

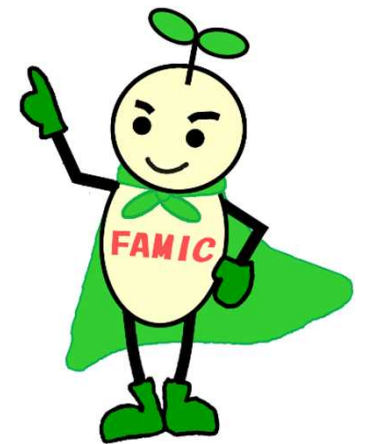


農薬 G L P 入門

独立行政法人農林水産消費安全技術センター
農薬検査部試験施設審査課

1. GLPとは
2. GLP制度の概略
3. 特定試験成績及びその信頼性の確保のための
基準に関する省令

1. GLPとは



GLP (Good Laboratory Practice) とは

優良試験所規範（基準）

何のためのものか

規制当局に提出する試験成績の
信頼性を確保するための国際ルール

誰が決めたか

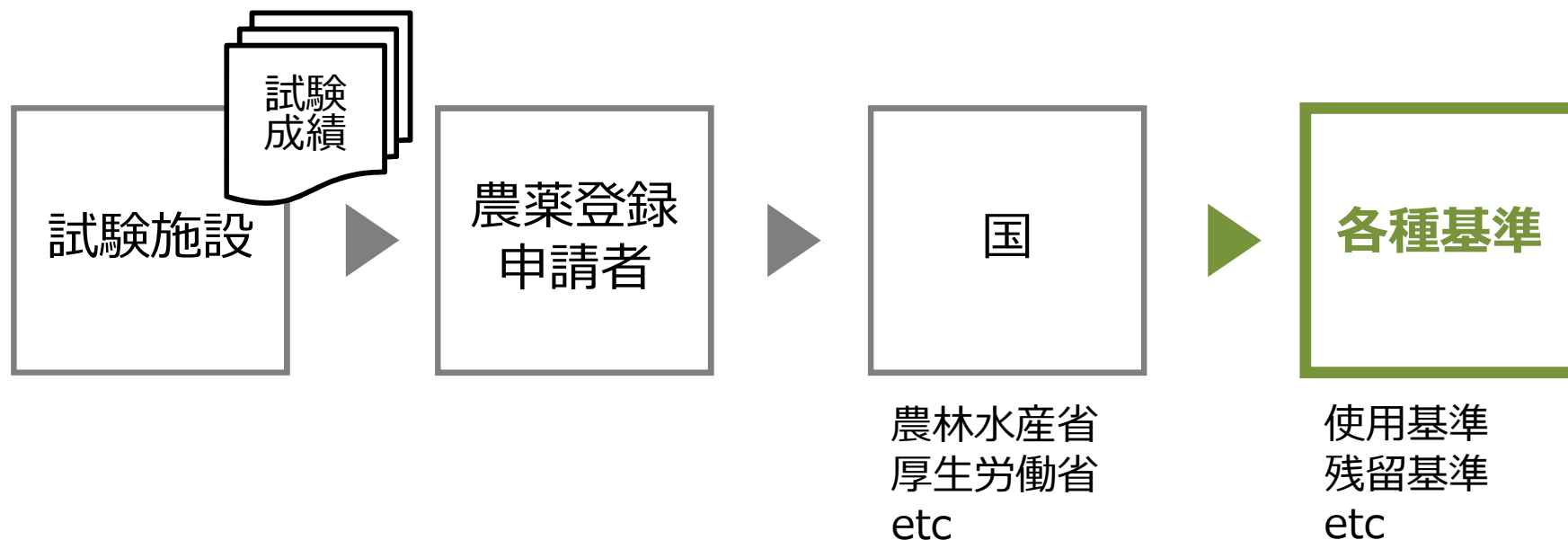
OECDが1981年にGLP原則を採択



なぜ、試験成績の信頼性確保が必要か



- 農薬の各種基準は、申請者が提出する試験成績を基に決定。
- 適切な登録審査のために、試験成績の信頼性を確保する必要がある。



- そもそも「信頼できるかどうか」は主観的なもので、人によって判断が変わる。
- G L P は、信頼できるかどうかの**基準 (Practice)**
この基準を守っていればG L P 適合。
- G L P 適合の試験施設が、
G L P を守りながら作成した報告書であれば
信頼できる。⇒ **登録審査に使える。**

信頼できる試験成績であるためには



- 十分な試験実施能力があること
- 明確な手順に従って正確に記録されること
- 第三者が記録を見て上記2つを確認できること



十分な試験実施能力があること



適切な職員

試験を実施する者が

- 必要な能力や資格を持っている
- 必要な教育訓練を受けている



適切な機器

試験に使用する設備・機器があり

- 必要な機能を持っている
- 定期的に管理・点検されている



十分な試験実施能力があること



(背景)

必要な資格や能力を持たず、教育訓練も受けていない者が、動物の飼育管理や解剖を行っていた事例があった。

動物の飼育管理に使用している自動給水器が故障したまま放置されており、一面水浸しの劣悪な環境で動物飼育がされていた事例があった。

標準操作手順書、試験計画書

試験を実施するために必要な内容が標準操作手順書と試験計画書に記載されており、これらに従って試験が実施されている。

作業の実施記録

試験に関わるあらゆる作業の記録が、作業を実施したとおりに、間違いなく全て記録されている。

(背景)

