

生態毒性試験実施にあたっての 留意点

2020年 1月21日 東京
2月03日 大阪



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 国立研究開発法人国立環境研究所

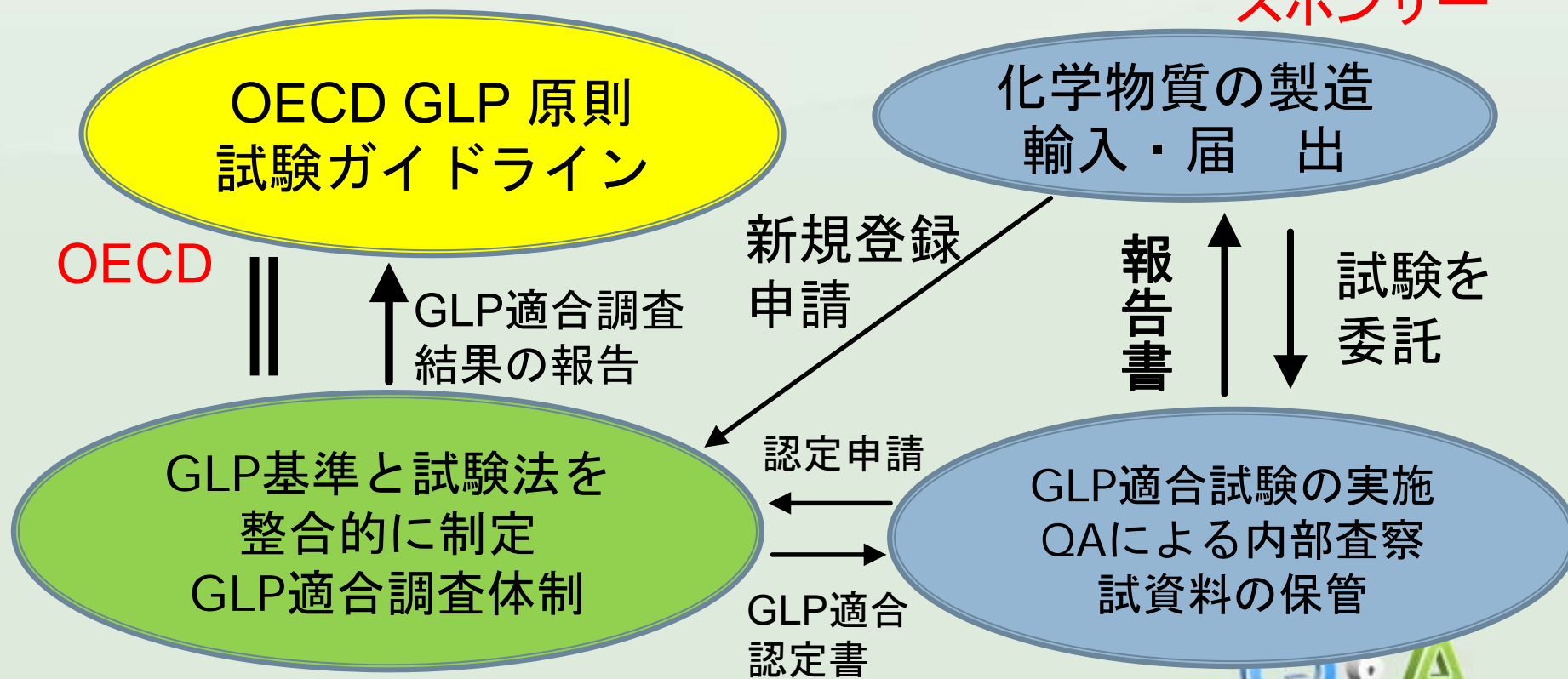
はじめに



OECD-MAD データ相互承認のために

OECD、加盟政府、試験施設及びスポンサーとの関係

スポンサー



化学物質管理当局
GLP適合調査当局

試験施設



OECD-GLP新規ガイダンス文書の対応は？

GLPガイダンス文書 No.19 “Guidance on the management, characterisation and use of GLP Test Items” (19 April 2018) はアドバイザーリー文書ですので従うことは義務ではないが、文書はGLP原則の要求内容の具体化を目的としており、必要に応じて実施して下さい。

- ①GLP試験機関は、「被験物質の輸送、受領、識別、表示、サンプリング、取扱い、保管、特性確認、保存及び廃棄の方法」についての推奨手順に従うことが望ましい。
- ② GLP試験機関は、被験物質が試験目的に合致していることの検討を行い、最終報告書に記載を要求している。
→ ラボ内の判断で当該手順を実施する場合には
標準操作手順（SOP）の変更が必要となる

GLP基準で「試験委託者の役割」



試験委託者の役割は、GLP基準ではどのように規定されているのですか？

- 基準第22条 3 被験物質が試験委託者によって供給される場合、試験委託者と試験施設との間に、試験に用いられる当該被験物質の同一性を確認するための協力体制が確立されていること。

委託者が被験物質を提供する場合 の推奨手順



被験物質を提供する試験委託者はどのような役割が求められるのか？

- 1) 試験委託者（被験物質提供者）は、持っている被験物質に関する情報を試験機関に提供する。同定情報、保存条件、純度、不純物など。
- 2) 試験委託者は、試験機関が行う被験物質が輸送中に悪影響を受けていないことの確認業務に協力する必要がある（提供情報に、出荷時の包装、荷姿も含む）。

