

生態影響に関する化学物質審査規制/試験法セミナー
平成20年11月26日、科学技術館サイエンスホール
12月9日、新梅田研修センター



Ministry of the Environment
Government of Japan

化学物質GLP(動植物毒性試験)に 関する動向について

環境省環境保健部化学物質審査室
木野修宏(東京会場)
高木恒輝(大阪会場)



内容:

1 GLP制度の概要について

2 最近の動向について



環境リスクの評価

有害性の強さ

×

ばく露量

=

環境リスクの大きさ

有害性評価

- 既存文献による調査
 - 過去の動物試験
 - 疫学調査
 - 事故的曝露の事例
- 類似物質等からの推定
 - カテゴリー評価
 - 構造活性相関
- **有害性試験**
 - ネズミ等を用いた人への有害性試験
 - 動植物への影響試験
 - 有害性の定性的確認及び量・反応関係の定量的確認

人への曝露評価

- 大気中濃度→吸気曝露量の推定
- 食品・飲料水中の濃度→経口曝露量の推定
- その他:土壌経由の曝露等

生態曝露評価

- 環境中濃度測定データを使用
- 濃度データがない場合、排出量等からモデル計算によりを推定

有害性評価から無影響値を導出

- No Observed Adverse Effect Level
- Permissible Environmental Concentration など

曝露予測値と許容値を比較

- 種間外挿や脆弱な集団を考慮した安全係数を使用

有害性試験の実施と活用

<国内>

化審法をはじめとする政府の規制導入の判断材料

<海外>

- 欧州REACHをはじめとする海外の化学物質管理システムへの対応
- OECD／HPVプログラムなどの国際的な情報共有

→試験結果の信頼性の確保が国際的なレベルで必要・重要

OECD環境保健安全プログラム

• 目的

- 実験動物愛護の精神を考慮に入れた上での高品質な**化学物質の試験および評価方法の確立**
- 化学物質管理の効率性、有効性の向上
- 化学物質および化学製品の取引における非関税障壁の最小化

• 経緯

- 1971 化学品プログラムの設立
- 1970年代 特定の有害化学物質の情報の共有・リスク管理
- 1981 **データの相互受け入れ(MAD)**に関する理事会決定
- 1982 上市前最小データセットに関する理事会決定
- 1987 既存化学物質の体系的点検に関する理事会決定・勧告
- 1989 **GLPの遵守**に関する理事会決定・勧告
- 1996 PRTRに関する理事会勧告
- 2002 内分泌攪乱物質の試験評価に関する概念的フレームワーク
- 2004 (定量的)構造活性相関((Q)SAR)の検証に関する原則
- 2007 化学物質ポータルサイト「eChem Portal」一部運用開始
(<http://webnet3.oecd.org/echempportal/>)

• MAD参加国

- OECD加盟30カ国イスラエル、スロベニア及び南アフリカがデータ相互受入に参加。
- 中国、インド、ブラジル等についても交渉中

MAD (Mutual Acceptable Data) システム

◆MADシステム

同一の化学物質の届出、登録の際に新たなデータを作成する手間を省き、同じデータを使うことを可能とするシステム

◆MADシステムを支えるプログラム

テストガイドライン(世界中の試験施設で同じように試験が行われるようにするため、試験方法を詳細に記述)およびGLP(良質かつ正確な試験結果を提供するための試験所における管理や試験実施、報告などに関する基準)によって担保

有害性試験

- OECD試験法ガイドライン
 - 1981年以来、OECDにおいて、国際的に共通の試験法ガイドラインを作成
 - 物理化学的特性
 - 分解性・濃縮性
 - 生態毒性
 - 藻類、ミジンコ、魚類等を用いた致死性、繁殖影響等の試験
 - 哺乳類への毒性
 - ネズミ等を用いた急性毒性、慢性毒性、発がん性等の試験



OECD GLP 原則

- **GLP原則**は、1981年の「**データの相互受け入れ**に関する理事会決定」の中の重要な部分である。
- 1989年の「**GLPの遵守**に関する理事会決定・勧告」では、国によるGLP査察制度の構築等が求められている。
- 関連して、OECDから以下のようなガイダンス文書が発行されている。
 - No 1 : OECD GLP原則
 - No 2 : GLP適合性モニタリングの改訂指針
 - No 3 : 施設査察及び試験査察実施のための改訂ガイダンス
- これらは各省庁と日本QA研究会により和訳が作成されており、以下のページよりダウンロードが可能である。

<http://www.jsqa.com/download/080408index.html>

OECD/GLP原則における要求項目

1. 試験施設の組織と職員
2. 信頼性保証プログラム
3. 施設
4. 機器、材料及び試薬
5. 試験系
6. 被験物質及び対照物質
7. 標準操作手順書
8. 試験の実施
9. 試験結果の報告
10. 記録及び試資料の保管と維持

