

ミニレビュー

農薬開発における安全性試験と GLP[#]

宮 腰 昶 宏*, 水橋 福太郎

財団法人食品農医薬品安全性評価センター

(2011年7月29日受理)

Keywords: safety evaluation, pesticide registration, GLP principles, MAD, on-site evaluation.

1. はじめに

農薬の発展は、潤沢に農作物が供給されるなど農業生産に大きな役割を果たしてきたことは誰でもが認めるところである。しかし、その半面、「農薬は、植物を枯らしたり害虫を殺す毒物だから人やほかの生物にも悪影響があるに決まっている」というのが国民の一般的な感情である。事実、過去に一部の農薬が人に対して毒性を示し、農業従事者に対して健康被害を起こしたり、あるいは農作物への残留、さらには適用後、広範囲に拡散し環境への汚染がしばしば問題とされてきた。

国民の安全性や環境に対する意識の高まりを背景として、企業にはより効果的で、より安全な農薬の開発が求められている。一方、行政はその安全性を適切に評価するため、試験法ガイドラインや安全性試験を実施する試験施設に対して遵守すべき事項を示した Good Laboratory Practice (GLP) 基準を定めた。農薬開発者は、登録申請時にそれらに基づいて実施した数多くの安全性試験成績を提出し、行政はこれらの資料に基づいて農薬のリスクを評価し、その適正使用法などを決定する。

本稿では、わが国における農薬 GLP 制度の歴史、GLP を遵守した安全性試験の流れ、GLP を取り巻く世界の状況について述べる。

2. 農薬開発における安全性試験

農薬登録時に必要な安全性試験には、農薬を使用する人への影響を調べるために行われる急性毒性や急性中毒症の処置を考える上で有益な情報を得る試験、農薬が使用された農作物を食べる人に与える影響を調べる慢性毒性試験、動植物体内での農薬の分解経路と分解物の構造等の情報を

把握する試験、環境中での影響をみる試験、農作物や土壌への残留性に関する試験などがあり、これら農薬登録に必要な毒性試験成績は、農蚕園芸局長の確認を受けた GLP 試験施設で GLP 基準に従って行う必要がある。

なお、GLP 施設の概要および毒性試験方法の詳細は、水橋が本学会誌において詳細に解説しているのでそれを参照していただきたい¹⁻³⁾。

登録申請に用いられるこれらの試験成績は、農薬の安全性評価を的確に行うために信頼性を確保されていることが極めて重要な基本要件である。また、当然のことながら、評価に用いられた試験の信頼性、試験成績の信頼性が確保されていなければ、使用者（農業従事者）や農作物の消費者の信用が得られない。

3. 農薬 GLP 制度と歴史

GLP 制度は、1970 年代に米国 FDA に申請された医薬品の試験においてデータの改竄・誤認事件が相次いだことへの対策として、1979 年 6 月に始まった安全性試験の試験成績の信頼性を確保すべく試験施設に対して要求する監査制度である。

一方、農薬を取り巻く世界環境として、OECD 加盟国間における化学品の安全性試験データの相互受理の観点から OECD-GLP がある。OECD-GLP は、1981 年に理事会決定で採択された後、1997 年に一部改正され今日に至っている。

日本における農薬 GLP 基準は、当初毒性試験を対象に 1984 年に定められた。その後、1999 年の GLP 基準改正以降、「物理化学的性状に関する試験 (1999 年)」、「生体内等運命に関する試験 (2000 年)」、「水産動植物への影響に関する試験 (2000 年)」および「農作物への残留性に関する試験 (2008 年)」とその範囲は拡大されてきた (Fig. 1)。現在、我が国では、農薬の登録申請時に提出される試験成績のうち、行政が査察の対象とする試験範囲は毒性試験 32 項目、生体内等運命試験 4 項目、物理化学的性状試験 15 項目、水産動植物への影響試験 10 項目、作物残留性試験 1

