

「天敵農薬の登録申請において提出すべき資料について」の一部見直しについて

1．背景

- 新規の天敵農薬の登録申請において、「天敵農薬の登録申請において提出すべき資料について」（令和6年4月1日付け5消安第7651号農林水産省消費・安全局長通知）（以下「天敵ガイドライン」という。）の中で、当該新規の天敵生物に関する農薬の安全性に関する文献の写しのほか、「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、令和5年7月27日付け一部改正）（以下「公表文献ガイドライン」という。）」のIVの1に示すデータベースを用いて「天敵農薬の有効成分である天敵生物の種名」で検索した少なくとも過去15年分の公表文献の一覧も提出することを求めているところ。

2．課題

- 現行の天敵ガイドラインで求めている「天敵農薬の有効成分である天敵生物の種名」のみをキーワードとした検索では、人畜及び生活環境動植物に対する有害性、環境動態等、天敵農薬のリスク評価に関係する分野だけではなく、他分野の文献も多く検索される。一方で、有効成分である天敵生物の種名に関する検索のみでは、このようなリスクに関して情報が十分に収集できない可能性も懸念される。

天敵農薬のリスク評価において取り扱う公表文献を選択する必要があるため、これらの手順を明確化し、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が重要。当該手順の明確化に当たっては、公表文献ガイドラインで示されている手順が参考となるものの、当該ガイドラインは、化学農薬を念頭に置いて手順等が定められているものである。

3．対応方針

天敵農薬の審査をより円滑化するため、公表文献ガイドラインを参考にしつつ、天敵農薬のリスク評価において取り扱う公表文献を収集及び選択する手順を明確化しよう天敵ガイドラインの見直しを行うこととする。

公表文献ガイドラインで定められている手順等のうち、（１）データベースの選択、（２）絞り込みに必要なキーワードの設定、（３）評価目的と適合していない文献の除外、（４）適合性分類及び信頼性評価について、資料4-1のとおり天敵ガイドラインを見直すこととしてはどうか。

(1) データベース

現行の天敵ガイドラインにおいて、公表文献ガイドラインの IV の 1 に示すデータベースを用いることとされているところ、公表文献ガイドラインでは、代表的なデータベースの例に加え、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の例が示されている。天敵生物の情報が充実している AGRIS (<https://agris.fao.org/>) をデータベースの例に追加し、以下のとおり例示するとともに、電子ジャーナルプラットフォームの利用ができることを明確化することとしてどうか。

データベースの例: AGRICOLA、AGRIS、BIOSIS、CABA、CAplus、CiNii、CiNiiArticles、EMBASE、ESBIOBASE、FSTA、MEDLINE、JSTPLUS、Scopus、TOXCENTER

(2) 絞り込みに必要なキーワードの設定

公表文献ガイドラインでは、対象となる農薬に関する全論文を抽出した後、「評価対象となる影響」及び「評価対象となる生物種等」に係るキーワードによって絞り込む手順が定められており、「評価対象となる影響」として、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 分野を示しつつ、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、組み合わせるキーワードが例示されている。

天敵農薬においては、近縁種との交雑のリスクがあることや近縁種に関する情報も評価の参考にできることから、対象となる天敵農薬が含まれる科名及び属名に関する全論文を抽出した後、人への健康影響、生活環境動植物への影響等のリスク評価に資する情報を幅広く収集するために、表 1 に示す包括的な検索キーワードで文献を選抜してはどうか。

なお、検索結果については、審査の円滑化のため、評価対象となる影響に関するもの及び天敵生物等の放飼による影響に関するものそれぞれについて、「ヒトに対する毒性」「標的外生物(家畜及び生活環境動植物) に対する影響」及び「環境動態」の 3 分野に加え、EFSA の微生物農薬の評価に関連する文献調査及びデータ収集の検討に用いられたシステマティックレビューの事例^{1) 2)}も参考に、それぞれの分野を細分化して整理することを求めている。なお、整理に当たっては、表 2 に示す小分野を参考とする。

表 1 検索キーワード

health risk OR biological risk OR ecological risk OR environmental risk OR ecosystem OR biodiversity
--

