

第4回農薬 GLP 研修会 事後質疑及び回答

2024年3月19日

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

- | | |
|---------------------|-----------|
| 1. 説明会に関するコメント | No. 1 |
| 2. 実験開始日および実験完了日の定義 | No. 2, 3 |
| 3. QA 関係 | No. 4, 5 |
| 4. 被験物質・分析標準品関係 | No. 6～13 |
| 5. 試資料・標本・サンプル保管関係 | No. 14～18 |
| 6. その他 | No. 19～22 |

質問 No.	事後質疑	回答
-----------	------	----

1. 説明会に関するコメント

No. 1	GLP 研修会での説明内容は、各 GLP 施設の教育や SOP 制改訂の重要な根拠資料になっているが、今回の勉強会で今までとは説明が異なる内容があったと認識している。今回の勉強会には全ての関係者が参加できているわけではないので、必要なことについては、通知等での対応が必要。	今回の研修会で周知した内容は特に通知等に対応する予定はありません。試験施設ごとの適合確認調査において必要に応じて周知して参ります。
-------	--	---

2. 実験開始日および実験完了日の定義

No. 2	これまで GLP 研修会等で説明されてきた「実験開始日」の定義が「被験物質が試験系に投与された最初の日」から「試験系に被験物質を投与した日とは限らない」と変わっている。	農薬 GLP 省令のとおり、実験開始日は「試験で生データが得られた最初の日」
No. 3	平成 11 年 10 月（旧）GLP 基準の説明会 Q&A、Q11 の回答において、「実験開始日とは、試験系に被験物質を投与又は添加した最初の日とする。」から見解が変更になったとの理解か。弊施設では、過去の見解に従って実験開始日を「試験系に被験物質を投与又は添加した最初の日」と SOP で規定しており、今後も判断がばらつかない、秤量日と投与日に大きな期間乖離はないと考えるため、このままの規定を続けたいと思っているが、問題があるか。 ・弊所では、SOP において生態毒性試験の実験開始日及び実験完了日をそれぞれ暴露開始日及び暴露終了日として規定している。そのため、実験開始日（暴露開始日）前に試験液の調製のために被験物質の秤量を行うことがある。また、実験完了日（暴露終了日）以降に、終夜分析したクロマトグラフデータが得られることがある。実験開始日以前あるいは実験完了日以降に得られたデータについても生データとして取り扱っているが、実験開始日及び実験完了日をそれぞれ暴露開始日及び暴露終了日として規定することに問題があるか。	であり、試験系に被験物質を投与した最初の日とは限らないため、見解を拡大したものです。 以下の 2 点にご留意頂ければ、実験開始日については、従来の見解を適用し、試験系に被験物質を投与した最初の日を実験開始日としても問題ありません。 ①試験ごとに判断がばらつかないよう、SOP で「実験開始日」及び「実験完了日」の定義を明確にする。 ②実験開始日より前又は実験完了日より後の作業（移動相の作成、試験水中濃度の分析等）について、実験開始日前及び実験完了日以降の記録であることを根拠に、生データではないと取り扱ってはならない。 質問者の試験施設では既に上記 2 点について対応頂いているようですので、これまでの方法で問題ありません。

3. QA 関係

No. 4	QAU は最新版の SOP の写しだけでなく旧版 SOP の写しも所持しておく必要があるという説明があったが、これまでそのような説明はされたことがない。	QA による調査においては、必要に応じて旧版 SOP を確認する場合があります。ある試験施設では、QA 調査時に旧版 SOP に従っていたにもかかわらず手元には最新版の SOP しか置いていなかった事例があり、それを踏まえたものです。
No. 5	GLP 適合性調査で QA 記録や QA 報告書は調査対象となるか。 (理由) 農薬 GLP 調査では QAU の調査報告書を手にとって調査されている調査官もおられるが、他の GLP では OECD の文書を根拠に直接調査しないとしており、実際の調査では信頼性保証陳述書との読み合わせを行っている。	QAU 活動が適切に実施されているかを確認するために、農薬 GLP では QA 調査記録や QA 報告書の内容の閲覧を要求する場合があります。

