

GLP試験 —信頼できるデータの証し—



GLP Studies –Proof of reliable data–

住化テクノサービス株式会社
技術室品質技術部
湯川 清子
環境科学センター
宮本 貢
応用動物センター
堀江 泰志
応用生物センター
高市 みゆき
環境科学センター
門岡 織江

Sumika Technoservice Corporation
Technical Management Center
Kiyoko YUKAWA
Environmental Science Center
Mitsugu MIYAMOTO
Animal Science Center
Hiroshi HORIE
Biological Science Center
Miyuki TAKAICHI
Environmental Science Center
Orie KADOOKA

According to the Agricultural Chemicals Regulation Act, specific test results submitted during the pesticide registration application must be derived from Good Laboratory Practice (GLP) studies to ensure their reliability. Our company has received confirmation of compliance as a GLP testing facility in terms of physical and chemical properties, toxicity, residue, and ecotoxicity. Here, we will introduce the GLP framework that ensures and guarantees reliability, the GLP studies conducted by our company, and our GLP organization.

1. 農薬の安全性評価におけるGLPの必要性

GLP (Good Laboratory Practice : 優良試験所基準、以下GLP) に基づいて実施される試験は、農薬の安全性評価において不可欠な要素である。

農薬取締法に基づき農薬の登録申請の際に提出する試験成績のうち、「特定試験成績」については、その信頼性を確保するために「農林水産省令で定める基準（農薬GLP基準）に従って行われる試験（基準適合試験）」、つまり「GLP試験」によるものでなければならないとされている¹⁾。「特定試験成績」とは例えば、農薬の組成・物理的・化学的性状、人に対する影響（毒性）、動物や植物体内での代謝・残留、環境中での動態、生活環境動植物への影響（生態毒性等）に関わる試験成績である²⁾。これらの試験は、農薬が農作

物に散布され、意図的に環境中に放出される場面を想定し、人の健康や環境への影響を評価するために実施されるものであり、信用できる試験でなければならない。

当社では、物理的・化学的性状、毒性、残留、生態毒性の分野においてGLP試験を実施しており、ここでは試験の信頼性を保証するGLPの仕組みと当社の取り組みについて紹介する。

(1) GLPのはじまり

米国では、サリドマイド事件を契機に医薬品の承認制度が厳格化され、1962年に医薬品改正法が制定された。この法律により、米国内で医薬品を販売するには、「適切かつよくコントロールされた科学的な研究によって前もってその安全性と有効性を証明するこ

と」が求められた。しかし、1970年代に入って、安全性と有効性を証明するための試験を実施する施設において重大な不正が行われていることが次々と明らかとなった。このような背景から、法的規制や当局による施設査察だけでは不正を抑制できない、産業界が「自主的にデータの信頼性を高めようとする意識が必要」と認識されるようになった。この「試験施設の信頼性を自主的に向上させるための仕組み」がGLPである。米国食品医薬品局（FDA）は、試験施設におけるGLPと、当局による査察基準を整理し、1978年にFDA GLPを制定した³⁾。

化学物質の安全性への関心が高まる中、経済協力開発機構（OECD）は、加盟国間での試験方法と試験実施基準の国際的調和の追求という側面から1981年に「OECD GLP原則」を採択し、加盟国間で試験成績を相互に受け入れる制度（Mutual Acceptance of Data：MAD）を定めた。OECD GLP原則の序文には、「GLP原則の目的は高水準の試験データ作成を促進することにある」と記されており、各国が他国で作成された試験データを信頼できることで、試験の反復実施を避け、費用や時間を節約できると述べられている⁴⁾。

日本では、1982年に医薬品GLP、1984年に化学物質GLPおよび農薬GLPが導入され、農薬GLPは1999年の全面改訂を経て、2018年には省令として施行された。農薬の安全性評価試験データはOECD加盟国およびその他のMAD参加国間で共有されるため、農薬GLP基準はOECD GLP原則に従い、評価試験の方法は基本的にOECDテストガイドラインに沿っている。また、農薬GLP調査当局は、他のMAD参加国からなる評価チームによる現地評価を受け、信頼関係を強化している。

(2) 信頼性を保証する仕組み

工業製品は検査結果を示して品質を保証するが、試験データの品質とは、データの「信頼性」を指す。信頼できるデータを取得するためには、試験方法の検討が必要であり、使用する材料や機器、担当者の訓練も含まれる。確立した方法に従って実施した記録や得られたデータについては、不正がないことを説明しなければならない。訓練を受けた人が吟味された材料と方法を用いて、適切に管理運営されている試験施設で試験を実施していることを記録で示すことが求められる。

さらにGLPでは、試験の信頼性を保証するために、「信頼性保証部門（Quality Assurance Unit：QAU）」の設置が求められる。QAUは試験に関与しない独立した立場であり、客観性を保ち試験の透明性を確保する役割を担う。GLP基準には試験施設が守るべき基準が規定されており、試験施設はGLP基準を満

たすために必要な手順を標準操作手順書（Standard Operating Procedure：SOP）に定める。QAUは、試験の計画、実施、報告書の作成、施設や組織の管理が、GLP基準やSOP、試験計画書に従って実施されていることを調査し、試験の信頼性を保証する。裏を返せば、QAUはGLP基準やSOP、試験計画書に記載されている内容以上のことは保証できないため、SOPや計画書を丁寧に作り込むことが保証のレベルを高めることにつながる。

