

新しい試験区分と 再生医療等製品GLP適合性調査について

(独)医薬品医療機器総合機構
信頼性保証部 主任専門員
松本峰男

本日の話

1. 新しい GLP 試験区分

- 背景
- 医薬品の場合
- 医療機器の場合
- 医薬品及び医療機器間の「乗り入れ」

2. 再生医療等製品 GLP 適合性調査

本日の話

1. 新しい GLP 試験区分

- ・背景

- ・医薬品の場合

- ・医療機器の場合

- ・医薬品及び医療機器間の「乗り入れ」

2. 再生医療等製品 GLP 適合性調査

「医薬品 GLP 又は医療機器 GLPの实地による調査の実施要領の制定について」(薬機発第0620058号、平成20年6月20日、医薬品医療機器総合機構理事長通知)(平成20年8月15日、薬機発第0815007号で一部差し替え)

別添1.

医薬品 GLP又は医療機器 GLP適合性調査実施要領

6 調査の対象

(2) 調査対象試験

「安全性に関する非臨床試験のうち、試験施設が実施した試験及び実施可能な試験としては、おおむね次の試験が含まれるものであること(トキシコキネティクスデータの裏づけが必要な試験については、トキシコキネティクスを含む)。」

医薬品GLP又は医療機器GLP適合性調査実施要領 6(2) (続き)

医薬品



- ア 単回投与毒性試験 (急性)
- イ 反復投与毒性試験 (亜急性)
- ウ 反復投与毒性試験 (慢性)
- エ 遺伝毒性試験
- オ がん原性試験
- カ 生殖発生毒性試験
- キ 局所刺激性試験
- ク 依存性試験
- ケ 抗原性試験
- コ 皮膚(光)感作性試験
- サ 安全性薬理コアバッテリー試験
- シ 免疫毒性試験
- ス 医薬品 GLP 適用試験等の一部受託

全13項目

医療機器



全15項目

- ア 細胞毒性試験
- イ 感作性試験
- ウ 刺激性/皮内反応試験
- エ 急性全身毒性試験
- オ 亜急性毒性試験
- カ 遺伝毒性試験
- キ 発熱性試験
- ク 埋植試験
- ケ 血液適合性試験
- コ 慢性毒性試験
- サ 発がん性試験
- シ 生殖/発生毒性試験
- ス 生分解試験
- セ 免疫毒性試験
- ソ 医療機器GLP 適用試験等の一部受託

これまでのGLP試験区分に対して指摘された問題点

① 模擬試験実施の問題

毒性試験実施数が減少傾向にあるため、適合性確認のみを目的とした模擬試験(既承認医薬品等を用いた毒性試験)を実施するケースが増加し、動物福祉の観点や試験施設への負担などの問題がある。

② 新しい試験法への対応

調査対象試験が限定されているため、新しい非臨床安全性試験法についてGLP適合を取得することが困難である。

③ 国際的整合性

諸外国の多くは「試験範囲」別に(毒性試験、残留性試験、環境毒性試験等により)適合確認を行っている。OECD MAD制度による毒性試験データのより円滑な相互受入を行うため国際的整合性が求められている。

本日の話

1. 新しい GLP 試験区分

- ・背景
- ・医薬品の場合
- ・医療機器の場合
- ・医薬品及び医療機器間の「乗り入れ」



2. 再生医療等製品 GLP 適合性調査

医薬品

旧区分

- 単回投与毒性試験 (急性)
- 反復投与毒性試験 (亜急性)
- 反復投与毒性試験 (慢性)
- 遺伝毒性試験
- がん原性試験
- 生殖発生毒性試験
- 局所刺激性試験
- 依存性試験
- 抗原性試験
- 皮膚(光)感作性試験
- 安全性薬理コアバッテリー試験
- 免疫毒性試験
- 医薬品 GLP 適用試験等の一部受託

新区分(案)

in vitro 毒性試験

Ames, 染色体異常...

hERG...

3T3...