実験中に死亡した動物を健康な動物にすり替えたり、実施していない試験の結果をねつ造したり、試験委託者の要望に応じて試験結果を改ざんしたりしていた事例があった。



信頼性保証部門

第三者としての目線で、適切に試験が実施されているかチェックする部門がGLP組織の中に設置されている。



資料保管

職員、機器、試験及び信頼性保証部門等に関する記録、資料、標本等がきちんと保管されていて、後で第三者が確認することができる。

(背景)

提出された試験成績の内容に疑いがあったため、試験施設に調査に行ったところ、関係する資料が全て破棄されていた事例があった。

**NO
DATA**

- **GLPとは試験成績の信頼性を確保するための国際ルールである。**
- **国は、農薬の安全性に係る各種基準を試験成績に基づき、決定している。**
- **よって、信頼できる試験成績であること (= GLP に従って作成された試験成績) が必要。**

信頼できる試験成績であるためには



- **十分な試験実施能力があること**
適切な職員、適切な機器
- **明確な手順に従って正確に記録されること**
標準操作手順書、試験計画書、実施記録
- **第三者が記録を見て確認できること**
信頼性保証部門、資料保管

1. G L P とは
2. G L P 制度の概略
3. 特定試験成績及びその信頼性の確保のための
基準に関する省令

2. GLP制度の概略



IBT Labsで起こった科学スキャンダル ①



1970年代

米国の医薬品の安全性試験の約40%（約22000件）を実施し、業界最大手であったバイオテスト工業試験会社(IBT Labs)でねつ造、実験実施の不備、職員教育の不備、資料保管の不備等が判明。約70%の試験で不正があり、試験成績の信頼性に大きな懸念が生じた。



1979年、米国食品医薬品局（FDA）は試験と試験施設の信頼性の確保のためGLP制度を導入。

国に提出する安全性に関する試験成績を作成する試験施設はGLPの適合を受けなければならないとした。

バイオテスト工業試験会社

(IBT Labs : Industrial Bio-Test Laboratories)

Industrial BIO-TEST Laboratories, Inc.

- 実験動物を劣悪環境下で飼育
- 死亡したマウスと健康なマウスをすり替え
- データが不足していた部分を適当に加筆
- 試験委託者の要望で病理所見を改ざん
- 当局の調査前に関連するデータを破棄

1972年 ニュージーランドとデンマークがGLP制度を導入

1979年 IBT Labsの事件をうけ米国FDAがGLP制度を導入

GLP制度の必要性が世界的に普及

1981年

OECDは基本的な考え方を整理し**GLP原則**を採択。

加盟国間で試験成績を相互に受け入れる制度(**MAD**)を定めた。

OECD : Organization for Economic Co-operation and Development (経済協力開発機構)

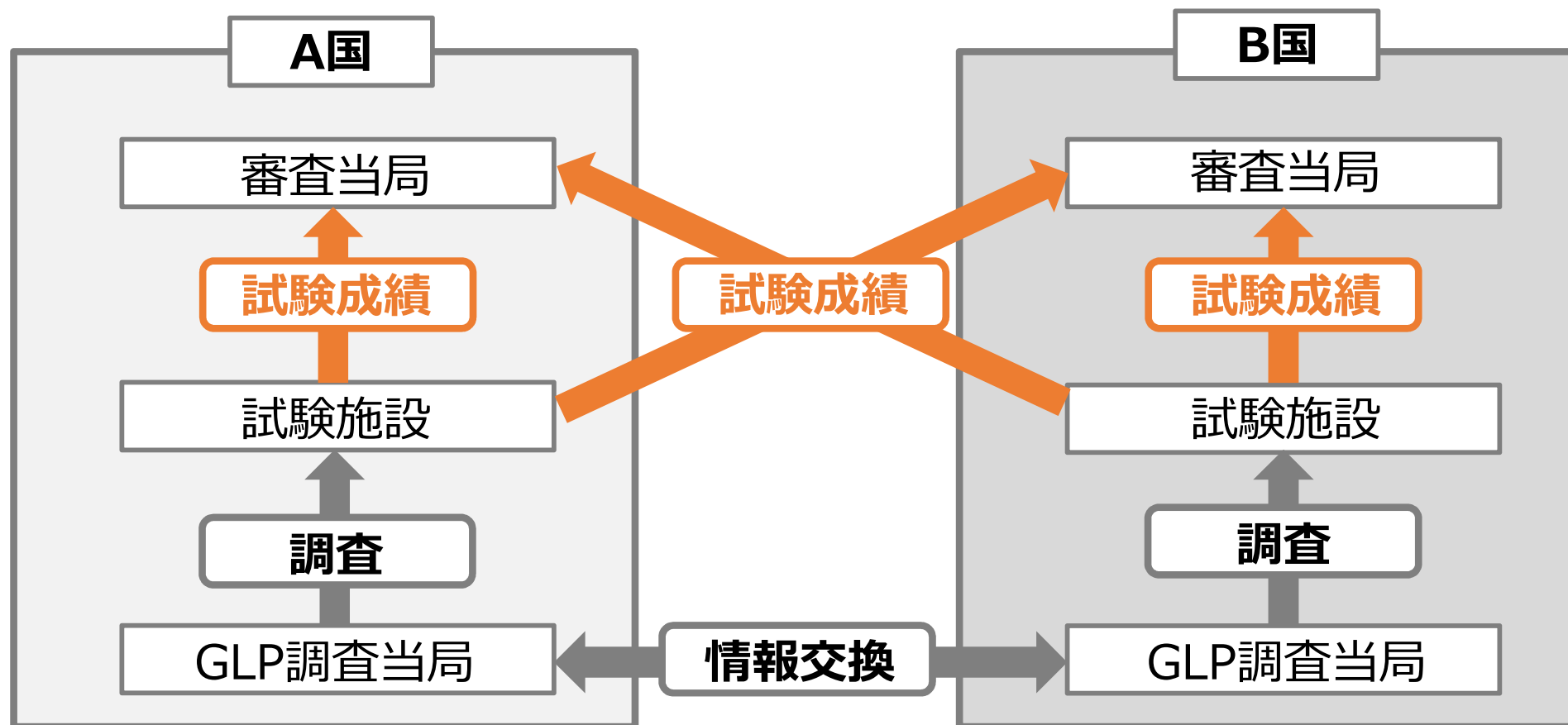
MAD : Mutual Acceptance of Data (データの相互受理)

