載された研究内容について、結果の再現性、安全性試験成績との整合性、当該研究結果の毒性学的意義も踏まえて、評価への使用可能性を総合的に判断する。

(イ) 安全性試験で評価対象とされていないエンドポイントで検体投与の影響が認められている場合には、当該公表文献に記載された研究内容について、結果の再現性、異なる研究者が公表した複数の科学的知見の集積の有無、安全性試験成績や専門調査会が使用可能と判断したその他の公表文献の研究結果

から得られた毒性情報との整合性、当該研究結果の毒性学的意義も踏まえて、評価への使用可能性を総合的に判断する。

エ なお、公表文献のうち、疫学研究に関するものの取扱いについては、別途下記のように定めている。

(ア) 疫学研究は、人間集団への化学物質ばく露によって生じる可能性のある健康影響についての有用な情報を提供し得るものであることから、その結果は、動物試験等により得られる毒性学的情報に加え、評価において重要な役割を果たす可能性が期待される。

(イ) 一方、残留農薬のリスク評価に関し、海外評価機関において、農薬ばく露と健康影響との関連の研究について、有効成分の多さ、ばく露測定の欠如や難しさ等に起因する困難さが報告されており、疫学研究結果の取扱いは依然として議論が進められている段階にある。

(ウ) このことから、疫学研究結果については、当分の間、以下のとおり取り扱うこととし、引き続き、国内外の科学的知見等を収集し、国際的な動向を踏まえつつ、必要に応じて取扱いを見直すこととする。

ア) 評価の対象とするのは、コホート研究等のうち質の高い疫学研究

イ) 質の高い研究において健康影響への懸念の可能性に係る情報がある場合は、概要等を整理したリストをリスク管理機関が提出

ウ) 提出された研究結果について、その質（偶然性、バイアス、交絡を制御するための研究デザインや統計解析方法）等に留意するとともに、例えば次の点に配慮して、残留農薬に関する食品健康影響評価の目的に照らし評価への使用可能性を総合的に判断する。

- ・ 比較対照の群の設定の適切さ
- ・ 関連の指標の算定の適切さ
- ・ ばく露情報（農薬使用情報）の適切さ
- ・ 健康関連の事象（疾病等）の情報の適切さ

エ) 同一の集団を対象とした研究結果については、最も規模が大きく最も完全に近い解析が行われているものを使用することを原則とする。また、定量的なばく露情報の有無に留意する。

オ) なお、評価目的に照らし、次に挙げるものは使用しない。

- ・ 評価対象物質の適切なばく露情報（例：有効成分のばく露情報）がない研究結果
- ・ 健康関連の事象（疾病等）の有無が示されていない研究結果

(エ) 健康関連の事象（疾病等）ごとに、評価に使用するものと判断された全ての疫学研究結果について、安全性試験成績との整合性、毒性発現に関する作用機序等も踏まえて、残留農薬の食品を通じた摂取に係る健康影響について評価を行う。

3. 本部会での公表文献の取扱いについて—(案)—

本部会における公表文献の取扱いについては、以下のとおりとしてはどうか。

- (1) 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）に定められている試験方法に基づき GLP 基準に従って実施された試験（安全性試験成績）を適切に評価することを基本としつつ、評価の目的との適合性、結果の信頼性があると判断した公表文献を農薬使用者への影響評価の検討対象にする。
- (2) 3. (1) の結果、検討対象となった公表文献については、当該文献の結果の再現性、安全性試験成績との整合性、当該文献の結果の毒性学的意義等を踏まえて、評価への使用可能性を総合的に判断する。
- (3) 2. に整理した公表文献の収集及び選択、食品安全委員会の評価における基本的な考え方は、欧米等の海外諸国や国際機関のガイダンス等を踏まえた内容であり、欧米等では食品からの暴露評価と、非食品からの暴露評価を共通のガイダンス等に基づいて実施している。
- (4) 我が国では食品からの暴露にかかるリスク評価は食品安全委員会、非食品からの暴露評価は本部会と分けて実施しているが、ともに同じデータパッケージを取扱うヒト健康への影響評価であること、暴露経路は異なるが、毒性学的プロファイル、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については、食品安全委員会における評価と共通である事項が多いことから、3. (1) 及び 3. (2) の判断に当たっては、食品安全委員会のガイダンス³及び評価結果を参考とする。
- (5) その上で、農薬使用者への影響評価の観点から、以下の点に留意する。
 - ア 適合性については、農薬使用者暴露許容量（AOEL）および急性農薬使用者暴露許容量（AAOEL）の検討に使用可能な「人に対する影響に関する研究」であり、評価に使用する観点で妥当な被験物質や試験系等により実施されたものとする。
 - イ 食品安全委員会の評価において、検討対象外となり得る以下の文献についても検討対象とするかの判断を行う必要がある。
 - ・ 動物を用いた経口投与以外の毒性分野の文献
 - ・ 製剤を用いた毒性分野の文献
 - ・ コホート研究、症例対照研究、横断研究、症例報告等の疫学研究に関する文献のうち、暴露経路が食品以外の文献
- (6) さらに、疫学研究については、先行して農薬の評価に活用している欧米の評価結果も参照しつつ、我が国の農薬使用者への影響評価という観点から、我が国の農薬の使用実態（使用方法、使用量等）に照らし、当該疫学研究における農薬の使用方法等に留意し、審議する。

³ 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）