新しい試験法

医薬品 - I. *in vitro* 毒性試験

旧区分	新区分(案)
・遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i> に限る) ・安全性薬理コアバッテリー試験 (<i>in vitro</i>) ・皮膚(光)感作性試験 (<i>in vitro</i>)	<i>in vitro</i> 毒性試験

- ・「培養細胞に被験物質を投与する試験」というカテゴリーで設定
- ・過去 3年間以内に終了した試験に対する調査の結果、いずれかの試験でGLPの適合性が得られれば、「I. *in vitro* 試験」の全てが実施できるGLP施設としての適合が取得できる。

医薬品

旧区分

- 単回投与毒性試験 (急性)
- 反復投与毒性試験 (亜急性)
- 反復投与毒性試験 (慢性)
- 遺伝毒性試験
- がん原性試験
- 生殖発生毒性試験
- 局所刺激性試験
- 依存性試験
- 抗原性試験
- 皮膚(光)感作性試験
- 安全性薬理コアバッテリー試験
- 免疫毒性試験
- 医薬品 GLP 適用試験等の一部受託

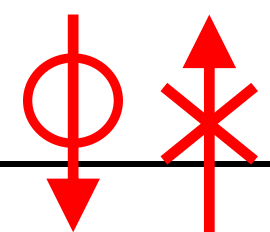
新区分(案)

in vitro 毒性試験

in vivo 毒性試験

新しい試験法

医薬品 - II. *in vivo* 毒性試験

旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> - 単回投与毒性試験 * - 反復投与毒性試験 (亜急性) - 反復投与毒性試験 (慢性) - がん原性試験 - 免疫毒性試験 * - 遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る)* - 局所刺激性試験 (<i>in vivo</i>) - 皮膚(光)感作性試験 (<i>in vivo</i>) - 抗原性試験 	<p style="text-align: center;">ア-1. 一般毒性等に関する試験</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">ア-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)</p>
<ul style="list-style-type: none"> - 生殖発生毒性試験 	<p style="text-align: center;">イ. 生殖発生毒性試験</p>
<ul style="list-style-type: none"> - 安全性薬理コアバッテリー試験 - 安全性薬理コアバッテリー試験(～に限る) ※()の中には、「中枢神経系、心血管系、呼吸器系のいずれかの実施の場合に「～に限る」と記載 	<p style="text-align: center;">ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験</p>

* 印については、「ア-1. 一般毒性に関する試験(●●試験)」のように試験項目を限定する。

医薬品

旧区分

- 単回投与毒性試験 (急性)
- 反復投与毒性試験 (亜急性)
- 反復投与毒性試験 (慢性)
- 遺伝毒性試験
- がん原性試験
- 生殖発生毒性試験
- 局所刺激性試験
- 依存性試験
- 抗原性試験
- 皮膚(光)感作性試験
- 安全性薬理コアバッテリー試験
- 免疫毒性試験
- 医薬品 GLP 適用試験等の一部受託

新区分(案)

in vitro 毒性試験

in vivo 毒性試験

その他の試験

新しい試験法

Ames, 染色体異常..

in vivo 小核..

hERG..

3T3..

医薬品 - III. その他の試験

旧区分	新区分(案)
<p data-bbox="50 558 276 596">・依存性試験</p> <hr/> <p data-bbox="50 654 919 793">・医薬品GLP適用試験の一部受託 ※「トキシコキネティクス」、「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。</p>	<p data-bbox="996 632 1383 696">その他の試験</p> <p data-bbox="975 708 1895 808">(具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、病理(受託)、他・・・)」</p>

- ・「I. *in vitro* 試験」及び「II. *in vivo* 試験(ア、イ、ウ)」のいずれの
カテゴリーにも属さない試験

医薬品

旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none">・遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る)・安全性薬理コアバッテリー試験 (<i>in vitro</i>)・皮膚(光)感作性試験 (<i>in vitro</i>)	1. <i>in vitro</i> 毒性試験

医薬品

旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る) ・安全性薬理コアバッテリー試験 (<i>in vitro</i>) ・皮膚(光)感作性試験 (<i>in vitro</i>) 	<p>I. <i>in vitro</i> 毒性試験</p>
	<p>II. <i>in vivo</i> 毒性試験</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・単回投与毒性試験 * ・反復投与毒性試験 (亜急性) ・反復投与毒性試験 (慢性) ・がん原性試験 ・免疫毒性試験 * ・遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る)* 	<p>ア-1. 一般毒性等に関する試験</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・局所刺激性試験 (<i>in vivo</i>) ・皮膚(光)感作性試験 (<i>in vivo</i>) ・抗原性試験 	<p>ア-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・生殖発生毒性試験 	<p>イ. 生殖発生毒性試験</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・安全性薬理コアバッテリー試験 ・安全性薬理コアバッテリー試験(～に限る) ※()の中には、「中枢神経系、心血管系、呼吸器系のいずれかの実施の場合に「～に限る」と記載 	<p>ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・依存性試験 ・医薬品GLP適用試験の一部受託 ※「トキシコキネティクス」、「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	<p>III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、病理(受託)、他・・・」)</p>