| | |
|-----------|--|
| 目的 | <u>信頼性が確保された試験成績</u> の作成 |
| 対象 | 医薬品、農薬、飼料添加物、動物用医薬品等の <u>登録・認可等のための全ての非臨床試験・安全性試験</u> |
| 効果 | 試験成績の信頼性確保は、 MAD （ <u>試験成績相互受け入れ</u> ）の基礎となる。 |

MAD (Mutual Acceptance of Data)



OECD加盟国等でOECD TG及びOECD GLP原則に従って実施された試験成績は、他の加盟国等に受け入れの義務。



- 化学品は国際商品であり、各国が登録要件を規定
- 試験成績の信頼性は、登録要件の重要な要素
- 各国が独自の登録要件を規定していると、国際展開に費用や時間がかかり、**経済成長や自由貿易の妨げ**になりかねない。

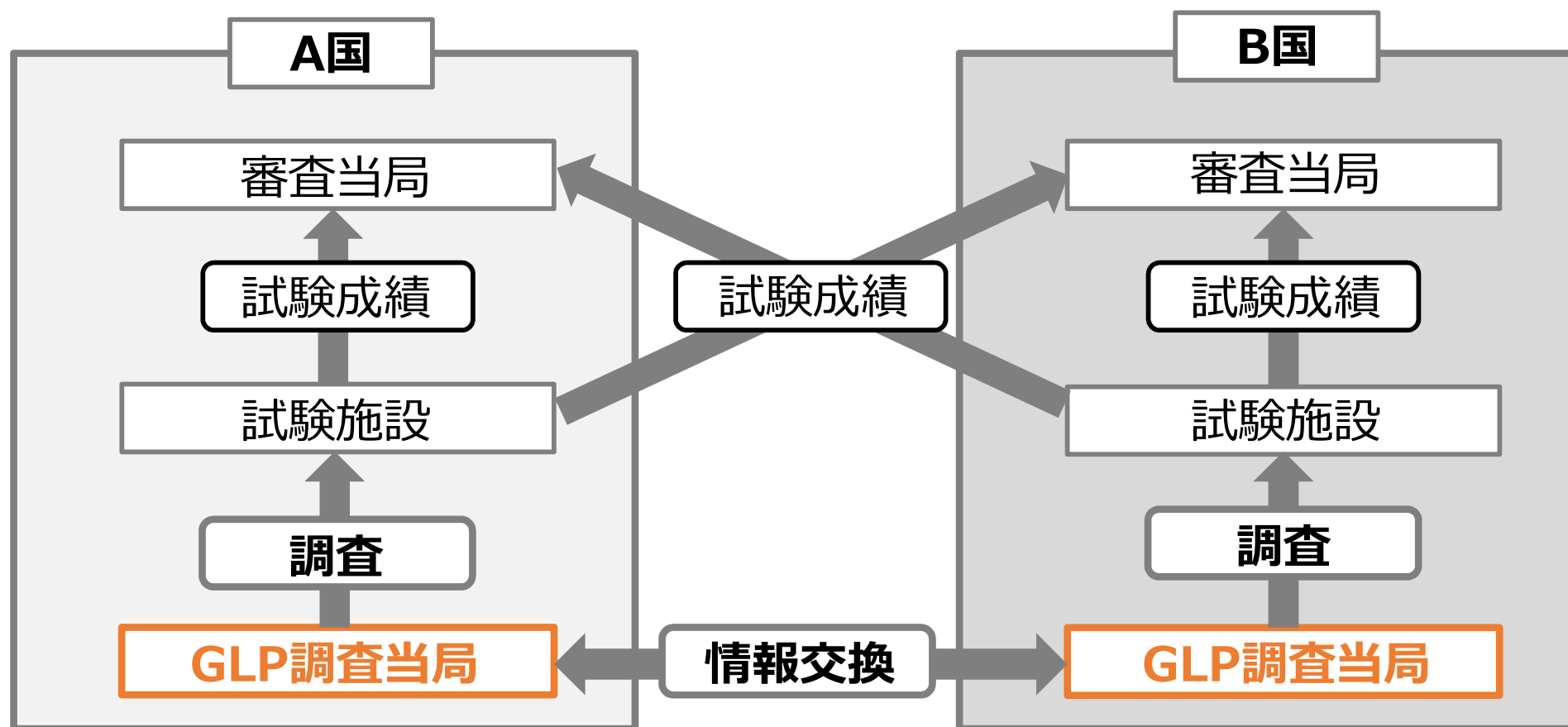


MADの導入により、

- ① 重複試験を回避
- ② 費用、時間を節約
- ③ 貿易上の技術的障壁を除去
- ④ ヒト健康及び環境の保護を促進

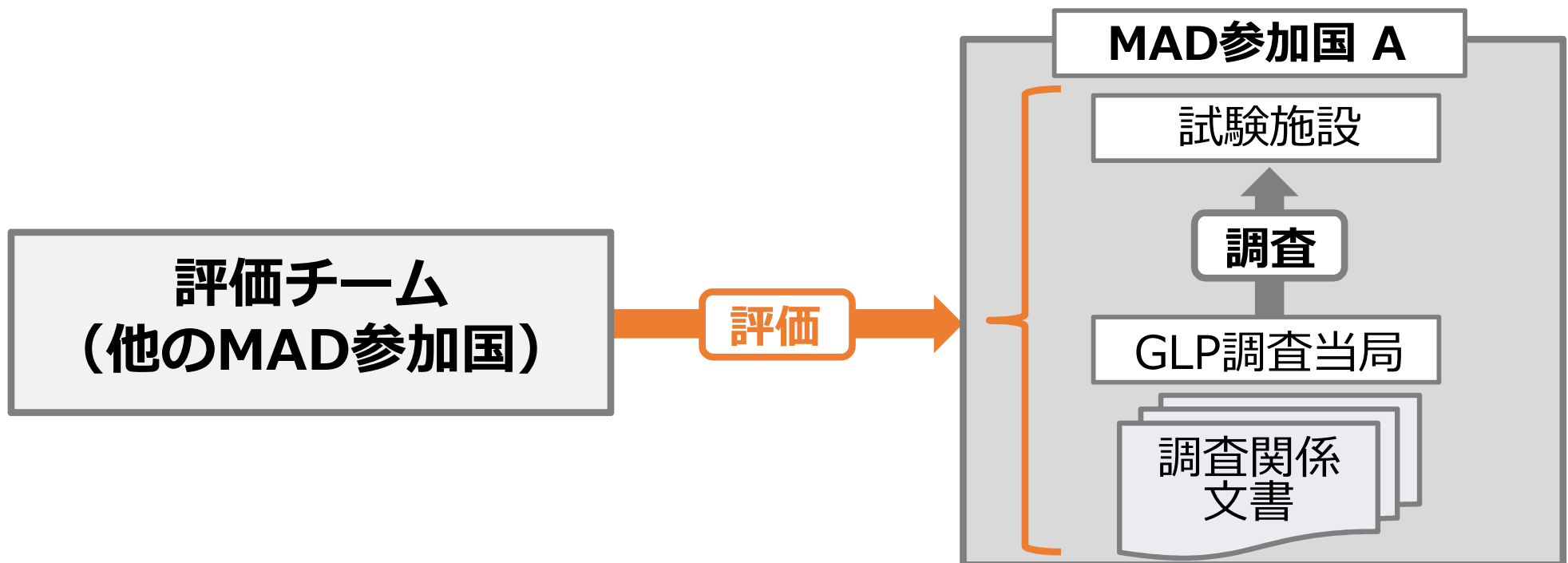
GLP 調査当局の調査能力

調査を実施する各国当局の調査能力を担保するため
相互に**現地訪問評価（OSE:On-Site Evaluation）**を実施



OSE (On-Site Evaluation)