(3) GLP の留意点

前項で説明した信頼性を保証するしくみを整えるために必要な事項について、農林水産省消費・安全局農産安全管理課農薬対策室が2012年に以下6点を基本的なGLPの留意点としてあげている⁵⁾。

① 組織体制および責任体制の明確化

GLP組織全体を統括する運営管理者、試験責任者、QAU、資料保管責任者、被験物質等管理責任者、機器管理責任者を設置し、その責任を明確にする必要がある。

② 試験・操作手順の標準化（文書化）

試験施設で得られるすべてのデータの質と正確性を保証するため、運営管理者の承認を受けたSOPを備えることが求められる。

③ 計画・操作手順に従った試験の実施

試験は試験計画書とSOPに従って実施し、修正や逸脱がある場合は試験責任者がその影響を評価し記録する必要がある。

④ 実験記録の明確化

試験責任者は、試験計画に沿った実験が実施されたことを示す実験記録を確認し、日付を付して署名または押印する必要がある。これらの記録類は散逸や改ざんを防ぐため、資料保管責任者に移管され、資料保管施設において保管される。

⑤ 関連資料の保管

後日試験の全体が再構築できるよう、試験に関連する全ての資料を保管するための施設が必要であり、散逸を防ぐために保管施設への人と物の出入りを記録しなければならない。農薬GLP基準では、試験完了後10年間（2018年改正）、当該試験を実施した試験施設において試験関連資料を保管することが規定されている。

⑥ 自主的な信頼性の保証

試験施設は、試験が農薬GLP基準に準拠していることを保証するためにQAUを設置し、QAUは、試験の重要な段階について調査を実施しなければならない。なお、QAUの者は自身が調査する試験に関与してはならない。

国内で農業GLP試験を実施する施設は、これらの点に留意してGLP基準を遵守した上で、3年に1回の頻度で当局（農林水産省消費・安全局長）による施設調査を受け、農業GLP基準に適合している旨の確認（適合確認）を得る必要がある⁶⁾。

2. 当社のGLP試験、GLP組織

(1) GLP 試験業務の沿革

当社は1989年に設立された。1992年に生態毒性試験業務を開始し、1995年からは環境庁（現環境省）の生態影響評価試験実施事業に参画してGLP対象試験に関わるようになった。2004年にはGLP対象の分析試験業務を開始し、2008年には新たに農業GLP試験対象となった作物残留試験に対応するため、GLP対象^{はじょう}の圃場試験業務を開始した。また、2023年には毒性試験のためのGLP組織を別途立ち上げた。

生態毒性試験分野については、1996年の環境庁による査察後、継続的に化学物質GLP試験施設として適合確認を受け、2001年からは農業GLP（農林水産省）の水産動植物への影響に関する試験分野の適合確認も加えた。その後施設における機能性等を踏まえて2021年までに農業GLPに一本化した。その他、残留、物理的・化学的性状、毒性分野については上記のとおり適宜GLP適合試験領域を拡大しながら現在も継続している。2023年に立ち上げた毒性試験施設は、農業GLPおよび医薬品GLPの適合確認を受けている。

(2) 生態毒性試験

当施設で実施している主要な水生生物毒性試験の概要をTable 1に示す。可能な試験項目および供試生物種に加え、日本・欧州・米国の農業登録申請におけるデータ要求性⁷⁾⁻¹²⁾、さらに代表的な試験ガイドライン^{13),14)}、主要な評価指標と専門技術、幾つかの解説写真を併せて要約した。日本を含む世界各地の農業の水圏生態系影響評価では、地域や社会的背景などに関連した環境条件や指標生物種などの多様性はあるものの、生態系の基盤を構成する栄養段階を体系的に評価する枠組みは共通している¹⁵⁾。すなわち、生産者・一次消費者・高次消費者の指標生物として、藻類やウキクサ、ミジンコやユスリカ、魚類の毒性データが基本的に求められる。当社では、長年の生物取り扱い経験と技術・ノウハウの蓄積に基づき、これら主要試験を実施可能な体制を整備している。さらに、今世紀から世界的に注目され、欧州では登録要件に組み込まれている内分泌かく乱作用性の評価についても、指標生物である魚類および両生類の代表的な試験も実施可能である。それらTable 1に示した各試験の特徴を以下に概説する。

① 藻類成長阻害試験

指数増殖する藻類懸濁液を72または96時間培養し、EC50（50%影響濃度）を評価する試験である。緑藻の1種ムレミカヅキモ（*Raphidocelis subcapitata*, Table 1写真）は世界各地域で必須データとされ、地域や状況によっては珪藻^{けいそう}や藍藻^{らんそう}など他の藻類種のデータが追加で求められる。試験期間中は24時間ごとの藻類濃度測定が必要であり、顕微鏡による直接計数や蛍光スペクトロメトリーによるクロロフィル測定などの技術が求められる。

② ウキクサ成長阻害試験

7日間の暴露によりEC50を評価する試験で、主に除草剤に対して要求される。1容器あたり9～16の葉状体、1濃度区あたり3～4容器を設置し、標準試験（5濃度＋対照）では162以上の葉状体を使用する。対照区では7日間で約7倍以上に増殖するため、サイズや形態が異なる多数の葉状体（Table 1写真）を正確に計数する技術が必要となる。