医薬品

旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る) ・安全性薬理コアバッテリー試験 (<i>in vitro</i>) ・皮膚(光)感作性試験 (<i>in vitro</i>) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験
	II. <i>in vivo</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> ・単回投与毒性試験 * ・反復投与毒性試験 (亜急性) ・反復投与毒性試験 (慢性) ・がん原性試験 ・免疫毒性試験 * ・遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る) * ・局所刺激性試験 (<i>in vivo</i>) ・皮膚(光)感作性試験 (<i>in vivo</i>) ・抗原性試験 	<p>A-1. 一般毒性等に関する試験</p> <p>A-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)</p> <p>イ. 生殖発生毒性試験</p> <p>ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・生殖発生毒性試験 ・安全性薬理コアバッテリー試験 ・安全性薬理コアバッテリー試験(～に限る) ※()の中には、「中枢神経系、心血管系、呼吸器系のいずれかの実施の場合に「～に限る」と記載 	
<ul style="list-style-type: none"> ・依存性試験 ・医薬品GLP適用試験の一部受託 ※「トキシコキネティクス」、「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	<p>III. その他の試験</p> <p>(具体的試験名を決定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、薬理(受託)、他・・・」)</p>

「TK測定を含む反復投与毒性試験」に対して適合を得る場合

医薬品

「**病理組織学的検査を含む反復投与毒性試験**」
 に対して適合を得る場合

旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る) ・安全性薬理コアバッテリー試験 (<i>in vitro</i>) ・皮膚(光)感作性試験 (<i>in vitro</i>) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験
	II. <i>in vivo</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> ・単回投与毒性試験 * ・反復投与毒性試験 (亜急性) ・反復投与毒性試験 (慢性) ・がん原性試験 ・免疫毒性試験 * ・遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る) * ・局所刺激性試験 (<i>in vivo</i>) ・皮膚(光)感作性試験 (<i>in vivo</i>) ・抗原性試験 	<p>A-1. 一般毒性等に関する試験</p> <p>A-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・生殖発生毒性試験 ・安全性薬理コアバッテリー試験 	イ. 生殖発生毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> ・安全性薬理コアバッテリー試験(～に限る) ※()の中には、「中枢神経系、心血管系、呼吸器系のいずれかの実施の場合に「～に限る」と記載 	ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験
<ul style="list-style-type: none"> ・依存性試験 ・医薬品GLP適用試験の一部受託 ※「トキシコキネティクス」、「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	<p>III. その他の試験</p> <p>(具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、病理(受託)、他・・・」)</p>

本日の話



1. 新しい GLP 試験区分

- 背景
- 医薬品の場合
- **医療機器の場合**
- 医薬品及び医療機器間の「乗り入れ」

2. 再生医療等製品 GLP 適合性調査

医療機器

旧区分

- 細胞毒性試験
- 感作性試験
- 刺激性/皮内反応試験
- 急性全身毒性試験
- 亜急性毒性試験
- 遺伝毒性試験
- 発熱性試験
- 埋植試験
- 血液適合性試験
- 慢性毒性試験
- 発がん性試験
- 生殖/発生毒性試験
- 生分解試験
- 免疫毒性試験
- 医療機器 GLP 適用試験等の一部受託

Ames, 染色体異常..
in vitro

新区分(案)

in vitro 毒性試験

新しい試験法

医療機器 - I. *in vitro* 毒性試験

旧区分	新区分(案)
・遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i> に限る)	<i>in vitro</i> 毒性試験
・細胞毒性試験	
・発熱性試験 (<i>in vitro</i>)	

- ・「培養細胞に被験物質を投与する試験」というカテゴリーで設定
- ・過去 3年間以内に終了した試験に対する調査の結果、いずれかの試験でGLPの適合性が得られれば、「I. *in vitro* 試験」の全てが実施できるGLP施設としての適合が取得できる。