- MAD参加国の調査当局に対し、OECD GLP作業部会は他のMAD参加国から成る評価チームを派遣（現地評価）
- 評価チームは、調査関係文書や実際の調査全般を評価
- 評価報告をOECD GLP作業部会でレビューし、MAD参加国間の信頼関係を強化



国内GLP制度の経緯

| | | |
|--------------|---|------------------------------|
| 1981年（昭和56年） | OECD-GLP原則採択 | |
| 1982年（昭和57年） | 医薬品GLP導入 | |
| 1984年（昭和59年） | 農薬GLP導入 | 59農蚕第3850号 (S59年10月1日施行) |
| 1984年（昭和59年） | 化学物質GLP導入 | |
| 1987年（昭和62年） | 動物用医薬品・医療機器 GLP導入 | |
| 1988年（昭和63年） | 飼料添加物GLP導入 | |
| 1988年（昭和63年） | 労働安全衛生法GLP導入 | |
| 1997年（平成9年） | OECD-GLP原則改訂 | |
| 1999年（平成11年） | 農薬GLP全面改訂 | 11農産第6283号 (H11年10月1日施行) |
| 2018年（平成30年） | 農薬GLP省令化 (特定試験成績及びその信頼性の確保のための基準に関する省令) | 30農林水産省令76号 (H30年12月1日施行) |