[#] 第 36 回大会シンポジウムを取りまとめた解説

* 〒437-1213 静岡県磐田市塩新田 582-2

E-mail: n-miyakoshi@anpyo.or.jp

© Pesticide Science Society of Japan

OECD-GLPと農薬GLPの歴史

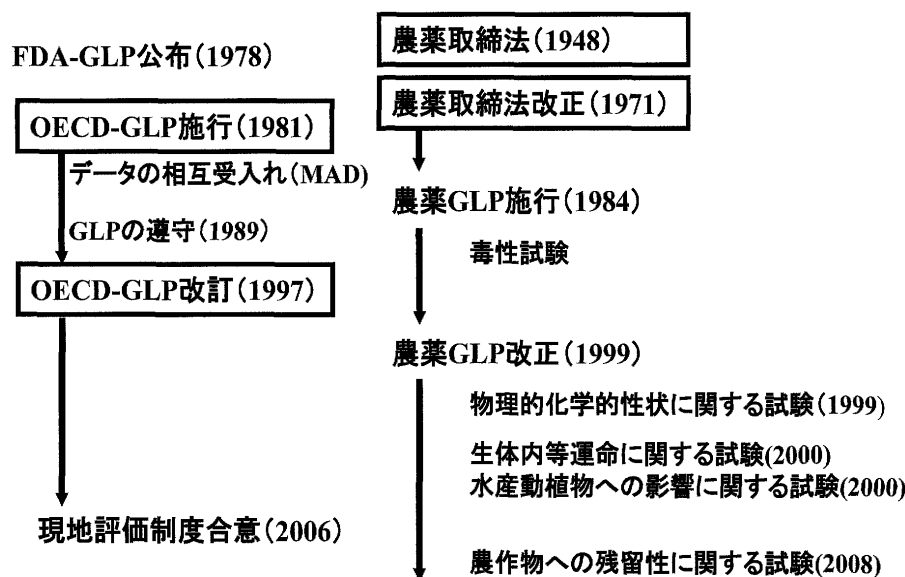


Fig. 1. History of OECD-GLP and agricultural chemicals GLP in Japan.

項目の計 62 項目が対象となっている。

4. 農薬 GLP の概要

農薬 GLP の基本原則は、試験機関が GLP 基準を明確化しそれを遵守すること、そして、GLP 基準の遵守状況を内部監査し、さらに定期的に農水省の適合確認を受けることにより、試験成績の信頼性を制度的に確保することである。

実際、農薬 GLP 基準には、試験の信頼性を確保するため、試験の実施に際して試験施設が遵守すべき事項を、「施設の運営管理」、「試験施設」、「試験計画」、「内部監査」、「信頼性保証」、「標準操作手順書 (SOP)」、「記録と資料の保管」などに関して基準が定められている⁴⁾。

5. GLP を遵守した安全性試験の流れ (Fig. 2)

試験は、運営管理者による試験責任者の指名によって開始され、試験責任者の指導・監督の下で実施されなければならない。まず、試験責任者はその試験のために作成された試験計画書を承認する必要がある。その試験の要点を試験従事者に周知させるため、説明などが十分に行われ試験の準備に取りかかる。

そして、いよいよ試験の実施となる。試験従事者は、SOP と試験計画書に従って忠実に試験を実施しなければならない。試験実施中は、認められた事項 (反応、症状、測定値、検査値など) を忠実に速やかに消すことができない筆記用具で保存可能な媒体に記録されなければならない。もし、試験中に異常または予見できなかった事態が発生した場合には速やかに試験責任者に報告し改善の措置を講じるとともに、これらの内容を記録しなければならない。また、不

測の事態が発生した場合には、試験責任者に報告し確認を受けなければならない。試験責任者は、試験実施中に試験計画書を変更する必要がある場合には速やかに変更を行う必要がある。

実験完了後、試験責任者は最終報告書を生データに基づいて作成し、署名と日付を記入しなければならない。その後、標本、資料を保管して試験が終了する。その間、各操作段階において、試験に関与せず、独立した組織である信頼性保証部門による内部検閲が第三者の立場で行われる。そのポイントは、試験操作が試験計画書および SOP に従っているか、観察・測定データは正確に記録されているか、最終報告書は生データに基づき作成され、データの恣意的選択はないかなどをチェックする。さらに、試験各段階の調査だけでなく、試験施設全体 (施設、機器、人員、教育、体制などソフト面) にわたり GLP 基準に従っているか、また、自らが定めた SOP に従っているかを調べるために定期的な施設監査も併せて行い、それらの結果をもとに各試験の信頼性を保証している。