医療機器

旧区分

- 細胞毒性試験
- 感作性試験
- 刺激性/皮内反応試験
- 急性全身毒性試験
- 亜急性毒性試験
- 遺伝毒性試験
- 発熱性試験
- 埋植試験
- 血液適合性試験
- 慢性毒性試験
- 発がん性試験
- 生殖/発生毒性試験
- 生分解試験
- 免疫毒性試験
- 医療機器 GLP適用試験等の一部受託

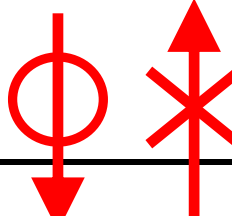
新区分(案)

in vitro 毒性試験

in vivo 毒性試験

新しい試験法

医療機器 - II. *in vivo* 毒性試験

旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> ・急性全身性毒性試験 * ・亜急性毒性試験 ・慢性毒性試験 ・発がん性試験 ・免疫毒性試験 * ・遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る)* ・感作性試験 ・刺激性/皮内反応試験 ・埋植試験 ・発熱性試験 	<p style="text-align: center;">ア-1. 一般毒性等に関する試験</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">ア-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・生殖発生毒性試験 	<p style="text-align: center;">イ. 生殖発生毒性試験</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・血液適合性試験 	<p style="text-align: center;">ウ. 血液適合性試験</p>

* 印については、「ア-1. 一般毒性に関する試験(●●試験)」のように試験項目を限定する。²³

医療機器

旧区分

- 細胞毒性試験
- 感作性試験
- 刺激性/皮内反応試験
- 急性全身毒性試験
- 亜急性毒性試験
- 遺伝毒性試験
- 発熱性試験
- 埋植試験
- 血液適合性試験
- 慢性毒性試験
- 発がん性試験
- 生殖/発生毒性試験
- 生分解試験
- 免疫毒性試験
- 医療機器 GLP 適用試験等の一部受託

新区分(案)

in vitro 毒性試験

in vivo 毒性試験

その他の試験

新しい試験法

医療機器 - III. その他の試験

旧区分	新区分(案)
<p data-bbox="59 494 291 534">・生分解試験</p> <hr/> <p data-bbox="59 619 896 762">・医療機器GLP適用試験の一部受託 ※「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。</p>	<p data-bbox="973 572 1367 636">その他の試験</p> <p data-bbox="954 644 1827 751">(具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「TK、病理(受託)、他・・・」)</p>

- ・「I. *in vitro* 試験」及び「II. *in vivo* 試験(ア、イ、ウ)」のいずれの
カテゴリーにも属さない試験

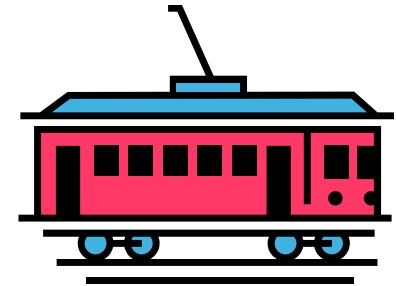
医療機器

旧区分	新区分(案)
・遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i> に限る) ・細胞毒性試験 ・発熱性試験 (<i>in vitro</i>)	1. <i>in vitro</i> 毒性試験