国内GLP制度

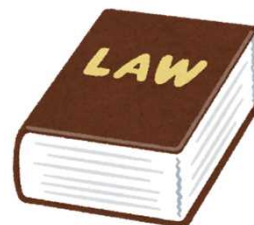
| GLP制度 | 当局 | 関係機関 | 根拠法令 |
|----------------|-------|-------------------|-------------------------------|
| 農薬 | 農林水産省 | (独)農林水産消費安全技術センター | 農薬取締法 |
| 飼料添加物 | | | 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(飼料安全法) |
| 動物用医薬品等 | | 農林水産省動物医薬品検査所 | 医薬品医療機器等法(旧薬事法) |
| 医薬品・医療機器等 | 厚生労働省 | (独)医薬品医療機器総合機構 | 労働安全衛生法(安衛法) |
| 労働安全衛生法 | | (独)労働安全衛生総合研究所 | |
| 化学物質(毒性) | | 国立医薬品衛生研究所 | 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法) |
| (分解度・濃縮度・分配係数) | 経済産業省 | (独)製品評価技術基盤機構 | |
| (環境生物に対する毒性) | 環境省 | (独)国立環境研究所 | |

1. G L P とは
2. G L P 制度の概略
- 3. 特定試験成績及びその信頼性の確保のための
基準に関する省令**

3. 特定試験成績及び その信頼性の確保の ための基準に関する 省令



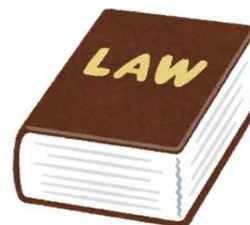
<農薬取締法（概要）>



（目的）

第1条 この法律は、農薬について登録の制度を設け、販売及び使用の規制等を行うことにより、農薬の安全性その他の品質及びその安全かつ適正な使用の確保を図り、もって農業生産の安定と国民の健康の保護に資するとともに、国民の生活環境の保全に寄与することを目的とする。

<農薬取締法（概要）>



（農薬の登録）

第3条 製造者又は輸入者は、農薬について、農林水産大臣の登録を受けなければ、製造し若しくは加工し、又は輸入してはならない。

2 登録の申請は、申請書及び農薬の安全性その他の品質に関する試験成績を記載した書類等を提出しなければならない。
試験成績のうち農林水産省令で定めるもの（特定試験成績）
は、その信頼性を確保するために必要なものとして農林水産省令で定める基準に従って行われる試験（基準適合試験）によるものでなければならない。

特定試験成績及びその信頼性の確保のための基準に関する省令（平成30年農林水産省令第76号）

第1節

- 【第1条】 = 趣旨
- 【第2条】 = 農薬取締法第3条第2項の特定試験成績（GLP対象試験）を規定
- 【第3条】 = 用語の定義
- 【第4条】 = 農薬取締法第3条第2項の「基準は、第5条から第19条に定めるところによる」旨規定

第2～6節

- 【第5～19条】 = 農薬GLP基準

GLP対象試験①

● 原体組成等試験分野

- ・ 農薬原体の組成分析
- ・ 農薬原体の分析法
など



● 物理的・化学的性状試験分野

- ・ 有効成分の物理的・化学的性状
(融点、スペクトル、水溶解度 など)
- ・ 製剤の物理的・化学的性状
(粉末度、粒度、原液安定性 など)



GLP対象試験②

●毒性試験分野

- ・急性経口毒性試験
- ・90日間反復経口投与毒性試験
- ・発がん性試験
- ・繁殖毒性試験
- ・動物代謝試験
- ・圃場における農薬使用者暴露

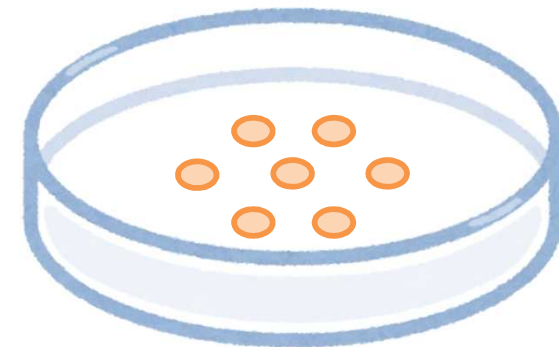
など



●遺伝毒性試験分野

- ・復帰突然変異試験
- ・染色体異常試験
- ・小核試験

など



GLP対象試験③

● 残留試験分野

- ・ 植物代謝試験
- ・ 作物残留試験
- ・ 家畜残留試験

など

● 環境動態試験分野

- ・ 好氣的湛水土壌中動態試験
- ・ 水中光分解動態試験
- ・ 生物濃縮性試験

など

● 生態毒性等試験分野

- ・ 魚類急性毒性試験
- ・ ミツバチ成虫単回接触毒性試験
- ・ 鳥類急性経口毒性試験

など



農薬GLP省令 第5～19条 = 農薬GLP基準

第2節 試験施設の組織及び職員 (第5～10条)

－ 運営管理者・試験責任者・主任試験員・試験従事者・信頼性保証部門の責務

第3節 試験施設、機器、材料及び試薬 (第11～12条)

－ 施設、廃棄物の取扱・処理、機器・材料及び処理

第4節 操作及び被験物質等の取扱い (第13～15条)