③ ミジンコ急性遊泳阻害試験

産出後24時間未満のオオミジンコ（*Daphnia magna*）幼体を48時間暴露し、遊泳阻害（15秒間の観察で遊泳不能）を指標としてEC50を評価する。1濃度区20個体（複数容器に分割）、標準試験では計120個体を供試する。個体は1 mm前後と小型であり、必要に応じて顕微鏡下での観察技術が求められる。

④ ミジンコ繁殖試験

産出後24時間未満の幼体を21日間暴露し、NOEC（最大無影響濃度）およびEC10（10%影響濃度）を評価する。1濃度区10個体（10容器に1個体ずつ）、標準試験では計60個体を供試する。単為生殖を行うオオミジンコは第2～3週に3日ごとに20～40個体程度産仔^{さんし}するため（抱卵成体ミジンコ、Table 1写真）、膨大な産仔数の計数・除去を含む給餌・飼育技術が重要となる。

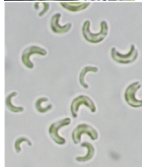
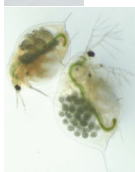
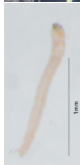
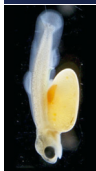
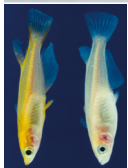
⑤ ユスリカ幼虫急性遊泳阻害試験

1齢幼虫を48時間暴露し、遊泳阻害を指標としてEC50を評価する。主に殺虫剤に対して要求される。1濃度区20個体、標準試験では計120個体を供試する。個体は1～2 mmと小型であり（Table 1写真）、顕微鏡下での観察技術が必要となる。

⑥ ユスリカ羽化試験

1齢幼虫を水一底質系で最大4週間飼育し、羽化率などからNOECおよびEC10を評価する。セスジユスリ

Table 1 Overview of aquatic ecotoxicological test capabilities in our laboratory

Ecological/Testing Function	Aquatic plant (Producer)			Invertebrate (Primary consumer)		Vertebrate (Secondary consumer)		Special purpose for endocrine disruption diagnosis (#1)	
Biological Group (Taxon/Testing aim)	Phytoplankton (Algae)	Macrophyte (Duckweed)	Crustacean zooplankton (Daphnid)	Insect (Midge)	Fish	Fish (E.A.S. activity)	Amphibian (T. activity)		
Test/Assay Type	Growth Inhibition		Acute	Reproduction	Acute	Emergence	Early-Life Stage	Short Term Reproduction	Metamorphosis
Capable Test Species in Our Laboratory	Several species (#2)	<i>Lemna minor</i>	<i>Daphnia magna</i>	<i>Chironomus yoshimatsui</i>	Several species (#3)		Japanese medaka	African clawed frog	
Biological Stages for Testing	growing population	growing population	neonate	neonate - adult	larvae	larvae - adult	egg - juvenile	adult	larvae (tadpole)
Typical Test Guideline (OECD and US EPA)	OECD 201 OCSPP850.4500	OECD 221 OCSPP850.4400	OECD 202 OCSPP850.1010	OECD 211 OCSPP850.1300	OECD 235 -	OECD 218, 219 -	OECD 210 OCSPP850.1400	OECD 229, 230 -	OECD 231 OPPTS890.1100
Data Requirement (#4)	JP EU US	R R R	CR R R	CR R R	CR CR NR	NR CR NR	CR R R	NR CR NR	NR CR NR
Test Duration	3-4 days	7 days	2 days	21 days	2 days	<28 days	4 days	<i>ca.</i> 30-90 days (by species)	21 days 21 days
Core Endpoint (typical parameter)	EC50 (population growth rate)		EC50 (immobilization)	NOEC, EC10 (reproduction)	EC50 (immobilization)	NOEC, EC10 (emergence)	LC50 (mortality)	NOEC, EC10 (growth; body weight and length)	E.A.S.-related change (morphology, histology)
Typical Key Experimental Techniques	cell counting (including other cell density measurements)		small animal observation	rearing, neonate counting	small animal observation	rearing, gender identification of emerged adults	fish handling, toxic symptom diagnosis	egg and fish handling, rearing	handling, rearing, morphological and histological examinations(#5)
Annotative Photos									
	<i>R. subcapitata</i>	fronds colonies	brooding adults	1st instar larvae (<i>ca.</i> 1 mm length)	emerged adults male and female	rainbow trout fry 1 day after hatch	male (upper) & female (bottom)		NF Stage 51 larva

#1: Currently, the main focus is on endocrine disrupting (ED) activities in the estrogenic (E), androgenic (A), thyroid (T), and steroidogenesis (S) pathways.

#2: Available species: *Raphidocelis subcapitata* & *Desmodesmus subspicatus* (green alga), *Navicula pelliculosa* (diatom), *Synechococcus leopoliensis* (blue-green alga), *Skeletonema costatum* (marine diatom)

#3: Typical capable species: carp (for acute only), rainbow trout, Japanese medaka, zebrafish, fathead minnow, guppy (for acute only)

#4: Typical cases of plant protection product registration/re-registration for 3 regions (Japan, EU and USA), and indicated abbreviations are as the following:

R=Required (one or more species), CR=Conditionally Required (e.g., for insecticide only, for justification, or for higher tier testing), NR=Not Required or Not Relevant (e.g., unsuitable test species)

#5: Histological examination involves subcontracting to a specialized histopathology laboratory.