試験機関の試験手順について



このガイダンス文書では、被験物質を使う**試験機関**は、新たにどのような手順が求められるのか？

- 1) 被験物質の完全性の確保（信頼性情報の充実）
- 2) 試験の目的（登録化学物質の有害性評価）に合致した、「サンプル」であることを示す。
- 3) 被験物質の物理化学的性状に応じた取り扱い手順と生態毒性試験手順の選択。
- 4) 被験物質に関連した、取り扱い情報、試験条件等の記録を充実し、信頼性を確保すること。

動植物試験で必要となる情報は？

化審法の動植物試験（生態影響試験）では、どのような被験物質情報が必要なのでしょうか？

1) 同定のための情報：

製造輸入する物質の物理化学的性状に関する情報、特別な用途（生理活性物質）に関する情報

2) 適切な被験物質の選択のための情報：

分解度試験、魚類蓄積性試験、および
既存の生態毒性試験情報

3) 試験手順選択のための情報：

試験困難性、分析手法に関する情報等 . . .

試験目的にあった「サンプル」 を使用すること

- 届出物質の規格との整合
純度%、不純物%、成分比（混合物）
- 高分子化合物の場合は、分子量1000未満の物質が多いサンプルは推奨・許容（原則として当局に相談すること）
（参考：スライド15）



魚類急性毒性試験法の改定



Section 2
Effects on Biotic Systems

Test Guideline No. 203
Fish, Acute Toxicity Testing

18 June 2019



OECD-TG 203
が改定されました。

18ヶ月以内に新
ガイドラインで
の試験実施が求
められます。

変更点を紹介し
ます。



OECD-TG203(2019)

改定の際の検討事項は？

導入¶ (パラグラフ) 1に検討の要点を記載

- 動物愛護の観点から使用魚の削減を検討。
人道的な処分 (¶28)
- 100%死亡最低濃度(LC₁₀₀)、0%死亡最高濃度(LC₀)を必須としない※エンドポイントは「致死」
- 溶剤対照区・対照区の扱い (¶23, GD23^{2nd})
※推奨溶剤に注意：DMFとDMSOは？
- 汽水産および海産種を追加
- 毒性症状(外見と行動) の拡大と記録について

その他の重要な変更 (1)

◆試験困難物質への対応 GD23 (2nd)
に整合 ¶ 4, 6, 10, 17, 18, 23, 24

◆被験物質の濃度測定 ¶7と¶24

“ analytical measurement of test
concentrations is **compulsory**”

①推奨頻度と不安定な場合の測定の規定

②分析法の検出限界、定量限界、濃度範囲

・ ・ ・ の特定と記載

その他の重要な変更 (2)

- ◆ 常備すべき試験および測定機器 ¶9
測定までのサンプル中の被験物質安定性の
検証が必要
- ◆ 試験は「稚魚」で、成魚は不可 ¶12,29
曝露試験前に体サイズの測定
- ◆ 試験用水の水質 ¶15 & Annex3
基本は飼育に問題ない水質だが、自然水等
の水質項目の濃度基準を示す。
- ◆ 試験環境の厳密化：収容密度の変更 ¶19

その他の重要な変更 (3)

◆ 限度試験の成立 ¶30

限度試験は対照区の死亡率10%以下、または死亡数1個体までの場合は妥当と判断。→ では、曝露区の死亡率は？

脚注4：2項定理から、7～10個体中1個体の死亡で、LC50が曝露濃度より高い確率は94から99%

→ 7個体中1個体の死亡で、確率95%未満なので、限度試験は不成立。

		供試個体数			
		7	8	9	10
死亡数	0	99.2%	99.6%	99.8%	99.9%
	1	94.5%	96.9%	98.2%	99.0%
	2	77.3%	85.5%	91.0%	94.5%
	3	50.0%	63.7%	74.6%	82.8%

その他の重要な変更 (4)

- ◆ LC_{50} 値の算出法の例を明示 ¶32
通常用いられる手法は用いることができる
部分死亡率が 2 濃度区以上ある場合
 プロビット最尤法、ロジット最尤法
部分死亡率が 2 濃度区未満の場合
 Spearman-Kärber法 (Stephan, 1977)
 binomial 法 (USEPA, 2002)
 移動平均法 (ISO, 1996)
- ※どのデータにどの手法を用いたか報告すること。

その他の重要な変更 (5)

報告書に試験(被験)物質情報を記載 ¶33.

- 単物質の場合
形状、水溶解度、その他の物性
同一性（名称, CAS番号, SMILES, InChI
code, 構造式, 純度, 不純物）
- 多成分物質, UVCBs, 混合物の場合
可能な限り、化学的同一性情報
成分とその物化性状、組成割合等

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>

GLPガイダンス文書 No.19

[http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/v/jm/mono\(2018\)6&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/v/jm/mono(2018)6&doclanguage=en) (OECDの公開サイトGLP文書No.19英語版)

https://www.jsqa.com/seikabutsu/open/glp_bukai/oecd-glp19/

(OECD GLP文書 (No.19 英文・和文 対比表), 2018年9月20日 日本QA研究会GLP部会)

OECD-試験ガイドライン 203 :

https://www.oecd-ilibrary.org/test-no-203-fish-acute-toxicity-test_5lmqcr2k7rzt.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2F9789264069961-en&mimeType=pdf