－ 試験系、被験物質等の受領・取扱・サンプリング及び保管、標準操作手順書

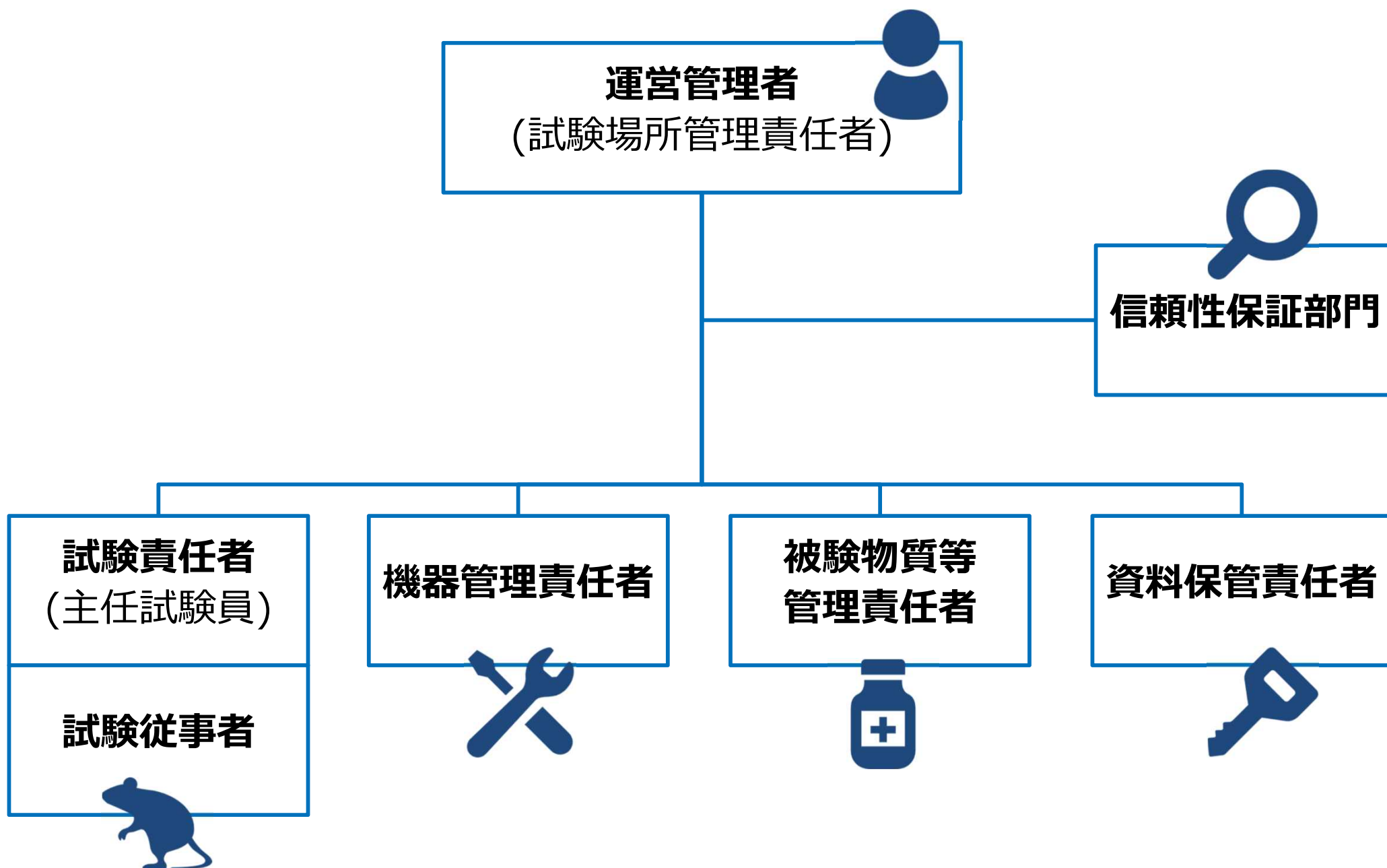
第5節 試験計画書及び試験の実施 (第16～17条)

－ 試験計画書、試験の実施

第6節 報告及び保管 (第18～19条)

－ 試験結果の報告、記録・資料の保管、廃業規定

農薬GLPで求める組織体制



試験施設の運営に責任と権限を持つ者

- 運営管理者を特定する書類の保持
- 試験責任者、信頼性保証部門、その他の責任者の指名
- 職員の確保、適切な施設、機器及び材料の確保
- 職員の教育・訓練の実施及びその記録の保持
- 標準操作手順書（S O P）の承認
- 主計画表の承認、保管
- 各業務が適切に行われていることの確認
- 複数場所試験の場合は、密接な連絡体制の確立



運営管理者が試験施設に備えるべき体制

（1）GLPに従った試験実施能力

- ① 人員配置、教育訓練
- ② 試験区域、機器設備、保管施設

（2）試験が手順に基づいて実施されること

- ① 正確でわかりやすい標準操作手順書
- ② 適正な試験計画書

（3）作成されたデータの信頼性

- ① 記録の明確化、資料の保管
- ② 信頼性保証部門の調査体制、調査能力

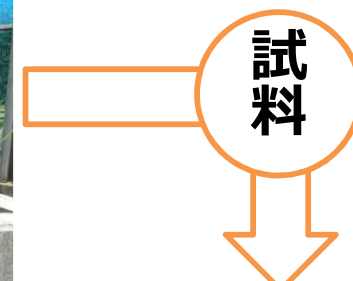
試験場所とは？

例えば、作物残留試験では、圃場における試料調製と、試料中の農薬分析は、別の組織が実施する場合がある。

1つの試験は、

- 1人の試験責任者
- 1つの試験計画書
- 1つの最終報告書

からなる。



※ 詳細は 補足資料「複数場所試験について」を参照

試験場所とは？

このとき、試験責任者が所属する組織を「主試験施設」
それ以外の組織を「試験場所」という。

主試験施設のトップは運営管理者であるが、
試験場所のトップは試験場所管理責任者という。



試験場所管理責任者は、
運営管理者とほぼ同等の権限をもつ。

※ 詳細は 補足資料「複数場所試験について」を参照

試験の実施全般に対して責任を有する者

- **試験計画書**（その変更書を含む。以下同じ。）に日付、署名又は押印して承認
- 試験計画書の写しを信頼性保証部門へ配布
- 試験計画書、標準操作手順書を試験従事者が利用できるようにする
- 試験が**試験計画書、SOPに従って行われていることの確認**及び逸脱等があった場合の適切な処理
- **生データ**が記録されていることを**確認**（日付、署名又は押印）
- **最終報告書**に日付、署名又は押印
- **試験完了後**、試験計画書、最終報告書、生データ及び関連する資料を**資料保管施設へ移管**