カ (*Chironomus yoshimatsui*) では1容器20個体、1濃度区4容器、標準試験では計480個体を供試する。雌雄で羽化時期がわずかに異なるため、毎日の羽化個体数の計数と、触角形態等に基づく雌雄判別 (Table 1写真) が必要となる。

⑦ 魚急性毒性試験

稚魚を96時間暴露しLC50 (50%致死濃度) を評価する。1濃度区7個体、標準試験では計42個体を供試する。致死だけでなく、平衡失調や遊泳異常などの毒性症状も評価対象であり、適切な観察が求められる。

⑧ 魚初期生活段階毒性試験

受精当日の卵を孵化後の自由摂餌期から稚魚まで (魚種により約30~90日) 飼育し、NOECおよびEC10を評価する。1容器20卵、1濃度区4容器、標準試験では計480個体を供試する。孵化直後の卵黄嚢仔魚 (Table 1写真) への餌付けから稚魚の長期飼育まで、一連の高度な飼育技術が必要となる。

⑨ 魚短期繁殖試験

繁殖状態が良好で雌雄が形態的に判別可能な成魚を用い、21日間暴露してエストロゲン (雌性ホルモン) ・アンドロゲン (雄性ホルモン) ・ステロイド合成に関わる内分泌かく乱作用性を評価する。ミナミメダカでは、アンドロゲン作用による雄の二次性徴のシリビレ形態や、エストロゲン作用による卵黄タンパク質前駆体であるビテロゲニン蓄積の変化などを指標とし、ヒレ微細形態の観察やビテロゲニン定量 (ELISA法: 酵素結合免疫吸着測定法) などの特殊技術が必要となる。当施設では遺伝的に雌雄で体色が異なるミナミメダカのS-rR系統¹⁶⁾ (雄=緋色、雌=白色; Table 1写真) を保有しており、これにより精緻な雌雄供試生物の識別、使用、観察が可能である。

⑩ 両生類変態試験

アフリカツメガエルの幼生であるオタマジャクシを後肢芽 (後ろ足の発生が始まった段階の小突起) が形成された生育段階 (Table 1写真) から21日間暴露し尾の退縮が本格化する前程度まで変態させ、後肢 長

などの形態指標および甲状腺の組織検査により、甲状腺ホルモン系の内分泌かく乱作用性を評価する。幼生の飼育・形態測定に加え、甲状腺の病理組織学的検査が必要であり、当施設では甲状腺組織検査については哺乳動物試験の病理組織学的検査に実績を有する他のGLP機関と連携して実施している。

(3) 毒性試験

農業の安全性評価では、急性毒性、刺激性、感作性、遺伝毒性といった毒性試験が一般的に実施されている。従来、毒性試験は実験動物を用いた*in vivo*試験系が中心であったが、国際的な代替法推進の流れの中で、一部の毒性試験は細胞などを用いた*in vitro*試験系へと移行しつつある。

遺伝毒性試験では、細菌復帰突然変異試験 (Ames試験)、染色体異常試験、小核試験などの*in vitro*試験系が早期から導入されてきた。また、刺激性試験についても国際的に*in vitro*試験系への移行が進んでおり、動物実験に代わる評価法として注目されている。当施設では、こうした国際的動向に対応するため、刺激性試験の*in vitro*試験系を導入し、非GLP試験の受託を2024年から開始している。現在はGLP試験への対応準備も完了し、2026年度中の本格稼働を予定している。この取り組みは、国内外の規制当局が代替法の活用を推進する方針に合致しており、重要な課題と位置づけ、計画的に前進させている。

近年、*in vitro*試験系ではヒト由来細胞の利用が一般化しており、動物実験で得られる知見と比較して外挿性が同等、あるいは目的によってはより高いと評価される事例も増加している。本稿では、*in vitro*刺激性試験の概要を示す (Fig. 1)。

① *in vitro*皮膚刺激性・腐食性試験

本試験では、ヒト皮膚を模倣した立体培養モデルに所定量の被験物質 (農薬) を塗布し、規定時間接触させた後に洗浄し、細胞の代謝活性を測定して生存率を算出する。生存率の低下は、皮膚バリア機能の破綻や細胞障害の進行を示す指標となり、刺激性の有無を判定するための根拠となる。腐食性の評価では、短時間と長時間の接触条件を設定し、迅速に発現する損傷と

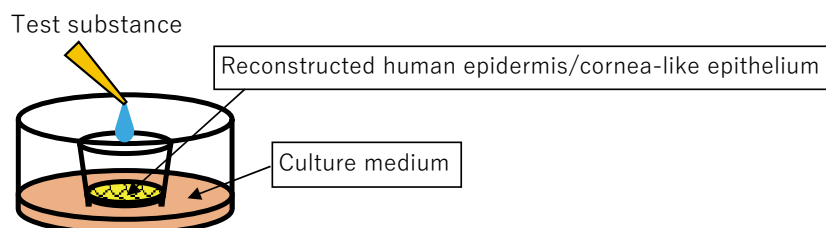


Fig. 1 Schematic illustration of cell culture

遅れて現れる損傷の両方を確認する。測定に先立っては、被験物質の性状（着色や還元性など）が測定結果に干渉する可能性を確認し、必要に応じて補正手順を適用する。

② *in vitro*眼刺激性試験

本試験では、ヒト角膜表面を模倣した立体培養モデルを使用する。手順は前述の皮膚試験と同様に、塗布・接触・洗浄・測定の流れで実施する。なお、眼組織の特性を踏まえ、試験法によっては複数の接触時間を比較して反応速度を評価する方法が採用される場合がある。このような手法により、短時間で顕著な影響を示す物質と、より緩やかに影響を及ぼす物質とを区別しやすくなる。

