

GLP 制度改正後の運用について

(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. 一部改正「実施要領通知」の運用について
- 試験区分の変更 -
2. 改正「取扱い通知」について

本発表内容は、平成27年4月27日に機構HPにて発表した「改正GLP適合性調査実施要領(薬機発1121005号)に係るQ&A」に基づいています。

本日の話

1. 一部改正「実施要領通知」の運用について - 試験区分の変更 -

2. 改正「取扱い通知」について

本発表内容は、平成27年4月27日に機構HPにて発表した「改正GLP適合性調査実施要領(薬機発1121005号)に係るQ&A」に基づいています。

医薬品



旧試験項目

- 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*)

- 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 (*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

- 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

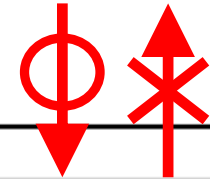
- 依存性試験
- 医薬品GLP適用試験の一部受託
※「トキシコキネティクス測定」、「受託病理組織標本作製」、「受託病理組織学的検査」等。

新区分

I. *In vitro* 毒性試験

II. *In vivo* 毒性試験

ア. 一般毒性等に関する試験



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. 安全性薬理コアバッテリー試験

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:「依存性試験、TK、受託病理、他・・・」)

* 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。

旧試験項目と新区分との関係

<GLP施設認定調査>

「その他」の区分を除き、同一枠内にある試験項目（試験種）の実施実績が過去3年以内に1試験でもあれば、対応する「新区分」が適合確認書に記載される。

<承認申請>

申請に添付された試験が適合確認書に記載された新区分の範囲内か否かは、この対応関係に基づいて判断する。

医薬品

旧試験項目

- ・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*)

新区分

I. *In vitro* 毒性試験

II. *In vivo* 毒性試験

A. 一般毒性等に関する試験

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. 安全性薬理コアバッテリー試験

III. その他の試験

(具体的試験を指定した上でGLP適合とする。例:「依存性試験、TK、受託病理、他・・・」)

- ・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 (*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

・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

・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測定」、「受託病理組織標本作製」、「受託病理組織学的検査」等。

「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

「病理組織標本作製及び/または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



受託病理業務

旧試験項目
- 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>)
- 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
- 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
- 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測定」、「受託病理組織標本作製」、「受託病理組織学的検査」等。

新区分

I. *In vitro* 毒性試験

II. *In vivo* 毒性試験

A. 一般毒性等に関する試験

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. 安全性薬理コアバッテリー試験

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:「依存性試験」、「受託病理、他・」)

「のみ」の施設が該当

「標本作製」と「病理検査」、二つの受託病理業務

Q. これらの試験区分はどうなるか？



① いずれか片方が調査申請された場合

→「Ⅲ.その他の試験-受託病理組織標本作製」
又は「Ⅲ.その他の試験-受託病理組織学的検査」のうちの片方の試験区分となります。

A.



② 両方が調査申請された場合

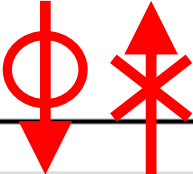
→「Ⅲ.その他の試験-受託病理組織標本作製」
及び「Ⅲ.その他の試験-受託病理組織学的検査」の両方の試験区分となります（試験区分に関する手数料は、199,800円+199,800円
=399,600円）。

*手数料の詳細は

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/fee/file/8_tesuryo.pdfのうち、
「安全性試験調査」の項参照。

医療機器



旧試験項目	新区分
- 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. In vitro 毒性試験
	II. In vivo 毒性試験
- 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. 一般毒性等に関する試験 
- 感作性試験 - 刺激性/皮内反応試験 - 埋植試験 - 発熱性試験	一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)
- 生殖発生毒性試験	イ. 生殖発生毒性試験
- 血液適合性試験	ウ. 血液適合性試験
- 生分解試験	
- 医療機器GLP適用試験の一部受託 ※「受託病理組織標本作製」、「受託病理組織学的検査」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、受託病理、他・・・」)

* 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。

ハイブリッド試験の取扱いについて

Q.

いわゆるハイブリッド試験(例えば、反復投与毒性試験＋安全性薬理コアバッテリー試験、埋植試験＋血液適合性試験など)を実施した場合、試験区分の実施実績はどのように考えるか?

?



A.