本日の話

1. 新しい GLP 試験区分

- ・背景
- ・医薬品の場合
- ・医療機器の場合
- ・**医薬品及び医療機器間の「乗り入れ」**



2. 再生医療等製品 GLP 適合性調査



医薬品

乗り入れ

医療機器



旧区分	新区分(案)	旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (in vitroに限る) 安全性薬理コアバッテリー試験 (in vitro) 皮膚(光)感作性試験 (in vitro) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (in vitroに限る) 細胞毒性試験 発熱性試験 (in vitro) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 一回投与毒性試験 * 反復投与毒性試験 (亜急性) 反復投与毒性試験 (慢性) がん原性試験 免疫毒性試験 * 遺伝毒性試験 (in vivoに限る)* 局所刺激性試験 (in vivo) 皮膚(光)感作性試験 (in vivo) 抗原性試験 	II. <i>in vivo</i> 毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> 急性全身性毒性試験 * 亜急性毒性試験 慢性毒性試験 発がん性試験 免疫毒性試験 * 遺伝毒性試験 (in vivoに限る)* 感作性試験 刺激性/皮内反応試験 埋植試験 発熱性試験 	II. <i>in vivo</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 安全性薬理コアバッテリー試験 	I. 生殖発生毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 	I. 生殖発生毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 安全性薬理コアバッテリー試験(～に限る) ※()の中には、「中枢神経系、心血管系、呼吸器系のいずれかの実施の場合に「～に限る」と記載 	ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験	<ul style="list-style-type: none"> 血液適合性試験 	ウ. 血液適合性試験
<ul style="list-style-type: none"> 依存性試験 医薬品GLP適用試験の一部受託 ※「トキシコキネティクス」、「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、病理(受託)、他・・・」)	<ul style="list-style-type: none"> 生分解試験 医療機器GLP適用試験の一部受託 ※「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「TK、病理(受託)、他・・・」)

医薬品と医療機器の I どうし、また II (ウを除く) どうし、並びに III のうち特定試験 どうし(TK等)は一定の条件下において相互による適合性を認める。



医薬品

1



医療機器



旧区分	新区分(案)	旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (in vitroに限る) 安全性薬理コアバッテリー試験 (in vitro) 皮膚(光)感作性試験 (in vitro) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (in vitroに限る) 細胞毒性試験 発熱性試験 (in vitro) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 一回投与毒性試験 * 反復投与毒性試験 (亜急性) 反復投与毒性試験 (慢性) がん原性試験 免疫毒性試験 * 遺伝毒性試験 (in vivoに限る)* 局所刺激性試験 (in vivo) 皮膚(光)感作性試験 (in vivo) 抗原性試験 	II. <i>in vivo</i> 毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> 急性全身性毒性試験 * 亜急性毒性試験 慢性毒性試験 発がん性試験 免疫毒性試験 * 遺伝毒性試験 (in vivoに限る)* 感作性試験 刺激性/皮内反応試験 埋植試験 発熱性試験 	II. <i>in vivo</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 安全性薬理コアバッテリー試験 	I. 生殖発生毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 	I. 生殖発生毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 安全性薬理コアバッテリー試験(～に限る) ※()の中には、「中枢神経系、心血管系、呼吸器系のいずれかの実施の場合に「～に限る」と記載 	ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験	<ul style="list-style-type: none"> 血液適合性試験 	ウ. 血液適合性試験
<ul style="list-style-type: none"> 依存性試験 医薬品GLP適用試験の一部受託 ※「トキシコキネティクス」、「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、病理(受託)、他・・・」)	<ul style="list-style-type: none"> 生分解試験 医療機器GLP適用試験の一部受託 ※「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「TK、病理(受託)、他・・・」)

少なくとも一試験で「抽出操作」について確認!



医薬品

②



医療機器



旧区分	新区分(案)	旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る) 安全性薬理コアバッテリー試験 (<i>in vitro</i>) 皮膚(光)感作性試験 (<i>in vitro</i>) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る) 細胞毒性試験 発熱性試験 (<i>in vitro</i>) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 一回投与毒性試験 * 反復投与毒性試験(亜急性) 反復投与毒性試験(慢性) がん原性試験 免疫毒性試験 * 遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る)* 局所刺激性試験 (<i>in vivo</i>) 皮膚(光)感作性試験 (<i>in vivo</i>) 抗原性試験 	II. <i>in vivo</i> 毒性試験	<ul style="list-style-type: none"> 急性全身性毒性試験 * 亜急性毒性試験 慢性毒性試験 発がん性試験 免疫毒性試験 * 遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る)* 感作性試験 刺激性/皮内反応試験 埋植試験 発熱性試験 	II. <i>in vivo</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 安全性薬理コアバッテリー試験 安全性薬理コアバッテリー試験(～に限る) ※()の中には、「中枢神経系、心血管系、呼吸器系」のいずれかの実施の場合に「～に限る」と記載 	<ul style="list-style-type: none"> イ. 生殖発生毒性試験 ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験 	<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 血液適合性試験 	<ul style="list-style-type: none"> イ. 生殖発生毒性試験 ウ. 血液適合性試験
<ul style="list-style-type: none"> 依存性試験 医薬品GLP適用試験の一部受託 ※「トキシコキネティクス」、「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、病理(受託)、他...」)	<ul style="list-style-type: none"> 生分解試験 医療機器GLP適用試験の一部受託 ※「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「TK、病理(受託)、他...」)