これらの*in vitro*試験は、ヒト由来の立体培養モデルを使用することで、得られた知見がヒトの生体反応をより直接的に反映しやすいという利点を持つ。また、対象や目的によっては、動物試験と同等あるいはそれ以上の予測精度を示す場合もあり、リスク評価の初期段階から開発後の品質管理に至るまで、幅広い場面で活用可能である。

(4) 圃場試験

2008年に農水省が作物残留試験へのGLP制度の導入と、試験機関の民間開放を通知したことを機に、当社は独自で試験圃場を整備し、農薬GLPの適合確認を得て、他社圃場試験機関とも連携を取りながら、複数の圃場で試験を実施できる体制を整えてきた。

作物残留の圃場試験においては、供試農作物が良好に生育し、分析妨害物質の汚染が無く、市場に出荷で

きるレベルの試料を十分量採取しなければならない。本試験は、圃場の土性と栽培履歴を調査し栽培に適していること、過去1年間の農薬使用履歴を確認し圃場が分析妨害物質で汚染されていないことを記録することから始まる。次に、試料の採取に十分な栽培面積を有した試験区配置を設計する。実験工程ごとのSOPには、試験区や試料への分析妨害物質の汚染を避けるための手順を定めている。被験物質の処理に際しては、計画書に定められた散布量を処理区に均一に散布するために、散布機の吐出量と作業者の歩行速度を調整し（Fig. 2）、その散布結果を記録することが当試験の核心部である。処理後の試料は試験計画書に定められた最終農薬散布から収穫までの期間（Pre-Harvest Interval：PHI）に応じて、ガイドラインに記された数量と重量を試験区全体から均一に採取して分析試験部門に送付し、受け入れ可否の判断を受ける。近年の異常気象により試験が成立しない事例が生じているが、異なる県の圃場の確保や、作物品種または作型のバリエーションを駆使してリスクを分散している。これら経験に基づく知識と技術、記録の積み重ねが資産となっている。

農薬登録のニーズに合わせ、2017年以降は小型無人航空機やドローン散布による作物残留（Fig. 3）、2020年からは花粉・花蜜残留、2023年には農薬使用者暴露の圃場試験を実施するに至った。

花粉・花蜜残留試験は、ミツバチへの農薬影響の評価を目的とする。作物の可食部とは異なり、微量な花粉や花蜜の試料を分析妨害物質による汚染が無く、分析試験で必要とされる量を採取することが課題である。花の大きさや形態、花当たりの試料量、開花の状態や期間などの作業効率性を目安として、多くの作物



Fig. 2 Pesticide spraying scenery during a residual test of maize

The operator sprays the plants at a constant speed in sync with the tempo of a metronome. The experimental area is surrounded by sheets to prevent drift.



Fig. 3 Pesticide spraying scenery on a rice field using a small unmanned aerial vehicle (UAV)

The operator controls the UAV at a constant speed and height.



Fig. 4 Pollen collection scenery of pumpkin flowers during a residual test

The petals are removed, and pollen is scraped off the anthers using a spatula or similar tool.



Fig. 5 Nectar collection scenery of apple flowers during a residual test

A capillary tube is inserted into the base (nectary) of the flower to suck up the nectar.

を用いて検討してきた。例えば、花を振動させて花粉を採取したり、開花前の花から薬を採取して実験室で開薬させてから花粉を採取する手順、花蜜においては蕾～開花期の花に毛細管を差し込み試料を採取するなどの手順を標準化した（Fig. 4, 5）。これらは、当社独自の先駆的な技術であると自負している。

農薬使用者暴露試験は、農業者の農薬暴露量に関する知見を得ることを目的としており、散布作業者の着衣が分析試料となる。手散布試験では5アール以上の処理区と複数の試験例を確保することが必要であり、地方独立行政法人青森県産業技術センターりんご研究所県南果樹部の協力を得て、散布手順を試行しながら、果樹3例の試験を実施した（Fig. 6）。

上記の試験は社内外の関連部署と協力し、横断プロジェクト的に手順の確立に取り組んできた。今では定常的な圃場試験として受託しており、当社圃場試験部門における事業の柱のひとつとなっている。



Fig. 6 Pesticide spraying scenery on apple trees during a pesticide operator exposure test

The operator is equipped with samples (hat, work clothes, underwear, gloves, and suction pump) while spraying the pesticide.

(5) 農薬登録申請試験で求められる分析

国内において、平成30年（2018年）の農薬取締法改正により、農薬の安全性評価は国際基準（OECDガイドライン等）に整合する形で大きく見直され、平成31年（2019年）には新しい登録申請資料の基準⁷⁾が通知された。これに伴い、農薬登録要件のGLP試験で用いる分析法は、ガイドラインに準拠して、より高い信頼性と精度が求められるようになった。

① 分析法の妥当性評価

通常、分析法の準拠すべきガイドラインとしては、主に以下のものがある。

- 国内：OECD Guidance Document on Pesticide residue analytical methods¹⁷⁾
- 欧州：SANTE/2020/12830, Rev.2 February 14, 2023¹⁸⁾
- 米国：OPPTS 830.1700 – Preliminary Analysis¹⁹⁾

