

生態毒性試験実施にあたっての 留意点

2022年 2月15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は？



ガイダンス文書の作成が進んでいます

新規： No.22 Advisory Document of the Data Integrity

草稿： Guidance document for inspectors on cloud computing in the context of GLP

（新規ガイダンスの背景）

最近、米国やEUでは、データインテグリティ（データがすべて揃っていて、欠損や不整合がないことを保証すること、データ間に一貫性があること）の観点からの試験の評価が求められています。

本ガイダンスは、データの完全性や、データの“ライフサイクル”作成から廃棄まで・・・の管理について解説しています。

データインテグリティ



【ALCOA原則】

- Attributable（帰属性） データの所有者・帰属・責任が明確
- Legible（判読性） データが判読でき、理解できること
- Contemporaneous（同時性）： データの生成と記録が同時である
- Original（原本性） データが原本で、複製や転記ではないこと
- Accurate（正確性）： データが正確であること

さらに【CCEA原則】が求められる。

- Complete（完全性）： データが完全であること
- Consistent（一貫性）： データが一貫して矛盾がないこと
- Enduring（耐久性）： データが永続的であること
- Available when needed（必要時に有用） データが必要なときに利用可能

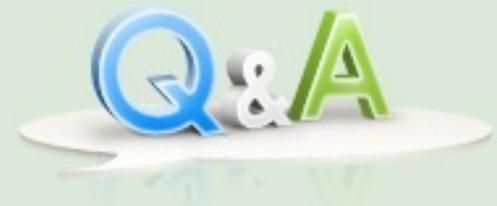
(参照) <https://www.fujitsu.com/jp/solutions/industry/life-sciences/dataintegrity/pharmaceutical-industry/>



GLP-GD No.22の内容



1. 背景
2. 導入
3. 定義の用語
4. データに対するGLPの責任、データ作成から保管まで
5. データインテグリティを確かにする行動原則
6. データのライフサイクルを通じた要件
7. データのレビュー
8. データへのアクセス
文献



TG203 魚類急性毒性試験の留意点



2019年に改定された同試験ガイドラインについては、特に限度試験の成立要件（試験の有効性を満足していること）を満たさない場合は正規試験を行う。

試験用水として、上水が原水として用いられている。現実には、ガイドラインが示す水質に達していない例がでているがその場合の記載は、考察が必要です。

- 限度試験の成立要件について、化審法試験法に規定しているので（後述）参照して欲しい
- 年2回の水質分析が求められているが、水質が安定していることを示すことができる。ただし分析値が許容濃度を超える場合でも、試験用水として適していることを示すことを最終報告書に記載することが望ましい

限度試験



	OECD TG 203 の関連箇所	化審法通知の関連箇所
成立要件	<p>30. . . . The limit test should be performed using at least 7 fish, with the same number in the control(s).</p> <p>. . . .</p> <p>Foot note : Binomial theory (Bernoulli equation with $p=q=50\%$) suggests that when 7 to 10 fish are used with maximum one mortality, there is at least a 94 to 99% confidence that the LC50 is greater than the concentration used in the limit test.</p>	<p>10 限度試験</p> <p>100mg/L 又は水溶解限度のより低い方の濃度で被験物質が致死を示さないことが予想される場合等には、この濃度で限度試験を行い、LC50 がこの濃度より大きいことを示すことができる。限度試験は最少で 7 尾を用い、対照区においても同数を用いる。暴露終了時まで死亡が観察された場合、正規の試験を行う。また、亜致死的な影響が観察された場合は記録する。</p>



試験用水



	OECD TG 203 の関連箇所	化審法通知の関連箇所
適する要件	<p>Water (dilution water, test medium)</p> <p>15. . . .</p> <p>Any water which conforms to the chemical characteristics of acceptable dilution water as listed in Annex 3 is suitable as a test water. . . .</p> <p>The water quality is regarded as good, if fish will survive for the duration of the husbandry, acclimatisation and testing without showing signs of stress.</p>	<p>3 試験用水</p> <p>. . .</p> <p>付表 2 に記載された水質の基準を満たした試験水は試験に適しているが、基準を満たせない場合でも、魚の飼育に影響を及ぼさないことを、飼育時やじゅん化期間における死亡率等により判断できるものは試験用水として使用しても差し支えない。</p>



助剤対照区を設けた場合



	OECD TG 203 の関連箇所	化審法通知の関連箇所
無処理対照区は不要か？	<p>Controls</p> <p>23. . . . However, the dilution water control can be omitted, and the test conducted and evaluated with a solvent control only, provided it is appropriate when considering the needs for these data and the requirements of the relevant regulatory authorities. Low toxicity solvents only (i.e. ...) as recommended in Guidance Document No. 23 (OECD, 2019) should be used whilst solvents of unknown toxicity should not be used.</p>	<p>6 - 5 対照区</p> <p>別に対照区をおく。やむを得ず助剤を使用した場合は、対照区に加え助剤対照区を設ける。ただし、当局の了解が得られる場合、助剤対照区のみの実施で評価することができる。</p>



試験計画書を変更した場合は？



試験開始後に、試験計画書を変更することはたびたびあります。その場合、変更内容を最終報告書に記載して下さい。

最終報告書添付の信頼性保証書に、当該試験で試験計画書が変更されたことが記載されます。

- 信頼性保証書だけでは、どのような変更がなされたのかまではわかりません。
- 最終報告書の記載事項(6) 結果、(b) 試験計画書で要求されたすべての情報とデータ、および、(d) 結果の評価と考察（OECD-GLP原則より）の規定に従い記載して下さい。
 - ・ 字句修正など試験手順の変更を伴わない場合は考察は不要、それ以外は考察に加えて下さい。

試験計画書の変更



化学物質GLP基準の関連規定

(試験計画書の変更等)

第26条 試験計画書の変更は、その変更の内容及び理由が文書により記録され、試験責任者が日付を記し署名又は押印することによって承認し、変更前の試験計画書と一緒に保管すること。

※試験責任者は試験計画書を変更した場合には速やかにQAに写しを渡し、QAは、監査する。



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。

https://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

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/good-laboratory-practiceglp.htm>

GLPガイダンス文書 No.22

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

OECD-試験ガイドライン:

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