少なくとも一試験で「被験物質の特性、安定性ならびに媒体との混合物の均一性、安定性の測定等」について確認！

まとめ

1. 新しい GLP 試験区分

- 医薬品と医療機器の GLP適合確認内容にもとづき、GLP 試験項目の見直しを行った。その結果、医薬品(旧13項目)、医療機器(旧15項目)とも、試験項目を「*in vitro* 試験」、「*in vivo* 試験」、「その他の試験」の 3 項目に大枠化した。
- 今後、新しい非臨床安全性試験法が確立した場合、上記 3 項目のいずれかに分類することで GLP適合を得ることは可能である。
- 医薬品、医療機器の両者間においてGLP調査上確認すべき事項が類似する試験項目については、一定の条件が揃えば、一方の試験実績を他方の実績とみなすことができることが可能とした(相互「**乗り入れ**」)。

本日の話

1. 新しい GLP 試験区分

- ・背景
- ・医薬品の場合
- ・医療機器の場合
- ・医薬品及び医療機器間の「乗り入れ」



2. 再生医療等製品 GLP 適合性調査



医薬品



医療機器



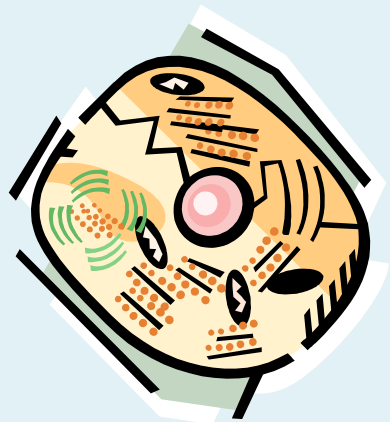
再生医療等製品

旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る) 安全性薬理コアバッテリー試験 (<i>in vitro</i>) 皮膚(光)感作性試験 (<i>in vitro</i>) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験
	II. <i>in vivo</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 単回投与毒性試験 * 反復投与毒性試験(亜急性) 反復投与毒性試験(慢性) がん原性試験 免疫毒性試験 * 遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る)* 	ア-1. 一般毒性等に関する試験
<ul style="list-style-type: none"> 局所刺激性試験 (<i>in vivo</i>) 皮膚(光)感作性試験 (<i>in vivo</i>) 抗原性試験 	ア-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)
<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 	イ. 生殖発生毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 安全性薬理コアバッテリー試験 	ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験
<ul style="list-style-type: none"> 安全性薬理コアバッテリー試験(～に限る) ※()の中には、「中枢神経、心血管系、呼吸器系のいずれかの実施の場合に「～に限る」と記載 	
<ul style="list-style-type: none"> 依存性試験 	III. その他の試験
<ul style="list-style-type: none"> 医薬品GLP適用試験の一部受託 ※「トキシコキネティクス」、「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	(具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、病理(受託)、他・・・)』

旧区分	新区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る) 細胞毒性試験 発熱性試験 (<i>in vitro</i>) 	I. <i>in vitro</i> 毒性試験
	II. <i>in vivo</i> 毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 急性全身性毒性試験 * 亜急性毒性試験 慢性毒性試験 発がん性試験 免疫毒性試験 * 遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る)* 	ア-1. 一般毒性等に関する試験
<ul style="list-style-type: none"> 感作性試験 刺激性/皮内反応試験 埋植試験 発熱性試験 	ア-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)
<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 	イ. 生殖発生毒性試験
<ul style="list-style-type: none"> 血液適合性試験 	ウ. 血液適合性試験
<ul style="list-style-type: none"> 生分解試験 	
<ul style="list-style-type: none"> 医療機器GLP適用試験の一部受託 ※「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「TK、病理(受託)、他・・・)』

区分(案)
I. <i>in vitro</i> 毒性試験
II. <i>in vivo</i> 毒性試験
ア-1. 一般毒性等に関する試験
ア-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)
イ. 生殖発生毒性試験
ウ. 血液適合性試験
III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「病理(受託)、他・・・)』

再生医療等製品の GLP試験区分



再生医療等製品GLPの実地による調査
の実施要領の制定について」・別添1

区分

I. *in vitro* 毒性試験

II. *in vivo* 毒性試験

A-1. 一般毒性等に関する試験

A-2. 一般毒性等に関する試験
(局所性に限る)