これらのガイドラインに準拠して、目的に合致した適切な分析法を開発し、適正な真度・精度を有することを示す妥当性評価を実施する。評価項目は、以下の通り。

- 選択性・特異性：試料中のマトリックス存在下で、分析対象物質を区別して検出する能力。
- 直線性：分析対象物質の濃度と測定応答（ピーク面積など）の間に、比例関係（一次関数的関係）が成立する度合い。分析法が特定の濃度範囲において正確に定量できることを示す重要な指標で、その関係をグラフに示したものが検量線。
- 定量下限：試料中における分析対象物質を信頼できる真度・精度で定量できる最低濃度
- 検出限界：確かさをもって検出可能な最小量または最小濃度。通常、検量線の最低濃度。
- 真度：分析対象物質濃度が既知の試料を分析（添加回収試験）し、その定量値と理論値の一致の程度。

- 精度： 添加回収試験での繰り返し分析によって得られる定量値のばらつきの程度。
- マトリックス効果： 試料中のマトリックス由来物質による分析対象物質の測定応答（ピーク面積など）への影響
- 安定性： 検量線作成に用いる標準溶液および分析試料中における、保存時の分析対象物質の安定性の確認。

上記項目について、基準を満たすことが示された分析法を用いて、各種GLP試験での試料中の分析対象物質の濃度測定を行う。近年、分析対象物質に対して、高感度・高選択性であるLC-MS/MSが主に測定機器として用いられている。

② 安全性評価のための人や環境生物への暴露量の測定

• 作物残留試験

農薬の対象作物への処理により、食品である作物を介して一般消費者が摂取する農薬の量を測定する。現在は、農薬そのもののみならず、その代謝物も分析対象物質として評価することが求められている。

• 花粉・花蜜残留試験

国内では、新たに、ミツバチが農薬に暴露した花粉や花蜜を巣に持ち帰る暴露経路を通じた群全体への影響について評価するため、農薬処理時に開花している作物の花粉や花蜜中の残留量を測定する花粉・花蜜残留試験が要求された。この試験では、十分量の花粉や花蜜を採取するのが極めて困難であり、100～200 mg程度の極少量試料で、0.001 µg/g程度の低い定量下限が求められるため、分析法開発が大きな課題となっている。

• 農薬使用者暴露試験

国内では、農薬使用者への安全性においてリスク評価が導入され、農薬散布時に散布者が暴露する量の把握が必要となり、農薬使用者暴露試験が新たに求められた。暴露量の評価方法には、パッチ法（ガーゼなどを作業服に貼付し付着量測定）と全身法（作業服・下着そのものを分析）がある。毒性値や機器感度に応じた分析法開発・妥当性評価が必要となる。

③ 試験の正当性評価のための試験系での濃度確認

• 哺乳動物毒性試験

各種毒性試験では、^{こんじ}混餌の投与量の検証および均一性の確認ならび混餌中の安定性の確認のため濃度を測定する。また、投与の検証のため、被験動物の組織中、例えば血清中の濃度測定を行う。

• 生態毒性試験

国内では、従来の魚類・ミジンコに加え、ウキクサやユスリカなどの影響試験も求められるようになり、試験の正当性を示すために、試験系である試験水中の濃度を厳密に管理する必要がある。止水式試験系では、開始・終了の2回、半止水式では交換前後も含め多数の測定を行う。短時間で大量の試料の分析を行うため、現在では、LC-MS/MSを用いた効率的な分析法の開発および妥当性評価が行われている。

(6) 信頼性保証部門（QAU）

独立性が求められるQAUの役割について、試験部門との関わりという視点から、OECDアドバイザリー文書No. 23（信頼性保証とGLP）²⁰⁾を参考に 考察する。

QAUは独立した調査を実施するために、そのGLP組織を統括する運営管理者の直接の責任下に置かれる。調査をするQA担当者と被調査者の間の上下関係はあってはならないし、QAUが調査のために必要な文書はすべて利用できることが求められる。このようにQAUに対して開かれた環境を整えることは試験の信頼性を高めることにつながる。

試験責任者は、QA調査がスムーズに進められるよう協力が必要である。調査開始に間に合うように試験計画書の写しを配付し、試験の進捗^{しんちょく}を知らせるなど効果的に連絡を取り合う。試験計画書やSOPからの逸脱を指摘された場合は速やかに対応して是正を示す。逸脱があった場合、QA担当者は逸脱に至った経緯や関連の状況なども聞き取り、再発防止策につなげるよう注意を促す。

QA調査は、チェックリストを用いて、GLP基準やSOP、試験計画書に沿っていることを確認する作業である。チェックポイントが的外れでは信頼性を保証できず、多すぎではQA担当者と被調査者双方の作業を妨げるので、問題発生^{しんぷ}の確率や検出能力、問題が発生した場合の影響範囲など、リスクの大きさを考慮してQA調査の頻度や範囲を決める。新たな調査項目を追加するときや、新項目のGLP試験を始めるときには、チェックリストも新たに検討することになる。その際には試験部門と相談しながら、試験の段階ごとに試験の品質を左右するポイントを見極め、チェックポイントを決めていく。

また調査は、試験だけではなくGLP試験施設全体の信頼性を保証するために、SOPで規定しているすべてを網羅するように実施する。SOPはGLP基準に沿っているか、施設の運営はSOPに従っているか、実験施設や機器の管理、資料の保管、職員の教育、SOPの管理等について調査を実施し、それぞれの管理責任者に調査結果を報告する。

