

平成29年2月8日(大阪)/2月13日(東京)

生態毒性試験実施にあたって の留意点



生態影響に関する化学物質審査規制／試験法セミナー
菅谷 芳雄（独）国立環境研究所環境リスク・健康研究センター

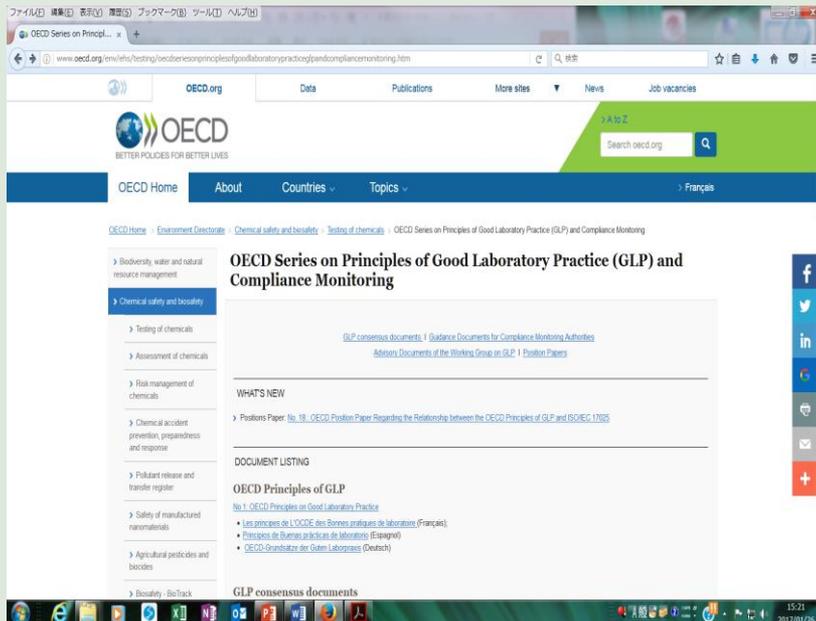
OECD-GLPガイドンス文書について



OECDのGLPに関する文書はどうすれば閲覧できますか？

- 化学物質GLP基準は、MAD（データの相互受入）でOECD-Principle of GLPに調和しています。GLP基準の解釈についてはOECDよりガイドンスが公表されており、以下のアドレスから閲覧、入手可能です。

<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>



日本QA研究会より邦訳

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



OECD GLP原則と適合性調査に関するシリーズ文書リスト

1	OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)	OECD 優良試験所 (GLP) 原則
2	Revised Guides for Compliance Monitoring Procedures for Good Laboratory Practice (1995)	GLP適合性モニタリング手順の改訂指針
3	Guidance for GLP Monitoring Authorities Revised Guidance for Conduct of Laboratory Inspections and Study Audits (1995)	施設査察および試験査察実施のための改訂ガイダンス
4	Quality Assurance and GLP (1999)	信頼性保証とGLP
5	Compliance of Laboratory Suppliers with GLP Principles (1999)	試験施設供給業者のGLP原則適合性
6	The Application of the GLP Principles to Field Studies (1999)	圃場試験へのGLP原則の適用
7	The Application of the Principles of Good Laboratory Practice to Short-Term Studies (1999)	短期試験に対するGLP原則の適用
8	The Role and Responsibilities of the Study Directors in GLP Studies (1999)	GLP試験における試験責任者の責任と役割
9	Guidance for the Preparation of GLP Inspection Reports (1995)	GLP査察報告書作成のための手引き
10	The Application of the Principles of GLP to Computerised Systems (1995) → Application of GLP Principles to Computerised Systems (2016) No.17	GLP・原則のコンピュータシステムへの適用 No.10(1995)は、No.17(2016)に置換
11	The Role and Responsibilities of the Sponsor in the Application of the Principles of GLP (1998)	GLP原則適用における委託者の役割と責任
12	Requesting and Carrying Out Inspections and Study Audits in Another Country(2000)	他国における施設査察、試験査察の要請及び実施についての勧告
13	The Application of the OECD Principles of GLP to the Organization and Management of Multi-Site Studies (2002)	複数場所試験の組織及び管理におけるGLP原則の適用
14	The Application of the Principles of GLP to in vitro Studies (2004)	in vitro 試験におけるGLP原則の適用について
15	Establishment and Control of Archives that Operate in Compliance with the Principles of GLP (2007)	GLP原則遵守下に運営される資料保存施設の設置及び管理
16	Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology (2014)	(組織学的データのピアレビュープロセスへのGLP要件に関する指針)