日本におけるGLPプログラムの概要

GLP プログラム	省庁	関連機関
1. 医薬品・医療機器	厚労省	医薬品医療機器総合機構
2. 労働化学物質	厚労省	労働安全衛生総合研究所
3. 農薬・殺虫剤	農水省	農林水産消費安全技術センター
4. 動物医薬品	農水省	動物医薬品検査所
5. 飼料添加物	農水省	農林水産消費安全技術センター
6. 化学品 1) 人毒性 2) 分解性・蓄積性 3) 生態毒性	1) 厚労省	国立医薬品食品衛生研究所
	2) 経産省	製品評価技術基盤機構
	3) 環境省	国立環境研究所

化審法の下で要求されるGLP試験について

- 新規化学物質の審査に使用する有害性試験結果は、原則として「化学物質GLP」に適合する試験施設で行われたものでなければならない。
(OECD-GLP原則に適合した他の国の試験施設で行われた試験についても認められる。)
- 国によって(もしくは製造・輸入業者によってボランタリーに)行われる既存化学物質の試験についても、GLP試験施設で行われたものでなければならない。

化審法の下で要求されるGLP試験について

- 環境省、厚生労働省、経済産業省は化審法の下でのGLP原則を定めている。これは、OECD-GLP原則に適合したものである。
- 三省では、試験施設がGLP原則に適合しているか確認するための、共通の実施手順(必要とされる書類、書面審査、査察等)を定めている。
- 三省では、それぞれの特徴に従って、化審法で要求される各GLP試験について役割分担を行っている。

省庁	化審法GLP の下での役 割分担	GLP試験 (例)
環境省	生態毒性	藻類生長阻害試験、ミジンコ急性遊泳阻害試験、魚類急性毒性試験、ミジンコ繁殖試験、魚類初期生活段階毒性試験、底質添加によるユスリカ毒性試験等
厚生労働省	人毒性	哺乳類28日間反復投与毒性試験、細菌復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞染色体異常試験、哺乳類慢性毒性試験、生殖能・後世代影響試験、催奇形成試験、変異原性試験、がん原性試験、生体内運命試験、薬理学試験等
経済産業省	分解性・蓄積性	分解度試験、濃縮度試験

