

令和3年度

第26回GLP研修会

投与液の濃度及び 安定性の測定について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
信頼性保証部

背景

最近のGLP適合性調査において、主に、**in vitro**遺伝毒性試験で、明確な理由なく、投与液中の被験物質の濃度及び安定性の測定が実施されていない事例が続けて認められた。**In vitro**遺伝毒性試験における当該測定の必要性については、過去、**PMDAのスタンス(見解)に幾度かの変遷があったことから、その必要性について、施設側に誤解や混乱を与えていた可能性が考えられる。**

今般、投与液(被験物質と媒体との混合物)中の被験物質の濃度及び安定性の測定について、改めてPMDAのスタンスを周知することとしたので、本スライドにおいて概要を説明する。

現在のPMDAのスタンス

GLP省令第13条第2項に基づき、基本的に**全ての試験種**において、投与液中の被験物質の濃度及び安定性（必要に応じて均一性）の測定を求めている。

<要求の理由>

投与液中の被験物質が、確実に目的の用量として調製され、かつ、投与まで分解等を生じることなく規定量存在すること(用時調製でも同様)を確認するため。

なお、海外のGLP(主にOECD及びFDAのGLP)でもGLP省令第13条第2項と同様の規定が定められている。

GLP省令第13条第2項

(及び施行通知同条関係のイの①)

➤ 要求の根拠となる条文

被験物質及び対照物質の取り扱い

【第13条第2項】

試験に従事する者は、被験物質又は対照物質と媒体との混合物については、混合した後の被験物質又は対照物質の安定性及び均一性の測定等により適切に使用しなければならない。

【施行通知同条関係のイの①】

- 被験物質又は対照物質を媒体として混合して使用する場合には、原則として被験物質等の投与開始前に混合後の被験物質又は対照物質の安定性を測定すること
- 必要に応じ、・・・混合物中の被験物質又は対照物質の濃度を定期的に測定すること

OECD GLP原則の規定

- GLP省令第13条第2項は日本独自の規定ではなく、世界のGLPでも同様の規定が定められている。

OECD GLP原則

6. Test and Reference Items

6.2 Characterisation

6.2.5

If the test item is administered and applied in a vehicle, the **homogeneity**, **concentration** and **stability** of the test item in that vehicle should be determined.

FDA GLPの規定

FDA GLP

PART 58 GOOD LABORATORY PRACTICE FOR NONCLINICAL LABORATORY STUDIES

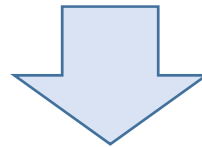
Subpart F – Test and Control Articles

- (a) For each test or control article that is mixed with a carrier, **tests by appropriate analytical methods shall be conducted:**
 - (1) To determine the **uniformity** of the mixture and to determine, periodically, the **concentration** of the test or control article in the mixture.
 - (2) To determine the **stability** of the test and control articles in the mixtures as required by the conditions of the study either:
 - (i) Before study initiation, or
 - (ii) Concomitantly according to written standard operation procedures which provide for periodic analysis of the test and control articles in the mixture.

In vitro 遺伝毒性試験の投与液測定 の必要性についてのPMDAのスタンス

＜過去のスタンス＞

“投与液の測定は原則不要”または調製に用いた“機器等の精度管理や各種記録類等に不備がなければ投与液測定は必須ではない”としていた時期があった。



「陰性の結果が出た場合」に試験結果の信頼性がどのような根拠で担保されるのか？

＜現在のスタンス＞

投与液の測定は原則必要だが、「特定の条件下」では不要の場合もある。
(2012年 GLP研修会)

特定の条件下とは

In vitro 遺伝毒性試験では、以下の「特定の条件」のうち1つでも該当する場合は、投与液中の被験物質の濃度及び安定性の測定を必須としない。ただし、この場合であっても、審査上の理由で必要な場合があることに留意すること。

特定の条件

1. 試験結果が陽性である。
2. 最高用量において十分な生育阻害や細胞毒性が観察される。
3. 被験物質の析出が観察される。

まとめ

- 医薬品GLPを適用して試験を実施する場合は、GLP省令第13条第2項に基づき、基本的に全ての試験種において、(科学的に困難な場合を除き)投与液中の被験物質の濃度及び安定性の測定(必要に応じて均一性)が求められている。なお、医療機器や再生医療等製品のGLP適用試験についても測定が可能な場合は求められている。
- ただし、*in vitro*遺伝毒性試験については、「特定の条件下」のうち1つでも該当する場合は、投与液中の被験物質の濃度及び安定性の測定を必須としない(この場合であっても、審査上の理由で必要な場合があることに留意すること)。

ご清聴ありがとうございました。