最近のOECD-GLPガイダンス文書は？



従来文書No.10(1995) Application of GLP Principles to Computerised Systems (GLP原則のコンピュータ・システムへの適用)をアップデートしたNo.17(2016年4月)が公開された。GLP機関はこの文書に基づき必要なSOPの改定を含む、機器の管理の見直しが求められる。

□ 対象とする「コンピュータシステム」の範囲の拡大

COTS (Commercial Off the Shelf : 既製品) の利用

計測装置、電子制御ピペット、電子天秤・・・保管庫（冷蔵庫）
汎用のソフトウェア等

※ 従来のような、データ収集、編集・処理、アーカイブへのコンピュータの利用も重要な役割である。



COTSに何を要求されているか？



例：電子計測機器の場合

- 生データを何にするか定める
 - ※データ転送→加工される場合
 - ※自動校正の明確化と記録の保持
- 定期的な校正
 - 頻度、記録内容を事前に定める
- 有効期間・寿命の設定





GD No.17 (4頁) への補遺

No.10で示されているコンピュータシステムについては、従来どおりであるので、ここでは繰り返さないが、以前に比べてコンピュータの利用が拡大している。

動植物試験に係る、GLP機関では・・・

- 1) 試験に係る、生データは、計測機から出力された印刷物として
いる（ほぼ全試験施設）。もし、試験に係る生データがコンピュータシステム中に記録される場合には
- 生データの完全性を守るため、データへのアクセス権の制限と、アクセスの記録
 - コンピュータシステムの定期的保守点検と非常電源の確保
 - コンピュータシステムの更新の際に、どのように生データが維持されるのか、事前にその手順を検討し定めておくこと。



続き



- 2) 標準操作手順 (SOP)・資試料を所内ネットから閲覧するようになった
 - SOPは、常に最新版が閲覧できるように、旧版へのアクセスは制限する。
 - 試験資料情報の完全性の確保のためデータの書き換えにはアクセス権の制限が必要

- 3) 表計算ソフトや統計パッケージソフト (市販汎用ソフト) の利用が一般的となったため、バリデーションの手法が限定されるようになった。
 - デフォルト値 (算出条件等) を規定して、再現性を確保すること
 - OSの更新による不具合の有無点検が必要



最近のOECD-GLPガイダンス文書は？



2016年9月にガイダンス文書 No.18 OECD Position Paper Regarding the Relationship between the OECD Principles of GLP and ISO/IEC 17025 が公開された。

- *ISO/IEC 17025: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.* =JISQ17025(試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項)
- 両者の違いについての共通理解として示す文書で詳細な比較を行ったものではない。



最近のOECD-GLPガイダンス文書は？



2016年3月にドラフトガイダンス文書 **Guidance on the management, characterisation and use of GLP Test Items** が回覧された。

- **経過** 2012年カナダ主導、ブラジル、デンマーク、フィンランド、イタリア、インド、南アフリカ、英、米（EPA、FDA）の参加のドラフト作成のWG。
- 2016年4月、加盟国への回覧結果を加えた、最終ドラフトを第30回GLP会合に提出、一部修正のコメントがあった。まもなく公表が見込まれる。
- **概要**：①GLP試験における被験物質の取り扱いについて、詳細な推奨手順を紹介している。
②試験機関に対して、被験物質が試験目的に合致していることの検討を求めている。