4. 被験物質・分析標準品関係

No. 6	被験物質の特性把握について、例えば、SD が入手すべき特性確認の情報源とは具体的にどのような物を指しているのか。例えば、特性確認の分析データを入手すべきか。	特性確認の情報源として分析証明書 (COA) があればよいと考えます。COA がない場合、COA 情報に相当する分析データや同等の資料を入手するか、自ら特性データを取得してください。ただし、COA については用いた試験方法や実施した際の品質管理についても記載されているものを入手するようお願いいたします。
No. 7	被験物質の特性確認のための純度分析は、必ずしも GLP で実施しなくてもよいとのことであったが、GLP で実施しなかった場合は最終報告書にその旨を記載する必要があるのか。	被験物質の特性をどのように確認したのかが分かるように記載してください。自ら試験を行い確認する場合と、試験委託者からの特性情報に基づく場合があると思います。いずれも GLP で実施しなくてもよいとしていますが、最終報告書において、どのような試験方法及び品質管理条件下で被験物質の特性 (純度分析) を確認したかが分かる COA の写しを添付することなどが望ましいです。

No. 8	物化性 GLP での農薬の有効成分含有濃度の分析に使用する標準品について、COA は GLP 試験によるものではなく、非 GLP 試験での COA でもよいのか。	非 GLP 試験での COA でも構いません。ただし、分析データを示すことができるようにしておく必要があります。
No. 9	対照物質（分析用標準品）の保管についての新たな見解のご説明で「妥当な分析法による CoA 等を入手し…」という条件があった。この「妥当な分析法」とみなす基準はどのようなものを指しているのか。例えば HPLC、GC、qNMR 法など純度の測定を行った分析方法が明記されていればよいレベルなのか、それとも GLP で実施された分析証明書であることが求められるのか。	COA には、純度の測定を行った分析方法が明記されていること、どのような品質管理のもとで試験が実施されたかが記述されていること、またその根拠となる試験データ（生データ）が COA 発行者の元に存在していることが必要条件と考えます。COA に分析条件等の必要条件が記載されていない場合は、必要条件を満たしている根拠資料を入手するなどして適切に分析された結果であることを確認することが必要です。
No. 10	被験物質の媒体への混合物について、均一性、濃度および安定性の確認は必ずしも分析で確認しなくてもよいとのことだが、 ・これは原体、製剤に関係なく、同じ対応でよいのか。 ・2022/10/11 公表の OECD FAQ a) において均一性、濃度および安定性に関するデータが測定されていない場合は GLP の逸脱であるとの記載がある。 委託者から試験の適用 GLP として、農薬 GLP と OECD GLP の併記を要望されることがあるが、この場合、農薬 GLP での見解に従い、分析で確認しなくてもよいのか。それとも、OECD GLP を記載するのであれば分析による確認が必要となるのか。	農薬 GLP 省令で実施する場合には第 4 回 GLP 研修会の FAQ で回答した範囲で解釈してください。「一律に原体、製剤に関係なく、同じ対応でよいのか。」という質問については、試験の種類、被験物質によるため、各試験施設で判断をお願いします。
No. 11	均一性、濃度及び安定性の確認について、「目視での確認結果を含めた調製操作の記録などで可」とのことだが、実際に試験で使用するすべての濃度の調製液について確認が必要でしょうか。それとも、事前に同様の手順で調製した調製液についての確認を行っていればよいのか。	実際に試験で使用するすべての濃度の調製液について確認が必要です。目視確認は実際の試験での調製液で行ってください。

