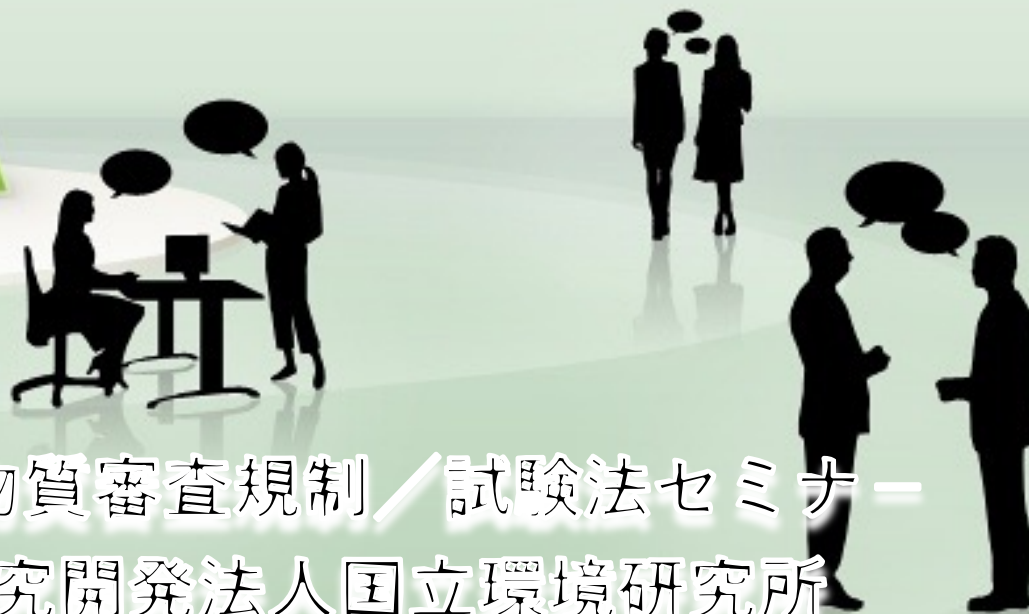


生態毒性試験実施にあたっての 留意点

2021年 2月16日 Web-セミナー



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

OECD-GLP新規ガイダンス文書の対応は？



GLPガイダンス文書 No. 20 “Guidance Document for Receiving Authorities on the Review of the GLP Status of Non-Clinical Safety Studies ”（2019）は、政府の化学物質管理を行う審査機関のための文書です。GLP試験機関の業務には直接関連ありません。ただし、OECD-MAD制度における重要な部分を解説していますので、他国のGLP試験データを扱う場合は理解しておいて下さい。

- （概要） OECDが勧めるMAD（データの相互認証）制度においては、化学物質審査当局はGLP試験結果を用いる。管理当局は、要求した試験結果が正当なGLP適合試験であるかどうか確認が必要である。そのために、本ガイダンスは確認が容易になるような制度とその方法についての指針を与えている。

新規GLPガイダンス文書 No. 20(2019)

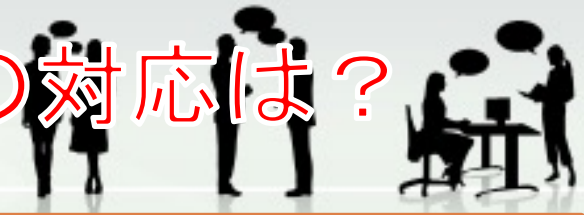


非臨床試験のGLP適合評価に関する審査当局のためのガイダンス文書

本ガイダンスは、現在OECDが実施している、OECD's On-site evaluations visit (OEV: 現地評価) についての関連情報を与えている。OECD 加盟国および非加盟-MAD参加国の非臨床試験に関するGLP適合モニタリングプログラム(CMP)は、この10年(2018-27)にOECDの評価を受けて合格しなければならない。2019年には、下の7つのCMPの現地評価を行った。ブラジル、デンマーク(化学品・農薬)、デンマーク(医療機器)、フランス(医療機器)、シンガポール、トルコ、アメリカ(医療機器)、2020年はCOVID-19蔓延のために延期。国のGLP適合確認プログラムは、OECDにより審査され適切とされなければならない。下に、その結果の一部の例を示す。

