

公表文献の取扱いに関する欧米のガイダンス（農薬関連）について

1. EPA及びEFSAガイダンスの概要

	EPA	EFSA
目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ハザード及び用量反応性の評価に利用可能な公表文献の選択及び評価の支援（情報及び解説の提供）</li> <li>・公表文献をヒト健康リスク評価に利用する際の科学的判断根拠（データの関連性/妥当性及び信頼性）の透明性確保</li> </ul>	システマティックレビューの原則に基づく <ul style="list-style-type: none"> <li>・ドシエに適切な査読済み公表文献の定義</li> <li>・評価に利用可能な公表文献を特定、選択及びドシエとして報告する際のバイアスの最小限化</li> </ul> に係る指針を提供
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・当局（農薬プログラム局：OPP、Office of Pesticide Programs）の科学者/職員</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・申請者</li> <li>・EU加盟国（ラポター国）の関係当局</li> <li>・EFSA職員</li> </ul>
内容	①公表文献のスクリーニング ②公表文献のレビュー及び分類 ③リスク評価における公表文献の利用	①公表文献の特定及び選択について ②ドシエへの記載方法について
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイダンスは、OPPの長年の経験及び既存ガイドライン/ガイダンスに基づき作成されている。</li> <li>・<i>in vivo</i> 毒性試験に焦点を置いて作成されたものだが、一般原則は <i>in vitro</i> 試験を含めて他の試験にも適用可能。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイダンスは、「食品等の安全性評価へのシステマティックレビューの適用に係るガイダンス（Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making, EFSA, 2010）」やドシエ作成に係るOECDガイダンス等に基づき作成されている。</li> <li>・ドシエで提供される公表文献に係る全ての責任は申請者に帰する。</li> </ul>

【小澤専門委員より】

頂いた資料で特段修正をお願いする点はありません。

EFSAはシステマティックレビューの原則に基づく云々と書かれていて、“Systematic review”（おそらく“Systematic literature view”と思いますが）を実際にはどんなふうに行っているのでしょうか。Googleで“EFSA AND systematic review”をキーワードにすると、例えばEFSAガイダンス2010が出てきました。

2. 各ガイダンスの記載内容

(1) 【EPA】（参照1）

①公表文献のスクリーニング

- －評価に利用可能な文献を確認するには、最初のスクリーニングが重要なプロセス。
- －文献検索にあたっては、評価者による検索パラメータ及び検索結果の記録が必要。
- －文献が評価対象となりうるかどうかについて、以下の最低基準が設定されている。

a.	毒性学的影響の有無が観察されていること。毒性影響は、明らかに被験物質のばく露と関連しており、適切な実験動物種において認められていること。
b.	被験物質の情報、投与濃度/用量又は施用量、ばく露期間等が明記されていること。
c.	対照群が設定されていること。
d.	試験実施場所、供試動物、試験結果（所見）に関する情報が明記されていること。

e.	文献は、全文記事であり、一般公開文書であり、データの一次情報源であること。
f.	認められた毒性影響は、ヒト健康リスク評価に関連していること。

注) Pesticide Reregistration Rejection Rate Toxicology document (USEPA.1993).に基づく。

## ②公表文献のレビュー及び分類

ー評価対象となりうる文献について、リスク評価上の実用性に従い、以下の3つのカテゴリーに分類される。

- ・**定量的データ**: リスク評価に対して定量的に使用できるもの[無毒性量 (NOAEL)、最小毒性用量 (LOAEL)、ベンチマークドーズ (BMD) 等の point of departure の設定に利用可能なデータ]
- ・**定性的データ**: 定量的データには適さないが、品質が十分であり、被験物質のリスク評価に関わる問題や疑問に関連しており、証拠の重み付け (WoE) 及びリスクの判定 (risk characterization) に対して記述的に使用できるデータ
- ・**受け入れられないデータ**: 品質が不十分であり、科学的信頼性及び弁証性がないため、リスク評価における定量的又は定量的使用には不適切なデータ