6. GLP を取り巻く世界の状況

6.1 MAD 制度

1981 年に MAD (mutual acceptance of data: データの相互受け入れ) が採択された。MAD とは OECD 加盟国が工業用化学製品や農薬などの化学薬品等の種々の安全性試験の結果を共有することを可能にするもので、OECD-試験法ガイドラインに従い、OECD-GLP 原則に従って実施された非臨床試験データを、他の OECD 加盟国が受け入れる制度である。

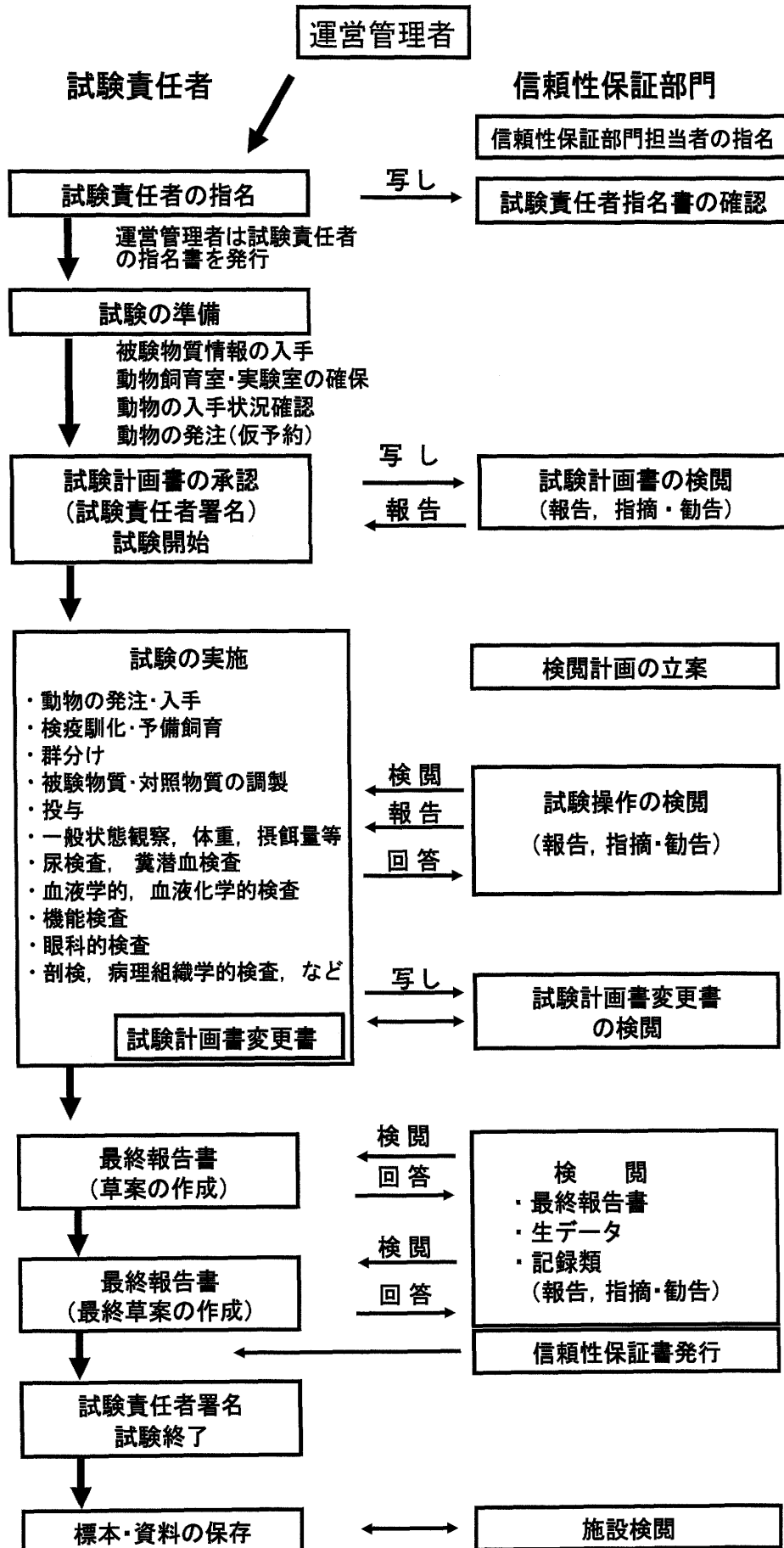


Fig. 2. Flow of safety study according to GLP compliance.

MAD 制度の有無による申請の流れの相違を Fig. 3 に示す。データの受け入れ制度がない場合には、農薬の登録申請により、申請を受けた国の審査当局は、たとえ申請国の GLP 査察機関が適合性を確認していても、その国の GLP 適合性の状態を把握できないため申請データの信頼性を確認する目的で他国へ赴き、当該施設の GLP 適合性を確認する必要があった。その例として、過去には、医薬品分野で FDA の査察を受けたり、農薬分野では、日本からドイツに申請を行った場合に、日本では物理化学的性状や生体内運命に関する試験を行う施設に GLP 適用がなかったために、ドイツの GLP 査察機関により施設査察を受けたりしていた。一方、データの受け入れ制度が導入された場合には、MAD 受け入れ制度参加国間で GLP 適合性に関する情報を交換することになるので、申請者は自国の査察のみを受け入れればよいことになる。

1997 年には非加盟国に対してもデータの相互受入制度への参加の門戸が開かれた。しかし、相互にデータを受け入れる際の課題として、相手国の査察機関が一定の要件を実際に満たしているか否かの確認作業が残っている。そこで、OECD は、1987 年に GLP 適合性確認に係る決定を下すとともに、GLP 原則遵守および監視当局による試験施設の GLP 遵守状況監視のための GLP 関連文書を整備した⁵⁾。

6.2 現地評価制度の概要