III. その他の試験

(具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。
例:「病理(受託)、他・・・」)

再生医療等製品における GLP試験項目

「再生医療等製品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（厚生労働省令第八十八号、平成二十六年七月三十日）が発出されたことに関連し、「再生医療等製品GLPの実地による調査の実施要領の制定について」別添1として設定。

素案の作成にあたっては下記通知中の関連文言を参考にした。

再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について（薬食機発0812第5号、平成26年8月12日、厚生労働省大臣官房参事官通知）

6（非臨床安全性に関する資料）中の 1（一般毒性に関する資料）

・・「申請する再生医療等製品を生体に投与又は使用した際の一般毒性に関する評価結果を示すこと。なお、評価に際し、適宜利用した又は実施した *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験並びにその試験成績に関する資料を添付すること。」



乗り入れ

医薬品

医療機器

再生医療等製品

旧区分	新区分(案)	旧区分	新区分(案)	区分(案)
<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る) 安全性薬理コアバッテリー試験 (<i>in vitro</i>) 皮膚(光)感作性試験 (<i>in vitro</i>) 	<p>I. <i>in vitro</i> 毒性試験</p> <p>II. <i>in vivo</i> 毒性試験</p>	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>に限る) 細胞毒性試験 発熱性試験 (<i>in vitro</i>) 	<p>I. <i>in vitro</i> 毒性試験</p> <p>II. <i>in vivo</i> 毒性試験</p>	<p>I. <i>in vitro</i> 毒性試験</p> <p>II. <i>in vivo</i> 毒性試験</p>
<ul style="list-style-type: none"> トコ投与毒性試験* 反復投与毒性試験(亜急性) 反復投与毒性試験(慢性) がん原性試験 免疫毒性試験* 遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る)* 局所刺激性試験 (<i>in vivo</i>) 皮膚(光)感作性試験 (<i>in vivo</i>) 抗原性試験 	<p>A-1. 一般毒性等に関する試験</p> <p>A-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 急性全身性毒性試験* 亜急性毒性試験 慢性毒性試験 発がん性試験 免疫毒性試験* 遺伝毒性試験 (<i>in vivo</i>に限る)* 感作性試験 刺激性/皮内反応試験 埋植試験 発熱性試験 	<p>A-1. 一般毒性等に関する試験</p> <p>A-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)</p>	<p>A-1. 一般毒性等に関する試験</p> <p>A-2. 一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)</p>
<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 安全性薬理コアバッテリー試験 安全性薬理コアバッテリー試験(～に限る) ※()の中には、「中枢神経系、心血管系、呼吸器系のいずれかの実施の場合に「～に限る」と記載 	<p>イ. 生殖発生毒性試験</p> <p>ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験</p>	<ul style="list-style-type: none"> 生殖発生毒性試験 血液適合性試験 	<p>イ. 生殖発生毒性試験</p> <p>ウ. 血液適合性試験</p>	
<ul style="list-style-type: none"> 依存性試験 医薬品GLP適用試験の一部受託 ※「トキシコキネティクス」、「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	<p>III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、病理(受託)、他・・・)」</p>	<ul style="list-style-type: none"> 生分解試験 医療機器GLP適用試験の一部受託 ※「病理組織学的標本作製」、「病理組織学的検査」等。 	<p>III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「TK、病理(受託)、他・・・)」</p>	<p>III. その他の試験 (具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「病理(受託)、他・・・)」</p>

医薬品、医療機器、再生医療等製品の I どうし、II のうちアどうし、及び III のうち特定試験どうし(受託病理等)は一定の条件下において相互による適合性を認める。

いわゆる**造腫瘍性に関する試験**(核型分析試験、軟寒天コロニー形成試験、免疫不全動物を用いた試験)のGLP適合性については?



現在のところ、再生医療等製品のGLP試験区分には含まれない。他に..