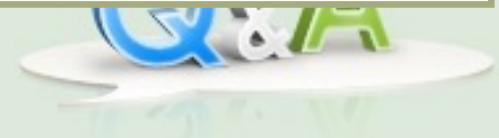
	Successful OECD Evaluation	The country must accept data from full MAD Adherents and OECD members who have been evaluated by OECD	All OECD members, Full and Provisional adherents must accept data from them	Scope of GLP Compliance Monitoring Programme	Does the Monitoring Programme Issue Certificates of Compliance?
環境省大臣官房 環境保健部環境 保健企画管理課 化学物質審査室	Yes	Yes	Yes	工業用化学品 (生態影響)	Yes

OECD-GLP新規ガイダンス文書の対応は？



GLPガイダンス文書 No. 21 “OECD Position Paper Regarding Possible Influence of Sponsors on Conclusions of GLP Studies スポンサーによるGLP試験の結論に対する影響可能性についてのOECDの方針”を公開した。

- この文書では、試験機関とスポンサーとの関係について、どのようにGLP原則により、スポンサーがGLP試験結果に影響させないこと、試験責任者の独立性をたもつかを論じている。
- この文書は、スポンサーがGLP試験結果に影響を与える可能性のあるシナリオと、試験機関が試験責任者の独立性についての信頼性を維持するステップを提起している。





本文書は、試験委託者が試験機関・試験責任者に不適切な影響を与えかねないシナリオを紹介

A 試験委託者が直接的に試験に関与するシナリオ

- ・ 試験委託者と試験機関が同一組織、運営管理者と同一人物(In house Lab.)
- ・ 複数場所試験の場合、試験委託者と試験場所の内その1つが同じ組織に属するさらに、試験責任者の管轄範囲が限定的である
- ・ 試験委託者から出向したスタッフが、試験担当者となる場合
- ・ 試験委託者が、信頼性保証を引き受けている

B 試験委託者(関係者)が、間接的に試験に関与するシナリオ

- ・ 複数場所試験で、試験場が、試験機関ではなく委託者によって選定されている
- ・ 試験報告書ドラフトが最終化される前に試験委託者がレビューしている
- ・ 試験機関での実験が終了した後に、試験委託者が試験報告書ドラフトのレビューや、被験物質に関する文書の提出を遅らせたりしている
- ・ 試験委託者が常に試験アイテムの管理の主要な役割を占めている
- ・ その他、あまり一般的ではないシナリオ

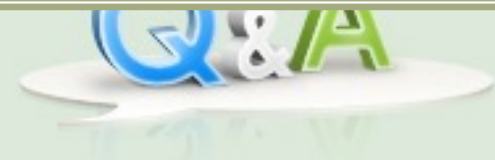


GLP最終報告書の記載項目は？



報告書の記載項目は、OECD-GLP原則で規定されているが試験法（OECD-試験ガイドライン）で報告すべき事項が定められており、それらを満たすことを求めている。

- また、管理当局は、審査の立場から他の試験報告との整合性、試験の結果の科学的な妥当性と手続きの妥当性を示す内容となっていることを必要としている。
- 試験ガイドラインの改定、新規GLPガイダンス文書で試験手順に関連する対応が求められた場合には、最終報告書の記載内容を再検討すること（SOPの見直し）





OECD-GLP原則では以下のように規定している (QA研究会訳より、抜粋)

9. 試験結果の報告

9.1 一般事項

- (1) 試験ごとに最終報告書が作成されなければならない。短期間試験においては、標準化された最終報告書に試験に特有な部分を加筆して最終報告書を作成することもある。
- (2) 試験に関与した試験主任者や科学者の報告書には、それらの者による署名、日付が記入されなければならない。
- (3) 最終報告書にはデータの正当性に対して責任をもつことを示すために試験責任者による署名、日付を付さなければならない。また、GLP原則への遵守の程度について明示しなければならない。
- (4) 最終報告書に対する訂正及び追加は、修正書の形式をとらなければならない。この修正書には、訂正や追加の理由を明記し、さらに試験責任者による署名、日付を記入しなければならない。
- (5) 国内登録や規制のための**行政当局の提出要求に合わせる目的**で行われる最終報告書の再編集は、**最終報告書の修正、追加及び変更には相当しない。**





OECD-GLP原則では以下のように規定している (QA研究会訳より、抜粋 続き)

