

組換え DNA 技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な
添付資料の作成について

薬審第 243 号

昭和 59 年 3 月 30 日

各都道府県衛生主管部(局)長

厚生省薬務局審査・生物製剤課長連名通知

今般、標記について左記のとおり取り扱うこととしたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしくお願い致したい。

なお、本通知は、組換え DNA 技術を応用して製造されるペプチド又はタンパク質を有効成分とする医薬品(以下「組換え医薬品」という。)に適用する。

おって、本通知における用語は次の定義による。

- 1 「組換え DNA 技術」とは、ある生細胞内で増殖可能な DNA と異種の DNA との組換え分子を酵素などを用いて試験管内で作製し、それを当該生細胞に移入し異種の DNA を増殖させる技術(この技術を応用した結果、DNA の組換え分子が移入された生細胞(以下「組換え体」という。)を用いる技術を含む。ただし、DNA の組換え分子が移入された生細胞と同等の遺伝子構成をもつ生細胞が自然界に存在する場合を除く。)をいう。
- 2 「宿主」とは、DNA 組換え分子を移入される生細胞を、「ベクター」とは、組換え DNA 技術を用いて宿主に異種の DNA を運ぶ DNA を、「宿主・ベクター系」とは、それらの組合わせをいう。

記

I 添付資料の範囲の取扱い区分について

組換え DNA 技術は、製造方法として全く新しいものであることにかんがみ、この方法で製造される医薬品は、安全性及び有効性に関する資料が蓄積されるまで、当分の間、次のとおり取り扱うこととする。

1 アからウまでに掲げる医薬品については、原則として、昭和五五年五月三〇日薬発第六九八号厚生省薬務局長通知の別表 2—(1)(以下「通知別表」という。)の 1—(1) 新有効成分含有医薬品として取り扱う。

ア これまで同一有効成分の組換え医薬品が承認されていない組換え医薬品

イ 既承認の組換え医薬品と目的ペプチドなどの構造遺伝子の入手方法が異なる組換え医薬品

ウ 既承認の組換え医薬品と製造に用いる宿主・ベクター系が異なる組換え医薬品

2 エからカまでに掲げる医薬品については、原則として、通知別表の 1—(8)その他の医薬品として取り扱う。

エ 既承認の組換え医薬品と組換え体の培養に用いる培地の組成が異なる組換え医薬品

オ 既承認の組換え医薬品と精製の方法が異なる組換え医薬品

カ その他の組換え医薬品

ただし、エ及びオに掲げる医薬品については、通知別表の 1—(8)に規定されるもののほか、次の資料を提出すること。

- ① 製造方法、構造決定及び物理的・化学的性質等
- ② 毒性試験のうち不純物に係る抗原性試験及び発熱性物質試験
- ③ 安全性を確認する目的で詳細な検討がなされた臨床試験(二か所以上、一か所当たり二〇例以上)

II 添付資料の作成方法について

組換え医薬品の製造(輸入)承認申請の際に必要な添付資料は、イからトまでの各区分ごとに以下の点に留意して作成すること。

イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等について

外国において開発又は承認されている同種の組換え医薬品がある場合には、その使用状況、副作用の発生状況等について詳細に説明すること。

ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等について

1 製造方法について

次の点に関する詳細なデータを集積すること。

(1) 目的とするペプチド又はタンパク質の構造遺伝子について

- ① 当該構造遺伝子又はそれに相当する mRNA 断片を入手する方法を明らかにすること。
- ② 全塩基配列を明らかにすること。
- ③ クローン化遺伝子の機能及び塩基配列の安全性を確認すること。

④ 当該構造遺伝子に相当する mRNA を腫瘍組織から抽出する場合には、正常組織のものとの同等性を確認することが望ましい。

(2) 宿主・ベクター系について

宿主・ベクター系の諸性質を明らかにすること。

(3) 培養について

① 組換え体の安全性(例えば組換え体の保存・継代時の安定性など)を明らかにすること。なお、大量培養の場合をも考慮すること。

② 組換え体の同定方法を明らかにすること。

③ 培地の組成を明らかにすること。なお、できるだけ単純な組成の合成培地などを使用することが望ましい。

(4) 精製について

① 精製工程は、製造方法のフローチャートの一部として説明すること。

② 目的ペプチドなどと微生物に由来する異種タンパク質又は多糖類などの分離方法を明らかにすること。

③ 細胞中で分解されやすいタンパク質の安定化を図る目的で、N 末端に付加した余分のペプチドなどをブロムシアン分解などで化学的に分離する場合には、それらの試薬及び分離するペプチドなどを除去する方法を明らかにすること。

④ プロインシュリンなど前駆体としての高分子タンパク質などから目的生成物を分離する場合には、分離に用いた酵素及び分離するペプチドなどを除去する方法を明らかにすること。

2 構造決定及び物理的・化学的性質等について

原則として次の性質等についてのデータを集積すること。

(1) 構造・組成について

次の項目について明らかにすること。

① アミノ酸組成

② 末端アミノ酸

③ ジスルフィド結合がある場合には、その位置

④ ペプチド分析

⑤ アミノ酸配列(高分子の場合には、可能な範囲での末端域アミノ酸配列)