2006 年 11 月に、各国が互いの査察機関を信用できるようにするため現地評価制度が合意された。加盟国が相互にその査察制度の信頼性を確認することにより、間接的に各国の試験機関の作成した試験データを受け入れることが目的である。この制度は、OECD/GLP ワーキンググループで管理され、10 年間のサイクルで約 50 の GLP プログラムを対象に、2 名（他国）で構成された評価チームにより現地評価が行われる。

なお、我が国では、2008 年に医療機器を含む医薬品、労働安全化学物質を対象に、医薬品医療機器総合機構および厚生労働省安全衛生部がベルギー、韓国チームにより査察を受けた。今後は、2012 年に動物用医薬品および肥飼料を含む農薬を対象に、動物医薬品検査所および農林水産消費安全技術センター肥飼料安全検査部同農薬検査部がポーランド、カナダチームに現地評価を受け、さらに、2012 年には化学物質を対象に厚生労働省医薬食品局、経済産業省および環境省がフランス、イスラエルチームに評価を受ける予定となっている。

6.3 OECD 加盟国と MAD 参加国

OECD 加盟国に加え、1997 年より OECD 非加盟国もデータの相互受け入れ制度への参加が可能となった結果、現在では OECD 加盟国 34 カ国に加え、OECD 非加盟国 4 カ国、その他 3 カ国が仮参加国として本制度に参加している。今後、さらに多くの非 OECD 加盟国が MAD に参加できるようになるものと期待されている。

7. おわりに

GLP 制度が導入され約 30 年が経過し、試験の信頼性を確保するという目的は達成され、我が国の GLP 適応施設は高いレベルで維持されていると思われる。

国内・国際間での競争が激化しているため農薬開発企業では、販路をより拡大するとともに、開発費用の削減および開発期間の短縮など効率化を図っている。一方、試験施設では、GLP 基準への厳格な適合に伴ってより高い試験の信頼性が求められ、高度な設備投資および試験従事者の労力の増大などにより、確実に試験費用が増大してきている。このような現状に対し、各試験施設は増大する試験期間および労力の圧縮を図るためにさまざまな努力により試験の効率化を進めているが、これには限界がある。このような状態が今後も持続した場合、せっかく築き上げた我が国の GLP システムが崩壊しかねないとの懸念がある。この懸念は、試験を実施する受託施設のみならず農薬の早期上市を目指される開発企業にとっても重要な問題であり、両者が協力し合って初めて解決が図られるものと信じている。