表2 評価対象となる影響や生物種に関する小分野とキーワードの例

ヒトに対する毒性	A. 病原体及び病原性	allergy, allergic reaction, carcinogenesis, chronic, colonisation, colonise, colonization, colonize, deadly, disease, fatal, illness, infection, inflammation, invasion, lethal, oncogenesis, pathogen, pathogenic, pathogenicity trait(s), persistence, resistance to antibiotics, virulence, virulent
	B. 寄生性	parasitic, parasitism
	C. 毒性	biologically active compound, cancer, carcinogen, compound, contaminative, contaminant, developmental, embryo, fetus, hypersensitivity, immune, immunodeficiency, irritation, malformation, metabolite, mutagen, mutagenesis, nocuous, noxious, offspring, poisoning, poisonous, pregnancy, reproduction, sensitization, toxic product, toxic, toxin, toxicity, toxigenic, tumor
	D. 行動	adhesion, behavior, behaviour, colonisation, colonization, dispersion, mobility, multiplication, proliferation, spread, survival, swarming, toxicity study, viability
	E. 環境	abiotic, application time, biotic condition, dessication, flowering, humidity, juvenile, maturation, plant growth stage, plant health, senescence, season, temperature, time of application, water content
	F. 生命段階	asexual, dispersion, dormancy, dormant, life stage, persistence, propagation, senescence, sexual
	G. 成長性	growth, infestation, internalization, multiplication, multiply, proliferate
	H. ヒト及び哺乳類への影響	human, mammal, mammalian
標的外生物（家畜及び生活環境動植物）に対する影響	I. 代謝産物の産生及び標的外生物への潜在的な影響	metabolite, non-target organism, toxic, toxin
	J. 標的外生物に対する潜在的な影響	adverse effect, antibiosis, competition, decrease, ecological risk, ecosystem, feeding behaviour, host pathogenicity, host specificity, hybridization, increase, infectivity, inhibition, lethality, pathogenic, parasite, parasitism, plant feeding, predatory, selection, specificity, susceptibility, virulence

	K. 天敵生物等の放飼による影響の評価の対象となる標的外生物種	algae, apis, aquatic, avian, bird, bobwhite, bumble/honey/solitary bee, chironomus, closely related species, crustacean, endangered species, field crop, fish, lemna, mallard duck, microorganisms, plant, pollinator, quail, threatened species
環境動態	L. 遺伝的安定性と転移	conjugation, exchange, mutation, natural competence, stability, transduction, transfer, uptake
	M. 飲料水水質管理系への干渉	analysis, analytical system, control, quality
	N. 環境動態	background level, behavior, behaviour, biotype, colonization, diapause, dispersal, dispersion, displacement, distribution, ecophysiology, egg laying, fasted, fate, interaction, leaching, low development threshold temperature, migration, mobility, multiplication, persistence, proliferation, rate of natural increase, reproduction, spread, stability, survival
	O. 天敵生物等の放飼に関して考慮すべき環境動態の評価対象	air, aquatic environment, ditch, DNA, environment, gene, genetic, ground, groundwater, plasmid, pond, rhizosphere, soil, stream, water

(3) 評価目的と適合していない文献の除外

公表文献ガイドラインにおいて、条件に従って検索された公表文献のうち、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については、選抜条件を設定して検証し、それに該当したものは検索された文献の一覧から除くこととしている。

公表文献ガイドラインで除外対象の条件として示されているもののうち、「薬効、薬害、物理的・化学的性状に関する論文」について、「薬効、薬害」は天敵農薬の評価の参考になる可能性があるため、除外対象の条件から削除してはどうか。また、「物理化学的性状」については、天敵ガイドラインで要求している「安定性その他の性状」と読み替え、「安定性その他の性状」に関する文献は、評価の目的に適合しない文献とみなしてはどうか。加えて、「分析法やその開発に関する論文」、「新規合成法や基礎化学の観点で記載された論文」及び「日本で登録されている処方以外の製剤に関する論文」については、化学農薬特有の除外理由であることから、それぞれ除外対象の条件から削除してはどうか。

(4) 適合性分類及び信頼性評価

公表文献ガイドラインにおいては、文献全文の内容に基づいて評価目的と適合しない文献を除外した後、評価目的への適合性がある文献を分類することとされているが、当該分類はリスク評価パラメーター（ADI、ARfD 等）の設定に利用可能かどうか基準となっている。また、「区分 a」とされた文献については、「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」することとされている。

一方、天敵農薬の評価は、必ずしもリスク評価パラメーター等の定量的指標の設定を要するものではなく、また、OECD テストガイドライン等において国際標準が定められた試験系ばかりではないため、当面の間、こうした適合性分類や信頼性評価は行わないこととしてはどうか。

参考

- 1) <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-801>
- 2) <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2013.EN-518>

