

「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」の一部改正について (概要)

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。）において、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。

今般、微生物農薬の審査をより円滑化するため、微生物ガイドラインについて、公表文献ガイドライン及び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、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の見直しを行うこととする。

2. 改正のポイント

(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。

データベースの例: AGRICOLA、AGRIS、BIOSIS、CABA、CAplus、CiNii、CiNiiArticles、EMBASE、ESBIODATABASE、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。

微生物ガイドラインでは、「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、キーワードの例を表1のとおりとすることとしている。

また、「評価対象とする生物種等」として、同システマ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のとおりとする。

表1 評価対象となる影響に関するキーワード候補例

①ヒトに対する毒性	A. 病原体及び病原性	allergy, allergic reaction, bacteremia, bacteria, carcinogenesis, chronic, colonisation, colonise, colonization, colonize, deadly, disease, fatal, histopathological change, illness, immunopathology, infection, inflammation, invasion, lethal, mycosis, mycetoma, oncogenesis, opportunistic infections, 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	apoptosis, biologically active compound, cancer, carcinogen, carcinogenesis, compound, contaminative, contaminant, cytotoxicity, developmental, edema, embryo, fetus, hematology, hematotoxicity, hepatic, hypersensitivity, immune, immunodeficiency, irritation, malformation, metabolite, mutagen, mutagenesis, nocuous, noxious, offspring, oxidative stress, pathological, pathology, poisoning, poisonous, pregnancy, renal, 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 adduct, 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, plasposon, reactive oxygen species, (“resistance to antibiotic” AND transfer), ROS, transduction, transformation, transposon
②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
③環境動態	K. 遺伝的安定性及び転移	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	accumulation, 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

①ヒトに対する毒性	human, mammal, mammalian
②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
③環境動態	air, aquatic environment, ditch, DNA, environment, gene, genetic, ground, groundwater, soil, stream, surface water, plant, pond, rhizosphere, water

(3) 評価目的と適合しない文献の除外

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、「④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こと、「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」については、微生物の生残性や環境動態等について、コンピュータシミュレーション等により得られる情報もリスク評価においては重要であると考えられることから、除外対象の条件から削除する。また、「物理的・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的・化学的性状」と読み替え、「安定性その他の物理的・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す。「⑤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、「⑤当該微生物及びその代謝物等に関する分析法並びにその開発に関する論文」とする。加えて、「⑥新規合成法や基礎化学の観点で記載された論文」及び「⑭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する。「当該微生物の分類学に関する文献」については、微生物農薬の安全性等の評価に活用できる情報とはならないと考えられることから、除外対象の条件として追加する。

(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する。

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>