ー「定量的データ」と「定性的データ」の分類基準

以下の3つの基準を全て満たす場合に限り、定量的データと分類されうる。ただし、文献データが定量的であるか定性的であるかの区別は、最終的にはエキスパートジャッジに大きく依存する。

- ・ 公表文献中の試験で用いられた用量が、申請者により提出された同等の試験における最低用量を下回り (つまり、文献データの方が検出感度の高い場合)、
- ・ 他の試験と比較可能な単位を用いた結果が報告されており、
- ・ 試験結果/エンドポイント/用量が正確で、信頼でき、かつ合理的であるかどうかを実証できる十分な情報が示されており、試験結果を再現できる可能性があるとは判断される場合

(3点目については特にエキスパートジャッジが必要とされており、場合によっては生データ等追加情報の入手、統計解析手法の妥当性確認及び定量的使用に関する不確実性の検討が必要。)

ー公表文献中の試験の許容性 (信頼性及び実用性) に関して考慮すべき要件

- ・ 被験物質の情報 (由来、純度、含有量、溶媒の種類)
- ・ 供試動物の情報 (種、由来、齢、性別、サイズ、健康状態及びライフステージ)
- ・ 一群当たりの動物数及び評価に用いられた投与量/用量段階
- ・ 飼育条件 (ケージ当たりの動物数、温度、湿度、照明時間、飼料及びその由来等)
- ・ ばく露条件 (投与方法/経路、頻度及び期間)、被験物質以外の化学物質のばく露の排除
- ・ 対照群の設定 (必要に応じて溶媒対照群も設定。対照群が未設定又は対照群の死亡

率が10%を超える場合には、当該試験は許容されない。) )

- ・一般状態観察及び剖検（死亡、臨床症状、毒性所見等について、発生率、発生時期、重症度、発生期間等の詳細な説明が必要）
- ・病理組織学的検査（腫瘍性/非腫瘍性所見）
- ・（*in vitro* 試験の場合）試験系/試験方法、被験物質の純度/組成/由来、処理濃度、溶解性、原体混在物、pH、代謝活性化の有無、適切な陰性/陽性対照区、適切な解析方法
- ・統計解析（用いた検定手法、パラメトリック/ノンパラメトリックの区別）
- ・標準手順又は試験ガイドラインからの逸脱に対する言及
- ・毒性影響は、被験物質のばく露に起因するものであること
- ・試験手法及び結果の考察について完全かつ正確な説明を行うための情報（データの概要、統計解析結果及び結論。試験実施者から生データを入手することも重要となる場合あり）

<公表文献が「受け入れられないデータ」に分類されうる要因>

- ・被験物質の情報の欠如、対照群の欠如、データの不備/欠如、供試動物数が不適當、試験環境制御の不備、投与量の設定が不適當、評価項目が不適當、臨床病理データの欠如、剖検/病理組織学的検査結果の欠如、適切な統計解析の欠如、試験データの報告に関する不備

### ③リスク評価における公表文献の利用

- ・「定量的データ」及び「定性的データ」とも、その分類根拠を、明確かつ透明性をもって評価書に記載する必要がある。
- ・「定性的データ」の場合は、データが定量的に使用されなかった理由（試験設計、結論/エンドポイント/用量の妥当性等）を示す必要がある。
- ・「受け入れられないデータ」については、原則として評価記録の作成は求められない。

## (2) 【EFSA（ガイダンス）】（参照2）

査読済み公表文献（以下、EFSAの項目内で「公表文献」という）の定義：査読（ピアレビュー）プロセスを経た文献。ピアレビューとは、独立した有能な専門家（ICMJE, 2006、Hames, 2007、RIN, 2010）によって行われる、出版前の原稿（ジャーナル記事、レポート又は学会の要旨の草案）に対する批判的な評価を指す。査読者は、試験設計や方法論、調査結果の妥当性、正確性、独創性、重要性について検証/評価を行い、原稿の許容、却下又は修正/再提出に関する勧告を行う。