「微生物農薬の登録申請において提出すべき資料について」の一部見直しについて

1 . 背景

- 新規の微生物を有効成分として含有する微生物農薬の登録申請においては、「微生物農薬の登録申請において提出すべき資料について」(令和 6 年 4 月 1 日付け 5 消安第 7650 号農林水産省消費・安全局長通知)(以下「微生物ガイドライン」という。) の中で、当該新規の微生物の農薬の安全性に関する文献の写しのほか、「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、令和 5 年 7 月 27 日付け一部改正)(以下「公表文献ガイドライン」という。) 」の IV の 1 に示すデータベースを用いて「微生物農薬の有効成分である微生物の種名」で検索した少なくとも過去 15 年分の公表文献の一覧も提出することを求めているところ。

2 . 課題

- 現行の微生物ガイドラインで求めている「微生物農薬の有効成分である微生物の種名」のみをキーワードとした検索では、人畜及び生活環境動植物に対する有害性、環境動態等、微生物農薬のリスク評価に関係する分野のみならず、他分野の文献も多く含まれる検索結果となる。

微生物農薬のリスク評価において取り扱う公表文献を選択する必要があるため、これらの手順を明確化し、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が重要。当該手順の明確化に当たっては、公表文献ガイドラインで示されている手順が参考となるものの、当該ガイドラインは、化学農薬を念頭に置いて手順等が定められているものである。

3 . 対応方針

微生物農薬の審査をより円滑化するため、公表文献ガイドラインや EFSA (欧州食品安全機関) の微生物農薬の評価に活用されたシステマティックレビューの事例を参考にしつつ、微生物農薬のリスク評価において取り扱う公表文献を収集及び選択する手順を明確化する微生物ガイドラインの見直しを行うこととする。

公表文献ガイドラインで定められている手順をもとに、(1) データベースの選択、(2) 絞り込みに必要なキーワードの設定、(3) 評価目的と適合していない文献の除外 (4) 適合性分類及び信頼性評価について、資料 4 - 1 のとおり微生物ガイドラインを見直すこととしてはどうか。

(1) データベースの選択

現行の微生物ガイドラインにおいて、公表文献ガイドラインの IV の 1 に示すデータベースを用いることとされているところ、公表文献ガイドラインでは、代表的

なデータベースに加え、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の例が示されている。微生物の情報が充実している AGRIS (<https://agris.fao.org/>) を代表的なデータベースの例に追加し、以下のとおり例示するとともに、電子ジャーナルプラットフォームの利用ができることを明確化することとしてはどうか。

データベースの例: AGRICOLA、AGRIS、BIOSIS、CABA、CAplus、CiNii、CiNiiArticles、EMBASE、ESBIOBASE、FSTA、MEDLINE、JSTPLUS、Scopus、TOXCENTER

(2) 絞り込みに必要なキーワードの設定

公表文献ガイドラインでは、対象となる農薬に関する全論文を抽出した後、「評価対象となる影響」及び「評価対象となる生物種等」の条件に該当する文献を絞り込む手順が定められており、「評価対象となる影響」として、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 分野を示しつつ、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、組み合わせるキーワードが例示されている。

微生物農薬においては、「ヒトに対する毒性」「標的外生物（家畜及び生活環境動植物）に対する影響」及び「環境動態」の 3 分野を対象とするとともに、EFSA の微生物農薬の評価に関連する文献調査及びデータ収集の検討に用いられたシステムティックレビューの事例^{1) 2)}も参考に、それぞれの分野を細分化し、キーワードの例を表 1 のとおりとしてはどうか。

また、「評価対象となる生物種等」として、同システムティックレビューの事例も参考にキーワードの例を表 2 のとおりとしてはどうか。

表 1 評価対象となる影響に関するキーワードの例

ヒトに対する毒性	A. 病原体及び病原性	allergy, allergic reaction, bacteria, carcinogenesis, chronic, colonisation, colonise, colonization, colonize, deadly, disease, fatal, histopathological change, illness, immunopathology, infection, inflammation, invasion, lethal, mycosis, mycetoma, oncogenesis, pathogen, pathogenic, pathogenicity trait(s), persistence, resistance to antibiotics, sepsis, tumor formulation, tumorigenesis, virulence, virulent
	B. 感染性	contagious, epidemic, high-risk group, immune system activation, immunocompromised, infectious, infectious dose, infective, nosocomial, opportunistic, transmissible, transmission
	C. 毒性	biologically active compound, cancer, carcinogen, carcinogenesis, compound, contaminative, contaminant, developmental, embryo, fetus, hypersensitivity, immune, immunodeficiency, irritation, malformation, metabolite,