(2) 物理的・化学的性質について

次の項目について検討すること。

- ① 分光学的性質(紫外部吸収スペクトル等)
- ② 電気泳動的性質(ポリアクリルアミドゲル電気泳動等)
- ③ 等電点(ショ糖密度勾配等電点電気泳動、ゲル等電点電気泳動等)
- ④ 分子量(SDS—ゲル電気泳動、ゲルろ過クロマトグラフ法、超遠心分離法等)
- ⑤ 液体クロマトグラフパターン
- ⑥ 高次構造(旋光分散、円二色性等)

(3) 免疫化学的性質について

イムノアッセイ、免疫電気泳動等の方法を用いて検討すること。

(4) 生物学的性質について

次の項目について明らかにすること。

- ① 生物学的活性、含量及び純度(比活性等)等
- ② 酵素の場合には、酵素化学的性質

3 規格及び試験方法について

次の項目について、組換え医薬品の特質を的確にとらえた規格及び試験方法を設定すること。

(1) 基原又は本質

組換え医薬品であることを明示すること。

(2) 性状

- ① 色、味及びにおい
- ② 溶解性、結晶性及び安定性(吸湿性、光分解等)

(3) 確認試験

化学的反応を利用した試験のほかバイオアッセイ又はイムノアッセイなどを用いること。

(4) 構成アミノ酸

(5) ペプチド分析

原則として設定すること。

(6) 純度試験

溶状など一般の医薬品と同様の項目のほか、菌体又は培地等由来のポリペプチド、タンパク質、分解生成物などの分離又は検出の項目を液体クロマトグラフ法、ラジオイムノアッセイ、エンザイムイムノアッセイなどを用いて設定すること。また、製造方法又は用法・用量などを勘案して、重金属及びヒ素の試験を設定すること。

(7) 乾燥減量試験又は水分定量法

(8) 強熱残分試験

(9) 生物学的活性試験

組換え医薬品は、一般に「生物学的なもの」であり、生物由来の複雑な物質の同等性、純度、力価又は安全性の保証については、物理的化学的方法だけでは証明できない場合が多いので、特殊性能試験として採用することを検討すること。

(10) 抗原性試験

原則として設定すること。

(11) 発熱性物質試験

(12) 定量法

物理的化学的試験又は生物学的活性試験のいずれかの方法を用いて設定すること。なお、物理的化学的試験により設定する場合には、活性との相関が確認されていること。

ハ 安全性について

一般の医薬品と同様に検討すること。

ニ 毒性について

組換え医薬品の有効成分のアミノ酸配列が生体由来成分のものと全く同一であり、かつ、その成分が既に毒性学的に研究されているものであれば、不純物由来の毒性について十分確認できる範囲内において、毒性試験の一部を省略することは差し支えない。

組換え医薬品の毒性試験の実施基準は、原則として次のとおりとする。なお、毒性試験を実施するに当たり、ガイドラインが作成されているものについては、それに基づいて行うこと。

1 急性毒性試験、亜急性毒性試験及び変異原性試験

一般の新医薬品に準じて実施すること。

2 慢性毒性試験、生殖に及ぼす影響に関する試験、依存性試験、局所刺激性試験及び癌原性試験

一般の新医薬品に準じて実施すること。ただし、合理的な理由がある場合には省略することができる。

3 抗原性試験

① 有効成分の抗原性について検討すること。ただし、合理的な理由がある場合には省略することができる。

② 製法に由来する微量混在物に対する免疫反応が起こる可能性が考えられるので、ラジオイムノアッセイ又はエンザイムイムノアッセイなどの方法を用いて検討すること。この場合、その試験法の検出感度を明らかにしておくこと。

4 発熱性物質試験

ウサギを用いる発熱性物質試験及びリムラステストによつて検討すること。なお、これ以外にも発熱性物質を検出するための他の試験法を検討することが望ましい。

ホ 薬理作用について

一般の新医薬品と同様に検討すること。ただし、組換え医薬品の有効成分のアミノ酸配列が生体由来成分のものと全く同一であり、かつ、その成分が既に薬理的に研究されているものであれば、次の試験を除き省略することは差し支えない。

- 1 生体由来の同種の医薬品との比較を含めた基本的な効力薬理試験
- 2 必要な場合には、生体由来の同種の医薬品との高次構造の同等性の証明を含めて、次の性質を確認する試験

- ① レセプターとの結合性、結合状態及び結合親和力
- ② 各種標的細胞がある場合には、それに及ぼす生物効果

へ 吸収、分布、代謝及び排泄について

一般の医薬品と同様に検討すること。

ト 臨床試験について

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相と段階的に慎重に行い、有効性及び安全性について、精密かつ客観的な考察を行うこと。

組換え医薬品については、特に次の項目について、詳細に検討すること。

- 1 局所的及び全身のアレルギー
- 2 抗体産生(有効成分に対する抗体及び宿主の抗原と反応するような抗体)
- 3 投与部位の変化
- 4 循環抗体との相互作用による薬物動態の変化
- 5 発熱性

なお、既に生体由来のものが臨床の場に提供されている場合には、生体由来のものを用いている患者と組換え医薬品を用いている患者について、抗体の推移、作用の変動などを観察し、比較考察するほか、予測される治療期間、患者数などを考慮し、必要に応じて精密かつ客観的な比較試験を行うこと。