### ①公表文献の特定及び選択

ーシステムティックレビューの基本原則である、「方法論の厳密さ、透明性及び再現性」

に基づくプロセスにより構成されている。

- ドシエ作成にあたっては、公表文献における試験データの評価との関連性/適合性 (relevance) 及び信頼性 (reliability) を明確にすることが重要とされている。

#### ＜システムティックレビュープロセス＞

##### a. レビュープロトコルの開発：目的の明確化及び関連性/適合性基準の設定

- ドシエに記載されるべき試験研究は、評価対象の有効成分又は関連代謝物等のハザードの特定、ハザードの特性評価又はばく露評価に係るデータ要求（つまり、毒性/代謝、残留、環境中動態、生態影響及びその他の試験）を満たすもの。
- データ要求を特徴付ける構成要素に基づき、研究結果の関連性/適合性を確認（適合性基準の策定）
  - 「毒性及び代謝試験」の適合性基準例（一般原則）として、以下の内容が挙げられている。
    - －被験物質の情報（純度、不純物等）
    - －供試動物種（哺乳類の毒性評価にあたっては、げっ歯類：ラット/マウス、非げっ歯類：イヌが推奨される）
    - －十分な一群あたりの動物数（統計解析結果の明確化）
    - －投与群の設定（少なくとも3用量、陰性対照群を含むことが望ましい）
    - －リスク評価の観点から適切な投与経路（経口、経皮又は吸入）
    - －観察、検査、分析又は剖検結果の記載
- 適合性基準には極端に制限を設けるべきではなく（明らかに関連性/適合性のない試験を除外する事が目的）、信頼性に係る考慮は現時点では行われぬ。

##### b. 公表文献の検索及び結果の報告

- 選択バイアス及び出版バイアスを減らすため、広範な文献検索が行われる必要がある。
- 情報源の特定：申請者は、公表文献に関する情報源（ソース<sup>1</sup>）の特定及びソース選択理由を明確化する必要がある。なお、ラポター国又はEFSAが独自にソースを特定した場合には、当該ソースの確認を申請者に要求することが可能。
- 適切な検索方法の策定

EFSAはアプローチ方法を定めておらず、申請者が以下の検索方法等からケースバイケースで選択する。

（手法1）有効成分/代謝物及びその同義語のみによる検索（例：「クロルピリホス」（有効成分名）、「ダズバン」（商品名））

メリット：感度が高く、短時間に、重複の少ない検索が可能

デメリット：検索結果が多くなり、各データ要求との適合性確認が必要

（手法2）有効成分/代謝物及びその同義語を、対象とするデータ要求・構成要

<sup>1</sup> ジャーナルデータベース（PubMed等）や、関連学会のwebサイト等の情報を指す。

素と組み合わせた検索（例：「クロルピリホス」 and 「発がん性」）

メリット：検索結果の絞り込みが可能

デメリット：検索概念が多くなると適切な研究が見落とされる可能性あり

- ドシエでの報告対象は、原則としてドシエ提出の過去 10 年以内に公表された文献（10 年以上前の文献を含めることも可能。）。申請者は、ドシエ提出の 6 か月以内に文献検索を実施又は更新し、検索日を報告する必要あり。検索結果が不十分と判断されれば、ラポター国又は EFSA は結果の更新を要求することが可能。

c. 適合性基準に基づく評価対象となる公表文献の選択

- 選択プロセスは、以下の 2 ステップにより反復的に行われる。  
[step1]・・・要約記録（タイトル又は要約）に基づく関連性/適合性の迅速評価  
[step2]・・・文献全文による詳細評価
- 選択プロセスの記録、検討した公表文献のリスト化による報告

d. 評価対象となる公表文献のドシエへの記載

- 公表文献は内容に基づき、  
ア. 「リスク評価に参照可能なパラメータ（エンドポイント）を提供可能な試験」、  
イ. 「補足情報のみを提供可能な試験」及び  
ウ. 「評価との関連性/適合性を明確に示すことができない試験」  
の 3 つに分類の上、要約が記載される。
- 「リスク評価に参照可能なパラメータ（エンドポイント）を設定可能な試験」については、信頼性評価について検討される。
- 信頼性評価にあたっては、既存の分類基準（Klimisch 基準等）の利用が可能
- GLP 試験でないことを理由に不適合とは判断されない。（GLP 基準への準拠＝信頼性保証とみなされるべきではなく、研究の信頼性は、報告される事実の正確性及び再現性のみに基づき判断される必要があると強調されている。公表文献が非 GLP 試験の場合、生データへのアクセスが困難となる可能性から、GLP 試験に比べて信頼性評価はより困難となる可能性がある。）