9.2 最終報告書の内容

最終報告書には以下の情報を含むべきであるが、これらに限定されるものではない。

- (1) 試験、被験物質及び対照物質の識別
 - (a) 内容を適切に示す表題
 - (b) コードまたは名称(IUPAC、CAS番号、生物学的パラメーターなど)による被験物質の識別
 - (c) 名称による対照物質の識別
 - (d) 純度、安定性、均一性を含む被験物質の特性
- (2) スポンサー及び試験施設に関する情報
 - (a) スポンサーの名称と所在地
 - (b) すべての試験施設と関係する試験場所の名称と所在地
 - (c) 試験責任者の氏名と住所
 - (d) 任命されていれば試験主任者の氏名と住所及び委任された試験の段階
 - (e) 最終報告書作成用に報告書を提出した研究者の氏名と住所
- (3) 日付
 - (a) 実験を開始した日付と終了した日付





OECD-GLP原則では以下のように規定している (QA研究会訳より、抜粋 続き)

(4) 陳述書

- (a) 査察を行った段階を含め、査察のタイプと日付及び結果が運営管理者と試験責任者、もし任命されていれば試験主任者に報告された日付を列挙した信頼性保証プログラムによる陳述書。また、この陳述書によって、最終報告書が生データを反映していることが確認されたことになるであろう。

(5) 試験材料と試験方法の記述

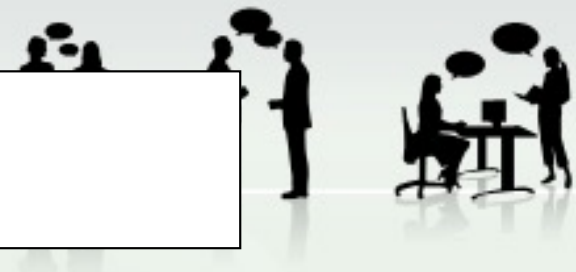
- (a) 用いられた手法と試験材料の記述
- (b) 参照したOECD テストガイドライン、他のガイドラインまたは試験方法

(6) 結果

- (a) 試験結果の要約
- (b) 試験計画書で要求されたすべての情報とデータ
- (c) 計算値及び統計学的有意差検定を含む結果の表示
- (d) 結果の評価と考察、該当する場合、結論



**例：OECD-試験ガイドライン（魚類急性毒性試験）
の場合は以下のように規定している**



試験報告書

33. 試験報告書は以下の情報を記載されていること

試験化学物質：

- ☐ 単成分物質： 物性 みかけの状態、 水溶解度、その他関連する性状
同一性情報、IUPAC 名称、 CAS 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：
特定情報、成分、物化性状、各成分の組成等

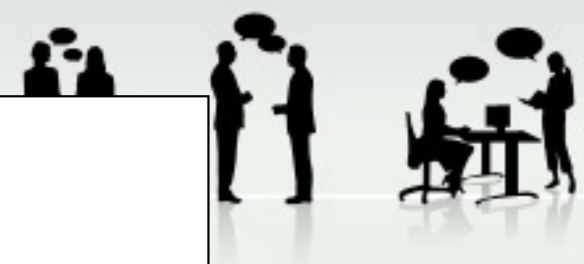
試験魚：

- ☐ 学名、系統、大きさ（湿重、全長、供給者、前処理、等

試験条件：

試験手順（止水、半止水、流水、換水率、通気、生物密度）
水質項目（表流水、地下水、再調製水の pH、硬度、TOC/COD）
試験魚の順化条件 水質（上記と溶存酸素濃度、水温）
保存溶液の調製法、試験溶液の見かけ状態、溶存濃度の設定法（遠心・ろ過）
被験物質濃度（設定値と実測値）
各試験容器の試験個体数





OECD-試験ガイドライン（魚類急性毒性試験）では 以下のように規定している（続き）

試験結果：

- 各濃度区の推奨観察時間の累積死亡数
対照区の死亡率
24, 48, 72、96 時間 LC_{50} 値（95% 信頼区間）
96時間曝露の濃度－反応曲線
回帰式の傾き、グラフ
用いた統計的方法、データ解析法、曝露濃度の平均値算出法
観察された毒性症状、形態・行動異常（本文に項目あり）
- ガイドラインからの逸脱事項、結果と関連説明



ご静聴ありがとうございました。

ここからは、ご質問の時間です。



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.20, No.21:

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdseriesonprinciplesofgoodlaboratorypracticeglpandcompliancemonitoring.htm>

OECD-試験ガイドライン:

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>