生態毒性GLPについて

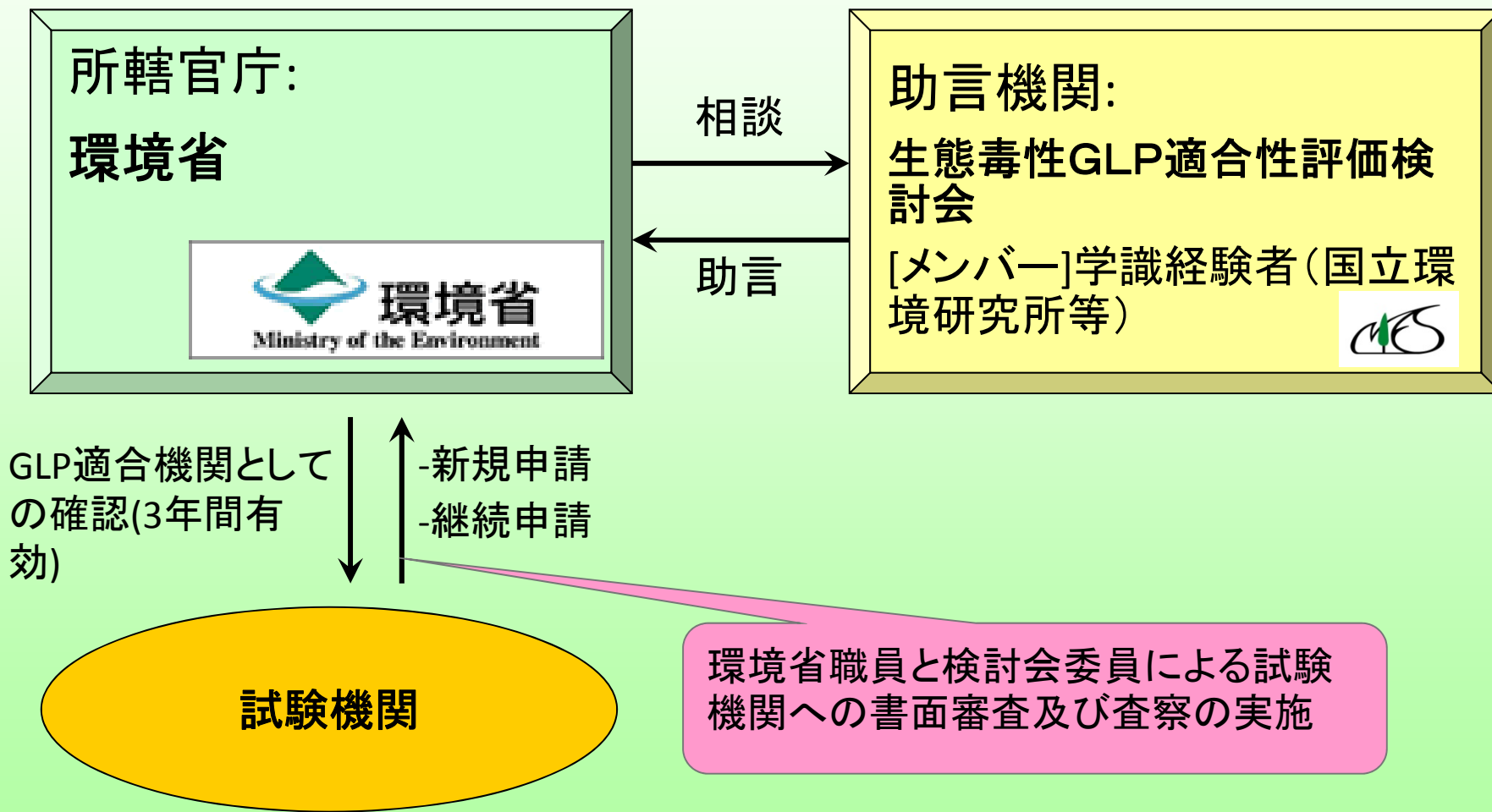
・動植物毒性試験について

動植物毒性試験の種類及びそれぞれの試験に係るGLP適合性確認を受けている試験施設数は以下のとおり。(平成20年11月1日現在)

試験項目	試験施設数
藻類生長阻害試験	8
ミジンコ急性遊泳阻害試験	8
魚類急性毒性試験	8
ミジンコ繁殖試験	5
魚類初期生活段階毒性試験	3
底質添加によるユスリカ毒性試験	2
鳥類繁殖試験	0

動植物毒性試験に係るGLPへの適合性については、環境省と専門家による試験施設への査察及び書面審査を行った上で、生態毒性GLP適合性評価検討会で判定している。

生態毒性GLPにおける適合確認プロセス





内容:

- 1 GLP制度の概要について
- 2 最近の動向について



OECDにおけるGLP相互現地評価制度について

<背景>

- OECDにおける加盟国間での化学物質試験データの相互受け入れ(MAD: Mutual Acceptance of Data)は、テストガイドライン及びGLP制度によりその信頼性が担保されている。
- OECDのGLP原則は、各国におけるGLP制度で運用されているところであり、各国の査察機関により分析機関のGLP適合を確認する国内査察制度を持っている。

<目的>

相互現地評価制度において、**加盟国が相互にその査察制度の信頼性を確認**することにより、**間接的に各国の分析機関の試験データの信頼性を確認**すること

OECDにおけるGLP相互現地評価制度について

<制度の運用>

- ・OECD／GLPワーキンググループで管理
- ・10年間のサイクルで約50のGLPプログラムが対象予定
- ・現地評価チームは2名(他国)で構成。

<実際の現地評価例>

スケジュール	現地評価チームの活動内容
～2ヶ月前	査察用資料の提出を受ける。受入査察機関との間で、事前質問、追加資料の提出要請等
1日目	受入査察機関のオフィスへの訪問(半日程度)。事前提出資料に関する疑問点の解消、記録の確認、職員へのインタビュー等
2日目～4,5日目	分析機関における現地査察とスタディーオーディットに同行、現地での観察
最終日	現地評価チームが用意する中間報告のサマリーに基づき、所見について議論
～1ヶ月後	調査報告の完成(できるだけ、現地で完成させることを推奨)

OECDにおけるGLP相互現地評価制度について

<調査報告の作成(逸脱が指摘される場合)>

- ・ 査察に関する手続に、GLP査察に関するガイダンスからの逸脱あり
→逸脱に関する詳細情報と、それがMADにおけるデータの信頼性に影響を及ぼすものかどうかの結論を記載。
- ・ 重要な逸脱あり
→それに関する改善提言が調査報告に含まれる。

<調査結果の評価>

1. 調査報告は、受入機関による事実関係の修正手続の機会を経て、3ヶ月以内に最終版として完成、OECD事務局に提出。
2. 調査報告は、OECD/GLPワーキンググループによりレビューされ、コンセンサスにより合意。
3. (重要な逸脱がある場合)
そのプログラムを代表するメンバーにより、修正の活動/スケジュールが示され、ワーキンググループによるフォローが検討。
(重要な逸脱がなかった場合)
当該GLP制度は適切な査察制度により運営されていると結論。

OECDにおけるGLP相互現地評価制度について

<OECDにおけるMJVのスケジュール(日本が関連するイベントを抜粋)>

実施年	対象物質	査察当局	現地評価チーム
2008	医薬品(医療機器を含む)、労働化学物質	(独)医薬品医療機器総合機構、厚生労働省安全衛生部	ベルギー、韓国
2009	化学品、農薬	デンマーク	日本(機構)、フィンランド
2010	—	フィンランド	日本(機構)、ハンガリー
<u>2011</u>	化学品、農薬	ギリシャ	<u>日本(化学品)</u> 、オーストリア(化学品、農薬)
2011	—	ハンガリー	日本(農薬)、フランス(医薬品)
2012	農薬(動物医薬品及び肥飼料を含む)	動物医薬品検査所、(独)農林水産消費安全技術センター肥飼料安全検査部、同農薬検査部	ポーランド、カナダ(化学品、農薬)
<u>2012</u>	化学品	厚生労働省医薬食品局、経済産業省、環境省	フランス(動物医薬品)、イスラエル

ご静聴、ありがとうございました。

化審法HP:

<http://www.env.go.jp/chemi/kagaku/index.html>