試験計画書

試験開始日は、
試験責任者が試験計画書に署名した日



実験

実験開始日は、
生データが得られた最初の日

実験完了日は、
生データが得られた最後の日



最終報告書

試験完了日は、
試験責任者が最終報告書に署名した日

主任試験員とは？

- 試験場所において、試験責任者とほぼ同様の業務を行う。
第8条は、第7条第2号～第7号を引用している。
- 試験場所に限った計画書と報告書を作成できる
試験全体の試験計画書と最終報告書には権限がない



※ 詳細は 補足資料「複数場所試験について」を参照

試験従事者の責務（第9条）



- 担当する試験の試験計画書、標準操作手順書に習熟し、それらに従う
- 試験計画書、標準操作手順書からの逸脱は記録し、試験責任者に報告
- 生データを正確（誰が、いつ、何を）に記録
- 危険防止、試験の完全性を確保するため健康に留意。試験に影響を及ぼすおそれがある健康状態の時には、試験責任者に報告



GLP基準への準拠を運営管理者に対して保証するための組織

- 試験計画書、標準操作手順書及び主計画表の写しの保持
- 試験計画書の調査及びその記録の保持
- 試験の実施・施設に係る調査及びその記録の保持
(試験プロセスに係る調査を含む。)
- 最終報告書の調査及びその記録の保持
- 全ての調査結果を運営管理者、試験責任者等に報告
- 信頼性保証書を作成し署名又は押印
- 保証する試験の実施に関与してはならない