No. 12	以前、GLP 査察の際、「被験物質が農薬原体の場合、安定性について後分析の成績書を入手しないと最終報告書は作成できないのか」（委託者の分析頻度が年 1 回とかなので）と質問したところ、「それは当局からメーカーに対して要求することなので、試験施設で入手する必要はない」とのご回答があったため、以降は有効期限の記載があれば構わないとしてきた。 今回、「リテスト日を有効期限として記載することはできない」とあったが、多くの場合、リテスト日を有効期限として記載されると認識しているが、やはり、別途、安定性成績書を入手しなければならないのか。	OECD GD No.19（以下 No.19）において「リテスト日」と「有効期限」の定義は明確な違いがあります。最終報告書には「有効期限」を記載してください。 スポンサーから入手した情報が「リテスト日」として記載されている場合、その情報が No.19 における「有効期限」の定義に該当することが確認されるのであれば、その確認の記録を保存した上で、「有効期限」として最終報告書に記載して下さい。 No. 19 における「有効期限」の定義に該当しない「リテスト日」を、リテスト日として最終報告書に記載する場合は、実験完了後から試験終了までの間にリテスト結果あるいはそれに代わる何らかの根拠データを入手し、実験期間内の被験物質の安定性を保証すべきと考えます。もしくは試験施設において実験前後に実験に供する（供した）農薬原体の IR スペクトル等を取得して安定性を確認することでも構いません。
No. 13	対照物質に該当する分析標準品と、対照物質に該当しない分析標準品では、実施しなければならない要件がほとんど同じと思われた。違いは、対照物質に該当しない分析標準品では、「受領日の記録」、「有効期限の決定」、「受領した量及び使用した量の記録」が必要ないこと、と理解して構わないか。	対照物質に該当しない分析標準品についても、定性や定量分析における尺度となるものであるため、省令第 14 条に準じた取扱いを行うことが望ましいと考えます（特に特性、有効期限、均一性、安定性の記録、保管容器への識別情報、使用期限、保管条件の表示）。 ただし、「受領日の記録」、「受領した量及び使用した量の記録」は必要ないと考えます。

5. 試資料・標本・サンプル保管関係

No. 14	サンプルおよび標本の処分について「評価が出来なくなった」などの理由を記録する際に、試験成績やデータなどの根拠記録を残す必要があるとのことだったが、具体的にはどのようなデータがあるのか。例えば残留分析であれば、被験物質（製剤）や対照物質（標準物質）の有効期限を過ぎたことは理由にならないのか。	サンプル及び標本の処分において、被験物質等の有効期限が過ぎたことは評価ができない理由とはなりません。保管期間満了前に廃棄する場合には、分析を実施し品質が劣化して評価に耐えられないことを示すデータか、分析を実施しない場合でも、品質が劣化し評価に耐えられないと判断できる合理的情報を、廃棄の理由とともに記録として残す必要があります。
No. 15	保存中の試資料の物理的な移管に関して、移管のプロセスは QAU の調査対象に含めるのがよいことは理解できるが、保管期間終了後の委託者への移管についても QA による調査は同じように実施する必要があるか。移管されたことを記録にて確認する程度で問題ないか。保管期間終了後に適切に処理されているかを確認することが必要であるということであれば、移管だけでなく、試資料の廃棄についても QA は調査が必要となるのか。	保管期間満了前に誤って委託者へ返却されたり、廃棄されることを防止するためにも、試資料の返却及び廃棄手順については、QA による調査が実施されることが望ましいです。
No. 16	作物残留試験の分析施設において、「試験系」は分析機器であり、「標本」は分析のため試験系から採取された物であることより、「標本」は存在しない、保管の必要はないとの理解でよいのか。	作物残留試験における分析試料（有姿の収穫作物試料）は標本に該当すると解釈していますが、現状、省令第 17 条第 1 項にいう標本としての“保管”は必要ないと整理しています。 ただし、この標本に該当する分析試料（有姿の収穫作物試料）を廃棄する場合は、廃棄した事実と廃棄理由を記録することが望ましいです。
No.16 追加 質問	（No. 16 の回答に対する追加質問） 「作物残留試験における分析試料（有姿の収穫作物試料）は標本に該当すると解釈していますが、現状、省令第 17 条第 1 項にいう標本としての“保管”は必要ないと整理しています。」ということで「保管の必要はない」と整理されつつ、その後で「この標本に該当する分析試料（有姿の収穫作物試料）を廃棄する場合は、廃棄した事実と廃棄理由を記録することが望ましい。」と	（追加質問に対する回答） GLP 省令第 19 条第 1 項第 1 号において「標本」の保存が求められており、原則に従えば「標本」に該当する分析試料（有姿の収穫作物試料）も保存も必要となるところですが、当該試料は通常長期の保存が困難であり、事後アンケート Q & A No.16 への回答の前半で記載しているとおり、標本としての保存は必要ない