試験の実施内容に応じて、複数の試験区分の実施実績とすることは可能です。



医薬品



医療機器

新区分	新区分
I. In vitro 毒性試験	I. In vitro 毒性試験
II. In vivo 毒性試験	II. In vivo 毒性試験
ア. 一般毒性等に関する試験	ア. 一般毒性等に関する試験
一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)	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	イ. 生殖発生毒性試験
ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験	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:「依存性試験、TK、受託病理、他…」)	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、受託病理、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。

①

医薬品



医療機器

新区分	新区分
I. In vitro 毒性試験	I. In vitro 毒性試験
II. In vivo 毒性試験	II. In vivo 毒性試験
ア. 一般毒性等に関する試験	ア. 一般毒性等に関する試験
一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)	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	イ. 生殖発生毒性試験
ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験	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:「依存性試験、TK、受託病理、他…」)	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、受託病理、他…」)

少なくとも
一試験で
「抽出操作」
について
確認！

2

医薬品

医療機器

新区分	新区分
I. In vitro 毒性試験	I. In vitro 毒性試験
II. In vivo 毒性試験	II. In vivo 毒性試験
ア. 一般毒性等に関する試験	ア. 一般毒性等に関する試験
一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)	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	イ. 生殖発生毒性試験
ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験	ウ. 血液適合性試験
III. その他の試験	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:「依存性試験、TK、受託病理、他・・・」	(具体的試験名を指定した上でGLP適合とする。例:「TK、受託病理、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！

再生医療等製品 GLP

医薬品

医療機器

再生医療等製品



「一般毒性等
に関する試験」

（免疫不全動物を用いた
造腫瘍性試験）

「その他の試験-
動物を用いない
造腫瘍性試験」

核型分析
軟寒天コロニー法



旧試験項目	新区分	旧試験項目	新区分	区分
・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	・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	I. <i>In vitro</i> 毒性試験
	II. <i>In vivo</i> 毒性試験		II. <i>In vivo</i> 毒性試験	II. <i>In vivo</i> 毒性試験
・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	ア. 一般毒性等に関する試験	・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	ア. 一般毒性等に関する試験	ア. 一般毒性等に関する試験
・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	イ. 生殖発生毒性試験	・生殖発生毒性試験	イ. 生殖発生毒性試験	イ. 生殖発生毒性試験
・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。	ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験	・血液適合性試験	ウ. 血液適合性試験	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：「依存性試験、TK、受託病理、他…」）	・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、受託病理、他…」）	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：「受託病理、他…」）

「その他の試験-動物を用いない造腫瘍性試験」について

Q.

核型分析試験及び軟寒天コロニー試験が、
In vitro毒性試験に分類されなかった理由は何か。



A.



上記の試験種については、非臨床安全性試験としての位置づけを現在検討中のため、「その他の試験」の一部と致しました。



医薬品

乗り入れ

医療機器

再生医療等製品

新区分	新区分	区分
I. In vitro 毒性試験	I. In vitro 毒性試験	I. In vitro 毒性試験
II. In vivo 毒性試験	II. In vivo 毒性試験	II. In vivo 毒性試験
ア. 一般毒性等に関する試験	ア. 一般毒性等に関する試験	ア. 一般毒性等に関する試験
一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)	一般毒性等に関する試験 (局所性に限る)	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	イ. 生殖発生毒性試験	
ウ. 安全性薬理コアバッテリー試験	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:「依存性試験、TK、受託病理、他…」)	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、受託病理、他…」)	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:「受託病理、他…」)

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のうち同一の試験種どうし(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。

医薬品又は医療機器から再生医療等製品への 乗り入れについて

Q.

過去3年間に再生医療等製品に関する試験実績がなくても、再生医療等製品のGLP適合性調査を申請することはできるか。



A.

はい。GLP適合性を希望する試験区分に相当する医薬品又は医療機器の試験実績があれば、申請可能です。



「その他の試験」について

現状で、下記の試験が含まれる。

① 医薬品

「トキシコキネティクス測定」、「受託病理組織標本作製」、「受託病理組織学的検査」、「依存性試験」及び「血液適合性試験」、

② 医療機器

「トキシコキネティクス測定」、「受託病理組織標本作製」及び「受託病理組織学的検査」、

③ 再生医療等製品

「受託病理組織標本作製」、「受託病理組織学的検査」及び「動物を用いない造腫瘍性試験」

血液適合性試験の乗り入れの可否について

Q.

医薬品と医療機器のそれぞれに試験区分として血液適合性試験の適合性確認を希望する場合、手数料は両方で199,800円でよいでしょうか。



A.