GLPが重視する点

正確にデータが記録されているか、

意図的にデータが操作され、改ざんが行われないか



独立した信頼性保証部門を設置させ、試験業務を監視

信頼性保証部門の体制の状況によって、

試験施設の信頼性が大きく左右される。



試験計画書



試験計画書の調査

- GLPに従っているか 等



実験



操作への立ち会い調査

- 試験計画書、SOPに従っているか
- GLPに従っているか 等



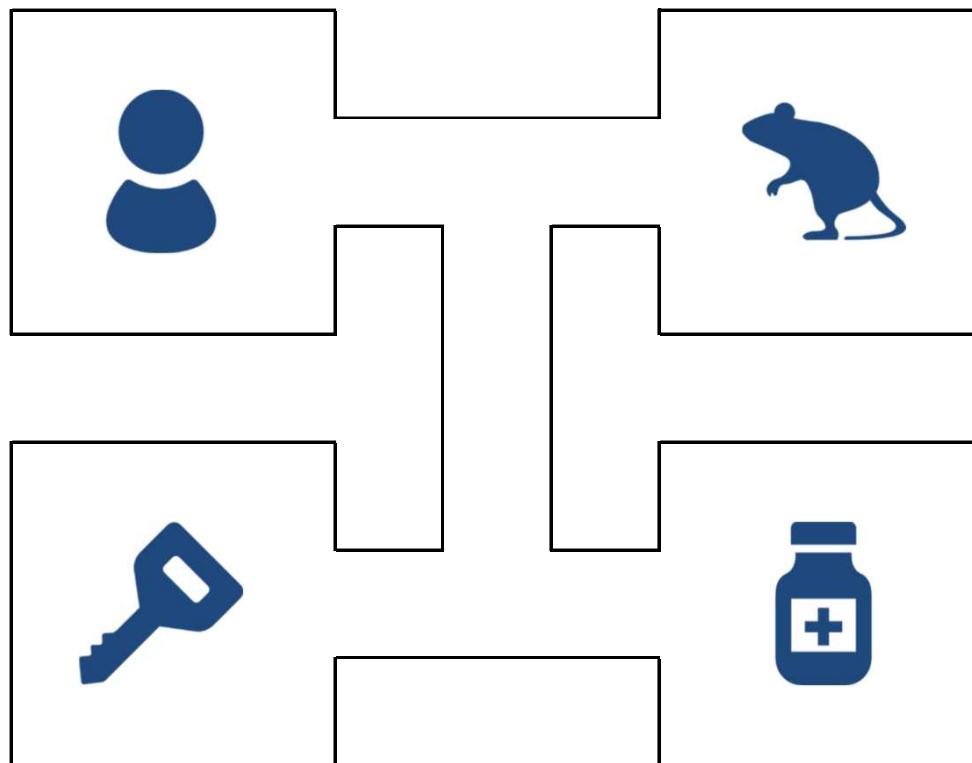
最終報告書



最終報告書の調査

- 記載が正確か
- 生データの反映は正確か 等

- 試験を適切に実施するために必要な面積、構造
- 互いに影響を与えないように、被験物質の動線や機器の配置、廃棄物処理場所について配慮
- 資料保管施設が必要



機器管理責任者の責務（第12条）



- 試験に使用される機器の管理に責任を負う
- 機器の定期的な点検、清掃、保守、較正に責任を持ち、
記録する
- 記録は資料保管施設に移管



試験系とは？

被験物質を投入すると試験データが得られるもの

分析試験の場合、

被験物質を注入すると、チャートが出力

⇒ 分析機器は物理的・化学的試験系



毒性試験の場合、

被験物質を投与すると、毒性影響が観察

⇒ 試験動物は生物的試験系



被験物質等管理責任者の責務（第14条）



- 被験物質及び対照物質の保管管理
（有効期限・保管条件の表示、汚染・混同・紛失を防止）
- 被験物質等の特性情報の把握、受領日、有効期限、使用量、返却日及び保管等の記録を残す
- 被験物質の容器への識別表示（コード番号等）
- 被験物質の同一性の確認
- 被験物質等の十分な品質管理
（劣化や汚染を起こさないような配慮）
- 実験期間が4週間以上の全ての試験で
被験物質のサンプルを資料保管施設に移管



GLP試験に係る、あらゆる手続き・操作・やり方を標準化して文書にしたもの。
SOPともいう。

- 一連の流れ（誰が、いつ、何を）を客観的に記載
- 各責任者の「責務」の記載だけでは不十分
- 何をすべきか、読み手が明確にイメージできるように
- 「必要に応じて」や「等」の曖昧な記載は避ける

- **被験物質及び対照物質**（輸送、受領、同一性、ラベル表示、取扱、サンプリング及び保管）
- **機器**（使用、保守、清掃及び校正）
- **コンピュータシステム**（作動確認、操作、保守、セキュリティ、制御変更及びバックアップ）
- **材料、試薬及び溶液**（調製及びラベル表示）
- **記録の取り方、報告、保管及び検索**
- **試験系**（部屋の配置、環境条件、受領、配置、同一性等の確認、飼育、観察、死亡個体の取扱、標本の収集、識別等）
- **信頼性保証のための手続き**（調査の計画、実施、記録及び報告に際しての信頼性保証部門の業務）

試験の目的と実験方法を定めた文書

- 標準操作手順書に記載のない、当該試験固有の実験方法等を記載
- 試験ごとに、試験開始前に作成され、試験責任者が日付入りで署名又は押印して承認し、信頼性保証部門が確認
- 試験は、原則試験計画書と標準操作手順書に従って実施
- 第16条で求められる全ての情報を収載



原則、**試験計画書と標準操作手順書**に従って実施するが……

- 実験方法を**意図的に変更**（＝「**試験計画書の変更**」）
例）使用予定機器の故障による変更
- **予期せぬ事態**により変更（＝「**試験計画書からの逸脱**」）
例）停電により試験温度が制御予定範囲外
→ **文書で記録**し、試験結果への**影響を評価**
- **標準操作手順書からの逸脱**
→ **文書で記録**し、試験結果への**影響を評価**

「**変更**」や「**逸脱**」があった場合の手順は
標準操作手順書で明確に定めておくこと。

試験の実施（第17条）①



- 各試験は試験番号などで識別
- 試験で得られた標本は、特定できるよう表示
- 試験計画書及び標準操作手順書に従って実施したことを記録
- 試験実施中に得られた全てのデータは、速やかに、正確に記録し、記録した者が日付入りで署名又は押印
- 生データの変更は、変更の理由が客観的に分かるように明記し、日付入りで署名又は押印
- コンピュータに入力されるデータは、入力時に、責任を有する者により確認



- 試験計画書に沿った実験が確実に実施されたことを、第三者に客観的に示せるように記録（=生データ）する
- 当たり前だから一々記録しない、というのは不適切。
とにかく記録することを習慣化する
記録がないということは、何もしていないのと同じ
- その他連絡、関連情報など試験実施により生じる情報・記録類、標本等

試験責任者は全ての生データ・資料※に確認の日付と署名

※通信記録、プロトコル、実験ノート・野帳、被験物質の特性情報、測定結果、観察記録、気象情報、送付伝票、とりまとめ表、グラフ、最終報告書 等

- 最終報告書は、各試験ごとに作成
- 試験責任者が日付入りで署名又は押印
- 試験が、GLP基準に準拠して実施された旨を示す
- 最終報告書の訂正又は追加は、試験責任者が理由を付し日付入りで署名又は押印
- 第18条で求められる全ての情報を収載
(信頼性保証書を添付)



- 試験完了後10年間、資料保管施設で保管する。
ただし、被験物質及び対照物質のサンプル並びに標本は、
「評価が困難になった日まで」でも可。
- 被験物質及び対照物質のサンプル並びに標本を
処分する場合は、その理由等を記録する。



資料保管責任者の責務（第19条）



- 資料保管施設へ移管された試験関係試資料（サンプル・標本を含む）の保管管理
- 試験関係資料を保管・検索が容易に行えるよう索引を作成
- 資料保管施設へは資料保管責任者及び資料保管責任者に許可された者のみ出入り可能
- 試験関係試資料の十分な品質管理（劣化を起こさないような配慮）
- 資料保管施設における人と物の出入りを記録
- 資料の出入りの場合、貸出し前と返却後で内容に変更がないことを確認





独立行政法人農林水産消費安全技術センター
農薬検査部 試験施設審査課

<http://www.acis.famic.go.jp/glp/>