	「廃棄理由」の記録を求められています。この廃棄理由としては、「生鮮物のため品質維持が困難なため」とか「汚染の元となるため」という理由の他、何よりも試験区ごとの作物試料を冷凍保管するとなると「体積が大きくてすぐに冷凍庫の保管能力を超えてしまうため」というのが現実的な一番の理由になりますが、「廃棄理由」の記録を求められた理由および妥当な廃棄理由の表記例について教えてください。 また、本件に関連し、作物残留試験では、「縮分」よりも「全量分析」が求められている面もあり、その場合には作物試料を「全量摩砕」する必要があるため、「有姿試料」は残りません。この場合も分析試料の廃棄に相当するのか、また相当するのであれば廃棄理由として妥当な表記例について確認させてください。	と整理しております。ただし、原則は保存が必要なものであるため、廃棄する場合にはその事実の記録と廃棄理由を明らかにしておく必要があります。廃棄理由については実際の経緯が分かる内容を記録するか、予め SOP に廃棄する理由と廃棄する旨の手順を規定することでも問題ありません。 No.16 に対する回答は、有姿試料が残るケースに対する内容です。 全量分析で有姿試料が残らない場合は、全量摩砕した旨の記録があれば問題ありません。
No. 17	事前質問及び回答 3-1（分析用標準品のサンプル保管） GLP 省令第 14 条第 7 号において、「実験期間が 4 週間未満であるもの」として、復帰突然変異試験が例示されている。同様に短期間の <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験である <i>in vitro</i> 染色体異常試験（標本作成までは一般的に 4 週間未満と考えられます）は、これに該当するか。	一般的に 4 週間未満の実験期間と考えられる試験は短期間試験と考えていただいて結構です。<i>in vitro</i> 染色体異常試験についても 4 週間未満の実験期間と考えていただいて差し支えありません。
No. 18	施設閉鎖に伴う、資料の回収について。GLP 上の保管期間が残っている資料を回収する場合、移動に伴う記載を残しておく必要があるか。	ご質問は試験施設側なのか試験委託者側なのか分かりませんが、試験委託者の立場からのご質問である場合は、資料を回収した場合には、試験委託者側においても回収の記録を残すことが望ましいと考えます。 試験施設側の場合、GLP 業務を廃止する場合には、業務を承継する者又は当該試験の試験委託者に移管する必要がある、移管したという記録は資料承継者に引き継ぐようお願いします。

6. その他

No. 19	実験操作の誤りなどにより、生データを不採用にすることがある。もちろん不採用記録も生データと同様に扱うという考えを持っているが、不採用記録は生データではないという認識でよいのか。つまり、生データを不採用にした後に再実験を実施し、その再実験データを採用する場合は、最初の不採用にした実験日は実験開始日には含めないという認識でよいのか。	不採用記録であっても当該記録は生データであり、採用記録と同様の扱いが必要です。通常、最初に得られた生データを不採用にした場合でも当該記録（生データ）が得られた日が原則として実験開始日となります。
No. 20	事例 9（最終報告書の記載）において、最終報告書に保管する資料として連絡記録、指名書を記載することが具体例として挙げられていた。最終報告書に保管する資料として具体的に「連絡記録」、「指名書」を明記すべきか。それとも「試験関連資料」との記載でも問題ないか。	具体的に明記しても、「試験関連資料」でもどちらでもよいです。
No. 21	国内外の GLP 試験機関の GLP 調査に係る情報公開はなされているか。また、OECD の OSE の報告やアニュアルオーバービューは公表されているか。	国内外の GLP 試験機関における GLP 調査結果の公開状況は、各 GLP 調査当局により異なります。 OECD での OSE の報告やアニュアルオーバービューについては、調査当局間の情報としており、公表されておりません。
No. 22	一般的に使用するエクセルについてもコンピューター化システムバリデーション（CSV）を実施すべきという見解がありましたが、どこまでを実施すべきかも含めて説明してほしい。	目的とした結果が得られるかどうかを検証し、その記録（何を検証したのか）を残すことが必要です。また検証後の計算シートの計算式、マクロ等に変更が加えられバリデートされた状態が失われないよう、保護をかけるといったことも必要ではないかと考えます。 なお、計算式やマクロ等を使用せず、単純な帳票作成のみに使用する場合は、ソフトウェアとしての「Excel」や「Word」などの CSV は不要と考えております。