最後に、本発表の機会を与えていただいた日本農薬学会

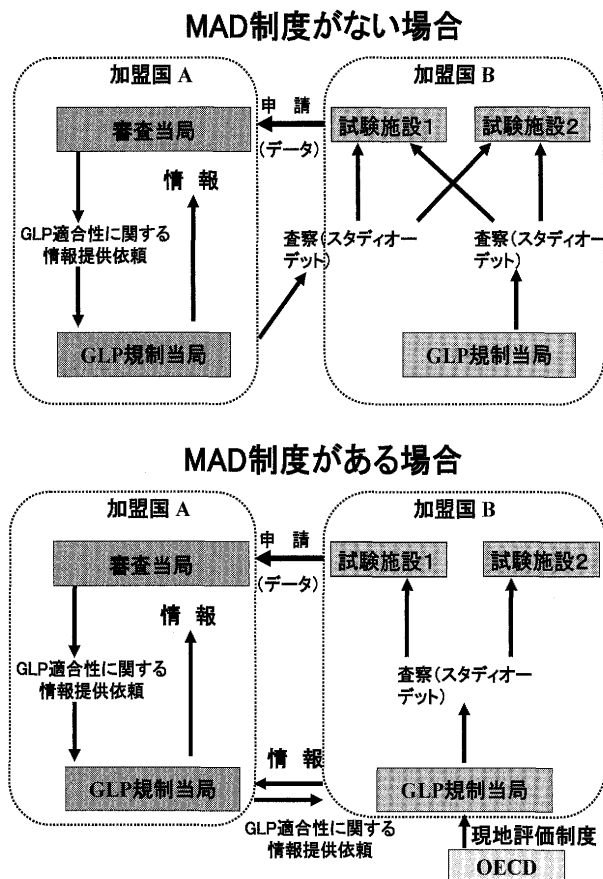


Fig. 3. OECD system on mutual acceptance of data (MAD) and on-site evaluation of national GLP compliance monitoring programs.

編集委員各位に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 水橋福太郎：農薬誌，36, 128-137 (2011).
- 2) 水橋福太郎：農薬誌，36, 325-339 (2011).
- 3) 水橋福太郎：農薬誌，36, 445-454 (2011).
- 4) 「農薬の毒性及び残留性に関する試験の適正実施について」(11 農産第 6283 号農林水産省農産園芸局長通知，平成 11 年 10 月 1 日，最終改正平成 23 年 4 月 1 日 22 消安第 10017 号)(別添)「農薬の毒性及び残留性に関する試験の適正実施に係る基準」.
- 5) 「No. 2 GLP 遵守監視手順ガイド：GLP 適合性モニタリング手順の改訂指針，No. 3 施設査察および試験査察実施のための改訂ガイダンス，No. 9 GLP 査察報告書作成のための手引き」.

参 考 資 料

- 1) 木野修宏，高木恒輝：化学物質 GLP (動植物毒性試験) に関する動向について，生態影響に関する化学物質審査規制/試験法セミナー，平成 20 年 11 月 26 日，12 月 9 日.
- 2) 日本 QA 研究会ホームページ.

略 歴

宮腰 昶宏 (みやこし のぶひろ)

生年月日：昭和 21 年 7 月 3 日

最終学歴：東北薬科大学薬学部薬学科卒業，博士 (薬学，東北大学)

研究テーマ：薬物動態と毒性

趣 味：旅行，釣り

略 歴

水橋 福太郎 (みずはし ふくたろう)

生年月日：昭和 28 年 9 月 23 日

最終学歴：三重大学大学院水産学研究科水族生理病理学専攻修士課程終了，博士 (薬学)

研究テーマ：化学物質の遺伝毒性

趣 味：釣り，テニス