推奨手順



- 運搬と受領：

SOPでその手順を規定することを要求している。

- 1) 必要に応じて、試験委託者（発送）との事前協議
- 2) 発送時の包装・容器、量、保管条件の記載
- 3) 受領時の外見、量、状態の記録
輸送中、被験物質に異常が生じていないことの確認
輸送中の監視の方法の検討と実施
- 4) 受領した被験物質の同一性の確認
- 5) 管理引継文書/受渡簿（Chain-of-custody records）



推奨手順（2）



● 管理、取扱い、保管

- 1) 試験責任者には、被験物質が当該試験目的に合致していることを確認する責任がある。
- 2) 品質保証の監査には、被験物質が試験目的に合致していることの評価も含むこと。
- 3) 受領、保管場所、保管条件等、受渡しの記録の実施
- 4) 取扱い上特に留意すべき事項の確認
- 5) 受領時、試験中、保管時の被験物質量の記録（管理簿）
- 6) 保管容器への記載事項



推奨手順（3）



● 被験物質のキャラクタリゼーション

- 1) 新規化学物質登録のための試験では、詳しい被験物質情報が要求される。適切に記載されていることの確認。
- 2) 被験物質が試験目的に適合していることの確認。
- 3) 運営管理者は、被験物質の適合性の検討が実施されるようにする責任がある。
- 4) 被験物質の供給者は有効期限（期限日）に関する情報を提供すること。十分な証拠があればその期限を延ばすことは可能である。その場合は再度、被験物質としての適合性について検討すること。



GLP機関での検討事項は？



- ドラフトガイダンスでは、新たな手順が推奨されているが、国内GLPラボでは、すでに実施されている手順も含まれる。文書発行後は早急に点検して戴きたい。
- 被験物質としての適合性の検討が強調されているが、具体的な検討事項は、試験目的と被験物質の特性に依存するため、詳細は確定できていない。
 - 試験委託者と試験機関の協力関係は重要
 - 化審法で要求される被験物質情報の詳細については規制当局の検討課題

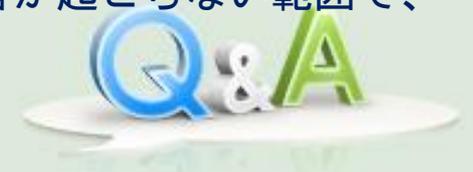


OECD-TG201-203では、原則pH調整しないと なっていたのでは？



化審法の新規化学物質登録のための生態毒性試験法は、OECD-TGに整合しています。ご存知の通り、現行のTGでは、ある一定範囲を超えた場合には、pH調整した追加試験を実施することが望ましいとしています。化審法では、新規に試験を実施するのであれば、pH調整有りの試験結果を優先する方針です。これは、基本的には「真の毒性」を対象とするためです。

- 13. The test should be carried out without the adjustment of pH. If the pH does not remain in the range 6-9, then a second test could be carried out, adjusting the pH of the stock solution to that of the dilution water before addition of the test substance. --- (OECD-TG202)
- 14. The test should be carried out without adjustment of pH. If there is evidence of marked change in the pH of the tank water after addition of the test substance, it is advisable that the test be repeated, --- (OECD-TG203)
- 藻類試験法でも、培地の緩衝作用で変動は抑制されますが、pHの変動は藻類の生長に影響を与えます。毒性試験はpHのような物理化学的要因で生長阻害が起こらない範囲で、実施することが望まれます。





ご静聴ありがとうございました。

ここからは、会場からのご質問をお聞きする時間です。

化審法セミナー発表スライドは、下記からダウンロードできます。
http://www.nies.go.jp/risk_health/seminar_kashin.html

OECD本部サイト 優良試験所基準(GLP)関連ページ
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/good-laboratory-practiceglp.htm>