- 効力又は性能を裏付ける試験において安全性についても評価する場合
- 病態モデル動物を用いる場合
- 試験デザインが特殊な場合

..を含め、再生医療等製品の具体的な事例に関するご相談は、PMDAの対面助言制度をご活用下さい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務 及び安全対策業務関係業務方法書(案)

・現行

目次

第1章 総則

第6章 **医薬品**及び**医療機器**の基準適合性調査(第40条～第45条)

・

・改正予定

目次

第1章 総則

第2章 審査等業務

第1節 治験計画に係る調査等

第2節 医薬品、医薬部外品及び化粧品の審査等

第4款 **医薬品**の基準適合性調査(第39条～第43条)

第3節 医療機器、体外診断用医薬品の審査等

第3款 **医療機器**及び体外診断用医薬品の基準適合性調査

第4節 **再生医療等製品**の審査等 (第85条～第89条)

第4款 基準適合性調査(第133条～第137条)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務 及び安全対策業務関係業務方法書(案)

・改正予定

第2章 審査等業務

第2節 医薬品、医薬部外品及び化粧品の審査等

第4款 **医薬品**の基準適合性調査(第39条～第43条)

(施設に係るGLP適合性調査)

第42条 機構は、機構法第15条第1項第5号口の規定により、承認申請前であっても、非臨床試験実施施設の設置者の申請により、当該施設で実施する非臨床試験のGLP適合性調査を実施する。

- 2 調査の実施に当たっては、第39条第4項の規定を準用する。
- 3 機構は、GLP適合性調査を実施した非臨床試験が医薬品GLPに適合していると認める場合には、当該非臨床試験の実施施設の設置者に対して、医薬品GLP適合確認書を交付する。
- 4 機構は、第1項に規定する調査に係る申請書に不備が認められた場合には、申請者に申請書の整備を求めることができる。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務 及び安全対策業務関係業務方法書(案)

・改正予定

第2章 審査等業務

第3節 医療機器、体外診断用医薬品の審査等 (第85条～第89条)

第3款 **医療機器**及び体外診断用医薬品の基準適合性調査

(施設に係るGLP適合性調査)

第88条 機構は、機構法第15条第1項第5号口の規定により、承認申請前であっても、非臨床試験実施施設の設置者の申請により、当該施設で実施する非臨床試験のGLP適合性調査を実施する。

- 2 調査の実施に当たっては、第85条第4項の規定を準用する。
- 3 機構は、GLP適合性調査を実施した非臨床試験が医療機器 GLPに適合していると認める場合には、当該非臨床試験の実施施設の設置者に対して、医療機器 GLP適合確認書を交付する。
- 4 機構は、第1項に規定する調査に係る申請書に不備が認められた場合には、申請者に申請書の整備を求めることができる。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査等業務 及び安全対策業務関係業務方法書(案)

・改正予定

第2章 審査等業務

第4節 **再生医療等製品** の審査等

第4款 基準適合性調査(第133条～第137条)

(施設に係るGLP適合性調査)

第136条 機構は、機構法第15条第1項第5号口の規定により、承認申請前であっても、非臨床試験実施施設の設置者の申請により、当該施設で実施する非臨床試験のGLP適合性調査を実施する。

- 2 調査の実施に当たっては、第133条第4項の規定を準用する。
- 3 機構は、GLP適合性調査を実施した非臨床試験が再生医療等製品GLPに適合していると認める場合には、当該非臨床試験の実施施設の設置者に対して、再生医療等製品 GLP適合確認書を交付する。
- 4 機構は、第1項に規定する調査に係る申請書に不備が認められた場合には、申請者に申請書の整備を求めることができる。

業務方法書の附則

(GLP適合性調査に係る経過措置)

第4条 GLP適合性調査については、当分の間、第42条に規定する医薬品GLPの適合確認書又は第88条に規定する医療機器GLP適合確認書を交付された試験施設についても、一定の条件を満たす場合は、第134条第1項の規定を適用する。

GLP適合性調査が不要な場合

まとめ

2. 再生医療等製品 GLP 適合性調査

- 「再生医療等製品GLPの実地による調査の実施要領の制定について」別添1の中に、「*in vitro* 試験」、「*in vivo* 試験(一般毒性等に関する試験)」及び「その他の試験」の3試験項目を設定した。
- 今後、新しい非臨床安全性試験法が確立した場合、上記3項目のいずれかに分類することでGLP適合を得ることは可能である。
- 医薬品あるいは医療機器との間においてGLP調査上確認すべき事項が類似する試験項目については、一定の条件が揃えば、一方の試験実績を他方の実績とみなすことが可能とした(相互「**乗り入れ**」)。

第20回 GLP研修会

ご清聴ありがとうございました