QAUの役割は調査だけではない。施設全体として

GLP基準から逸脱しないように、バランスのとれた提案をすることも重要な役割である。当社は複数の試験分野を扱っており、試験分野ごとに事情が異なる部分がある。特に実験室内で行う試験と屋外で行う圃場試験では実験環境も施設管理方法も異なる。これらを一つのGLPで管理するには工夫が必要である。例えばそれぞれの場所に配備されるSOPの管理、被験物質の管理、どの試験でも使う天秤や冷蔵庫の管理手順など、使う場所や試験分野ごとの事情を無視して手順を決めてしまうと行き詰まることがある。QAUは調査を通じてそれぞれの事情をよく理解しているので全体を見渡しやすく、GLP要求事項を理解しているので守るべきポイントがわかる。どこまでを共通として、何を分けるのか、合理的な提案ができる立場である。このように、試験の専門家としての試験部門と、GLPの専門家としてのQAUが、運営管理者の元で協力して、信頼性の高いGLP試験施設に仕上げていく。

(7) 資料保管部門

GLP試験の記録やデータ等の資料は、散逸や改ざん防止のため、試験責任者から資料保管責任者に移管され、その管理下の資料保管施設で保管される。保管施設への立ち入りは限定され、資料の出入りは記録に残し、資料の見読性を維持しながら、厳重に管理されている。

OECD GLP原則では、生データにはコンピューターで読み取り可能な媒体も含まれるとしているが、当社SOPでは、試験データはすべて紙で保管すると規定し、電子データとして得られたデータは、それを紙に印刷して生データとして保管している。

一方で、実験機器においては電子機器の一般化が進み、当局による施設調査では、電子データの取り扱いにおいて重大な逸脱事例が確認されている。また、国際的にもデータインテグリティの重要性の認識が高まってきている状況を踏まえ、農薬GLPでは、優先的に検討すべき「農薬GLPにおけるデータインテグリティ重点項目」が2025年3月に公表された²¹⁾。その中に「オリジナルデータ（電子データ）の生データ化」がある。

今後は、オリジナルデータを印刷した紙ではなく、電子データで保管することが要求される。保存媒体の種類によっては、資料保管施設に求められているアクセス制限と出入りの記録、見読性の維持などの要件をどのような形で構築していくのか、施設ごとの状況にあわせて検討が必要だ。当社でも保存方法について検討を始めており、一部のオリジナルデータは電子データでの保存に変更している。

3. おわりに

「現在使用されている農薬については、農業生産者が農薬を取り扱うとき、そして農薬が処理された作物を食品として一般消費者が口にするときの安全性は十分確保されていると言える。年間数百万件に上る食品の残留農薬の検査結果からも問題はないと結論されている」²²⁾という意見の一方で、「安全安心な社会と言われるように、安全と安心が一体として考えられ、表記されることが多々見られるが、リスク評価体系に伴う安全と、人が感じる安心とは異次元の事象で、安全と訴えても人々の安心を得られるものではないことを痛感してきた」²³⁾という業界の感覚もある。農林水産省は2009年、「我が国における農薬登録制度上の課題と対応方針－食品の残留農薬に係る安全性と農薬使用に係る安全の向上のために－」の中で、今後講ずべき課題として農薬に関する理解を深める取り組みをあげている。消費者への情報提供として、「農薬は安全」というキャッチコピーが中心で、「なぜ安全といえるのか」について科学的エビデンスに基づいて説明するケースは非常に少なかったことが、心理的に「農薬は危険」という印象を与える要因になっていたことは否めない。農薬そのものや農薬残留に対する正しい知識、農薬の安全使用に関する基礎的な知識の普及・理解の醸成に取り組む必要があると述べている²⁴⁾。

いま変革期を迎えている日本の農業は、環境インパクトを考慮した新しい農業政策へ舵を切り、その中で取り組まれているリジェネラティブ農業（環境再生型農業）²⁵⁾は、農薬のみならず農業全体の安心を伝えることができそうだ。

GLPもまた変化への対応が求められている。「以前の対応」は通じないし、もっとよい方法を探せる時代だ。われわれはアップデートを意識したGLPを通じて、リジェネラティブ農業の安心と信頼を支える「科学的エビデンス」を提供していく。そして、GLPで培ったデータの信頼性を追求する姿勢は、GLP試験のみならず、当社全体の品質重視文化を牽引する大きな力となっている。

引用文献

- 1) 農林水産省，“農薬取締法(昭和23年法律第82号)(最終改正：令和2年12月1日施行)”，第3条第2項，https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_kaisei/attach/pdf/index-21.pdf (参照2026/3/5)。
- 2) 農林水産省，“特定試験成績及びその信頼性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)(最終改正：令和6年4月1日)”，第2条，https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_kaisei/