		mutagen, mutagenesis, nocuous, noxious, offspring, poisoning, poisonous, pregnancy, reproduction, sensitization, toxic product, toxic, toxin, toxicity, toxigenic, tumor, tumorigenesis
	D. 行動	adhesion, behavior, behaviour, biofilm, colonisation, colonization, dispersion, germination, mobility, multiplication, proliferation, quorum sensing, spore, spread, survival, swarming, toxicity study, viability
	E. 環境	abiotic, application time, biotic condition, dessication, flowering, humidity, juvenile, maturation, plant growth stage, plant health, senescence, season, temperature, time of application, water content
	F. 生命段階	asexual, cultivable, cyst, dispersion, dormancy, dormant, endospore, germination, life stage, lytic, lysogenic, persistence, propagation, senescence, sexual, spore, sporulation, sprouting
	G. 生残性及び成長性	growth, infestation, internalization, multiplication, multiply, proliferate
	H. 遺伝物質の伝達及び挿入突然変異誘発	(“antibiotic resistance” AND transfer), biosynthetic gene cluster, conjugation, conjugative, crossover, DNA exchange, DNA transfer, extra-chromosomal element, gene exchange, gene transfer, genetic stability, genotype stability, horizontal gene transfer, insertion, integration, lateral gene transfer, LGT, mobile element, mutation, PAI, pathogenicity island, pili, plasmid, (“resistance to antibiotic” AND transfer), transduction, transformation, transposon
標的外生物（家畜及び生活環境動植物）に対する影響	I. 代謝産物の産生及び標的外生物への潜在的な影響	metabolite, non-target organism, toxic, toxin
	J. 標的外生物に対する潜在的な影響	adverse effect, antibiosis, competition, host pathogenicity, host specificity, infectivity, inhibition, lethality, pathogenic, parasite, parasitism, specificity, susceptibility, virulence
環境動態	K. 遺伝的安定性と転移	conjugation, exchange, mutation, natural competence, stability, transduction, transfer, uptake
	L. 飲料水水質管理系への干渉	analysis, analytical system, control, quality
	M. 環境動態	background level, behavior, behaviour, colonization, dispersal, dispersion, displacement, ecophysiology, fate, interaction, leaching, mobility, multiplication, persistence, proliferation, spread, stability, survival

表2 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	human, mammal, mammalian
標的外生物(家畜及び生活環境動植物)に対する影響	avian, bird, mallard duck, quail, bobwhite, lemna, algae, fish, crustacean, aquatic, chironomus, bumble/honey/solitary bee, pollinator, apis, endangered species/ threatened species, closely related species, microorganisms, plant, field crop
環境動態	air, aquatic environment, ditch, DNA, environment, gene, genetic, ground, groundwater, stream, surface water, plasmid, pond, rhizosphere, soil, water

(3) 評価目的と適合していない文献の除外

公表文献ガイドラインにおいて、条件に従って検索された公表文献のうち、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については、選抜条件を設定して検証し、それに該当したものは検索された文献の一覧から除くこととしている。

公表文献ガイドラインで除外対象の条件として示されているもののうち、「薬効、薬害、物理的・化学的性状に関する論文」について、「薬効、薬害」は微生物農薬の評価の参考になる可能性があるため、除外対象の条件から削除してはどうか。また、「物理化学的性状」については、微生物ガイドラインで要求している「安定性その他の物理化学的性状」と読み替え、「安定性その他の物理化学的性状」に関する文献は、評価の目的に適合しない文献とみなしてはどうか。「分析法やその開発に関する論文」については、有効成分である微生物及び代謝物に関する分析法それぞれについて、除外することを明確化するため、「当該微生物やその代謝物等に関する分析法やその開発に関する論文」としてはどうか。加えて、「日本で登録されている処方以外の製剤に関する論文」については、化学農薬特有の除外理由であることから、除外対象の条件から削除してはどうか。

(4) 適合性分類及び信頼性評価

公表文献ガイドラインにおいては、文献全文の内容に照らして評価目的と適合しない文献を除外した後、評価目的への適合性がある文献を分類することとされているが、当該分類はリスク評価パラメーター（ADI、ARfD 等）の設定に利用可能かどうか基準となっている。また、「区分 a」とされた文献については、「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」することとされている。

一方、微生物農薬のリスク評価においては、感染性や病原性の有無が重要であり、リスク評価パラメーター等の定量的指標の設定を要するものではないことから、当面の間、こうした適合性分類や信頼性評価は行わないこととしてはどうか。

参考

- 1) <https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-801>
- 2) <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2013.EN-518>