いいえ。医薬品と医療機器で区分は異なるので、医薬品と医療機器での確認が必要となります（乗り入れ不可）。そのため、各々199,800円（計399,600円）が必要となります。

医薬品

In Vivo 毒性試験

その他の試験

血液適合性試験

医療機器

In Vivo 毒性試験

血液適合性試験

その他の試験



ガイドライン化されていない非臨床安全性試験について

Q.

ガイドライン化されていない非臨床安全性試験をGLP適用で実施した場合、当該試験はどの試験区分の実施実績として取り扱われるのでしょうか。



A.

基本的には、ICHやOECD等、国際的な合意のもと作成されたガイドラインに即して実施された試験が、施設に係るGLP適合性調査の対象となります。ガイドラインが存在しない試験は、個別に判断されることとなります。この場合、試験の多くは、既存の区分に分類されると考えていますが、既存の区分に該当しないと判断されれば「その他の試験」に分類され、GLP適合確認書には当該試験種名が記載されることとなります。



理化学試験について

Q.

毒性試験に係る被験物質の特定・安定性試験(理化学試験)はGLP試験区分の対象に入るか?

?



A.



毒性試験に係る被験物質の試験(理化学試験等)についてはそれ単独では非臨床安全性試験の範疇には入らないと判断されることから、試験区分(例;「その他の試験」)には入らないと考えています。また、理化学試験のみを行う施設の調査を行う予定もありません。

追加適合認定調査に係る手数料について

Q.

再生医療等製品の追加適合認定調査について、安全性試験調査申請書に記載予定の調査対象試験区分は、前回調査時の医薬品あるいは医療機器のGLP適合確認書で適合性を確認した試験区分とは異なっている。この場合、追加適合認定調査のための手数料として、「対象試験加算」や「対象区分加算（再生医療等製品）」は必要となるか。

?



A.

!



必要ありません。追加適合認定調査のための手数料は「追加適合認定」のみの額となります。なお、手数料の計算方法は、PMDAホームページのGLP適合性調査の関連ページ (<http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/glp/0004.html>) に詳しく説明してありますので参考にしてください。

本日の話

1. 一部改正「実施要領通知」の運用について
- 試験区分の変更 -

2. 改正「取扱い通知」について

本発表内容は、平成27年4月27日に機構HPにて発表した「改正GLP適合性調査実施要領(薬機発1121005号)に係るQ&A」に基づいています。

I. 最終報告書と承認申請資料について

- 従前の通知には、「GLP適用承認申請資料は、GLPで規定する最終報告書と必ずしも同じものであることを意味するものではない」旨が記載されていた。
- 現状、ほとんどの場合、GLP適用承認申請資料は、最終報告書が提出されているため、「**GLPで規定する最終報告書の写しを使用すること**」とした。

Ⅱ．運営管理者又は試験責任者による GLP 陳述書について

- 従前の通知でも現行の通知でも、承認申請時に、運営管理者又は試験責任者によるGLP陳述書の提出が求められている。
- ただし、現行の通知では「**最終報告書の一部として既に添付されている場合には、承認申請時に改めて添付は不要**」の旨を追記した。

Ⅲ. 国内GLP試験の取扱いについて

- PMDAによる適合確認書の写しは「承認申請時に有効なもの」ではなく、「当該試験の直近時期のもの」を提出するようにした。
- 当該試験の適合性の判断基準を明確化した。
 - 有効期間内に開始し終了している
 - 当該試験が「適合性を確認した試験区分」に該当している
 - これら以外でも、個別試験の調査結果がある

IV. 海外GLP試験の取扱いについて

- 従前の通知では、EUとスイスに関するMOUの該当機関にGLP適合確認を受けた場合は、外国政府機関（又はこれに準ずる者）の文書は**不要**だった。
→しかしながら、海外査察当局の適合確認書の写しを添付するのは、海外データ受け入れの際の原則。
- 現行の通知では、外国政府機関による文書の添付は、スイスを除いて、必要となった。
→スイスとのMOUでは「外国政府機関による文書の添付は要しない」となっているため。

V. 経過措置について

本通知の適用時期について

本通知については、平成26年11月25日より適用する。ただし、再生医療等製品の製造販売承認申請に際しては、**当分の間、医薬品又は医療機器のGLP適合確認書をもって再生医療等製品GLP適合確認書に代えることができる**こととする。なお、その場合であっても、GLP適合確認書に記載された「適合性を確認した**試験区分**」又は「適合性を確認した**試験項目**」に当該試験が該当している**必要**があることに留意すること。

PMDA業務方法書

附則第4条（GLP適合性調査に係る経過措置）

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。

第21回 GLP研修会

ご清聴ありがとうございました