②ドシエへの記載方法

- 申請者は、①で示したシステマティックレビュープロセス及びその結果について“document”を作成し、ドシエにより提示する必要がある。
- 文献全文による詳細評価 [①c.] の結果、評価に参照可能と判断された公表文献については、ドシエ資料として、申請者は当該資料を提出する必要がある。

<※クロルピリホスの例>

ジャーナルデータベースから評価対象となりうる公表文献の検索=1,791 件

要約記録による関連性/適合性の迅速評価＝明らかに不適合な試験：1,316 件、詳細評価が必要なもの：475 件（うち 150 件はリスク評価との関連性/適合性が限定的である可能性のあるもの。）

**(3) 【EFSA（ガイダンスに基づくケーススタディ）】（参照3）**

－「メタラキシル M」、「メツルフロンメチル」及び「チフェンスルフロンメチル」について、EFSA ガイダンスに基づき、公表文献利用のケーススタディが報告されている。検証作業は、上記 3 剤のラポター国ではないオーストリア当局及びウィーン自然資源・生命科学大学により行われた。

－検索結果概要（毒性試験結果のみ抜粋）

メタラキシル M: ジャーナルデータベース 4 誌による検索結果数に差(601~2,166 件)が大きい。重複を除いた総数 3,838 件のうち、評価に関連性/適合性のある文献は 21 件。そのうち、信頼性のある文献は 6 件のみだった。

メツルフロンメチル：総数 3,411 件のうち、評価に関連性/適合性のある文献は 0 件。

チフェンスルフロンメチル：総数 104 件のうち、評価に関連性/適合性のある文献は 0 件。

（従って、後者 2 剤については信頼性評価は行われていない。）

－信頼性評価について

毒性試験については、“ToxRTool”（Excel を利用した Klimisch 基準に基づく信頼性評価ツール。ECVAM により開発された。）を利用。ただし 2 人の評価者による結果のばらつきが認められた。

＜Klimisch 基準の概要（Klimisch *et al.* (1997)）（参照 4）＞

カテゴリー 1	信頼性あり (制限なし)	以下のいずれかに該当する場合。 ・有効性が確認された又は国際的に認められたテストガイドラインに基づき実施された試験/データ（GLP 適合が望ましい）。 ・報告された試験項目（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試験/データ。 ・全ての試験項目がテストガイドラインに関連性/適合性が強い/同等である方法により報告されている試験/データ。
カテゴリー 2	信頼性あり (制限あり)	以下のいずれかに該当する場合。（たいていは非 GLP 試験） ・試験項目は特定の試験ガイドラインと完全に準拠していないが内容が受け入れ可能である試験/データ ・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得られている試験/データ。
カテゴリー 3	信頼性なし	試験系、被験物質又はばく露経路の妥当性、記載情報の不十分さ等の観点から受け入れ不可能と判断される試験/データ
カテゴリー 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源（書籍、レビュー等）に記載された試験/データ

<参照資料>

1. EPA : Guidance for Considering and Using Open Literature Toxicity Studies to Support Human Health Risk Assessment, Office of Pesticide Programs U.S. Environmental Protection Agency (2012)
2. EFSA① : 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. EFSA② : External Scientific Report, Case studies for the application of the Guidance of EFSA on Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009, using substances for which dossiers are submitted under Regulation (EU) No 1141/2010, AGES- Austrian Agency for Health & Food Safety, Institute for Plant Protection Products, EFSA supporting publication 2013:EN-511
4. H.J.Klimisch, M.Andreae and U.Tillman, A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data, Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, (1997) 1-5