- attach/pdf/index-19.pdf (参照2026/3/5).
- 3) 一般社団法人日本QA研究会(JSQA)GLP部会監修, “GLPとは—信頼性確保の軌跡—”, 薬事日報社 (2015).
- 4) JSQA, “OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring No.1 OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997) OECD GLP原則 英文・和訳対比表”, https://jsqa.com/wp3/wp-content/uploads/2021/12/080408_1.pdf (参照2026/3/5).
- 5) 農林水産省消費・安全局農産安全管理課農薬対策室, 植物防疫, 66(1), 47 (2012). https://www.jpapa.or.jp/archive/pdf/66_01_47.pdf (参照2026/3/5).
- 6) 農林水産省消費・安全局長, “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第5条から第19条までに定める基準に適合していることの確認及びその調査等について(平成30年11月30日付け30消安第4215号農林水産省消費・安全局長通知)(最終改正: 令和6年9月27日)”, https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_touroku/attach/pdf/index-92.pdf (参照2026/3/5).
- 7) 農林水産省消費・安全局長, “農薬の登録申請において提出すべき資料について(平成31年3月29日付け30消安第6278号農林水産省消費・安全局長通知)(最終改正: 令和8年3月31日)”, https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_touroku/index.html (参照2026/5/14).
- 8) 環境省 水・大気環境 局／環境管理課 農薬環境管理室, “生活環境動植物に係る長期的な農薬ばく露の影響に関する評価についての答申に対する対応案”, <https://public-comment.e-gov.go.jp/pcm/download?seqNo=0000301179> (参照2026/2/18).
- 9) EU, “COMMISSION REGULATION No 283/2013 of 1 March 2013 (OJ L 309, 24.11.2009)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02013R0283-20221121> (参照2026/2/18).
- 10) EU, “COMMISSION REGULATION (EU) No 284/2013 of 1 March 2013 (OJ L 309, 24.11.2009)”, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0284> (参照2026/2/18).
- 11) EFSA, “Guidance on tiered risk assessment for plant protection products for aquatic organisms in edge-of-field surface waters (EFSA Journal 2013;11(7):3290)”, <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3290> (参照2026/2/18).
- 12) US Environmental Protection Agency, “Code of Federal register, Title 40 Chapter I Subchapter E Pesticide Programs, Part 158 Data Requirements for Pesticides, Subpart G Ecological Effects”, <https://www.ecfr.gov/current/title-40/chapter-I/subchapter-E/part-158/subpart-G> (参照2026/2/18).
- 13) OECD, “OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2”, https://www.oecd.org/en/publications/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-2_20745761.html (参照2026/2/18).
- 14) US Environmental Protection Agency, “Final Test Guidelines for Pesticides and Toxic Substances”, <https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/final-test-guidelines-pesticides-and-toxic> (参照2026/2/18).
- 15) 宮本 貢 ほか, 住友化学, 2008- I, 26 (2008). https://www.sumitomo-chem.co.jp/rd/report/files/docs/20080102_v5j.pdf (参照2026/2/18).
- 16) S. Hagino *et al.*, Environmental Sciences, 8, 1, 75 (2001).
- 17) OECD, “OECD GUIDANCE DOCUMENT ON PESTICIDE RESIDUE ANALYTICAL METHODS ENV/JM/MONO(2007)17 SERIES ON TESTING AND ASSESSMENT Number 72 SERIES ON PESTICIDES Number 39”. https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-on-pesticide-residue-analytical-methods_5900bd46-en.html (参照2026/3/10).
- 18) EFSA, “Guidance Document on Pesticide Analytical Methods for Risk Assessment and Post-approval Control and Monitoring Purposes” (SANTE/2020/12830, Rev.2-Final of 14 February 2023). https://food.ec.europa.eu/document/download/d8f2d862-94ea-412d-a0dd-c037e41898b2_en?filename=pesticides_mrl_guidelines_2020-12830.pdf (参照2026/3/10).
- 19) US Environmental Protection Agency, “EPA OPPTS 830.1700 – Preliminary Analysis”. <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2009-0151-0008> (参照2026/3/10).
- 20) JSQA, “OECD環境・健康・安全 出版物 GLPの原則と適合性モニタリング No.23 信頼性保証とGLPについてのGLP作業部会のアドバイザー文書 英文・和訳対比表”, https://jsqa.com/wp3/wp-content/uploads/2024/03/OECD_GLP_No.23_JSQA.pdf (参照2026/3/5).
- 21) 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, “データインテグリティ (DI) を踏まえた今後の農薬GLP調査について”, https://www.acis.famic.go.jp/glp/202503_glp_data_integrity.pdf (参照2026/3/5).

- 22) 大田博樹, 植物防疫, 69(4), 267(2015). https://www.jppa.or.jp/archive/pdf/69_04_55.pdf (参照2026/3/5).
- 23) 瀧本善之, 城仁士, 神戸大学大学院人間発達環境学研究科研究紀要, 10(1), 69(2016).

- 24) 農林水産省, “我が国における農薬登録制度上の課題と対応方針－食品の残留農薬に係る安全性と農薬使用に係る安全の向上のために－”, (2009). <https://www.maff.go.jp/j/council/sizai/nouyaku/17/attach/pdf/index-11.pdf> (参照2026/3/5).
- 25) 住友化学株式会社, i-農力, “事業方針”, <https://www.i-nouryoku.com/about/message.html> (参照2026/3/5).

PROFILE



湯川 清子 *Kiyoko YUKAWA*

住化テクノサービス株式会社
技術室品質技術部



宮本 貢 *Mitsugu MIYAMOTO*

住化テクノサービス株式会社
環境科学センター
環境生態部長
博士 (農学)



堀江 泰志 *Hiroshi HORIE*

住化テクノサービス株式会社
応用動物センター
安全性試験部長



高市 みゆき *Miyuki TAKAICHI*

住化テクノサービス株式会社
応用生物センター
センター長
博士 (農学)



門岡 織江 *Orie KADOOKA*

住化テクノサービス株式会社
環境科学センター
センター長