

- 製品の微生物学的試験:無菌性試験、マイコプラズマ否定試験、in vivo, in vitroでの感染性因子試験
- 特定病原体の否定試験、例えば、ヒト由来細胞の場合はヒトウイルスなど、製造に用いた細胞株(マウス、霊長類など; MCBを参照)に由来する病原体の否定試験
- 増殖性ウイルスの否定試験
- 遺伝子治療用ベクターと治療用遺伝子が存在することの確認試験(サザンブロットなどの方法による)
- MVBの凍結保存に関する情報を保存条件や保存場所も含めて示す。

③ワーキングセルバンク(WCB)/ワーキングウイルスバンク(WVB)

WCB/WVB はひとつあるいは複数のMCB/MVBのバイアルに由来するものである。WCB/WVBの特性を示すのに必要な情報量はMCB/MVBに必要なものよりも通常は少なくすむ。2層構造の細胞バンクシステムがある場合、WCB/WVBについて以下の試験を行うことが望ましい。

- in vitro迷入ウイルス試験
- 増殖性ウイルス
- 細菌、カビの無菌性
- マイコプラズマ
- 確認試験の一部(サザンブロットなど)

(3) 試薬類

申請者は製造に用いる全ての試薬をリストアップし記載しておくことが望ましい。試薬とは、細胞の増幅、分化、選択、精製、さらには他の重要な製造工程において必須であるが、最終製品には含まれないものであり、例えば、牛胎児血清、トリプシン、成長因子、サイトカイン、モノクローナル抗体、抗生物質、細胞分離装置、培地、培地成分などがあげられる。これらの試薬は、特に感染性因子の迷入により、最終製品の安全性、力価、純度に影響する。

a. 製造に用いる試薬の一覧

申請者は IND 中に培養液に添加するものを含めて製品の製造中に用いる全ての試薬をリストアップすることが望ましい。各試薬について以下の点を明らかにしておく必要がある。

- ① 試薬の使用時の濃度
- ② 試薬供給業者/製造者
- ③ 試薬の原料:用いる試薬の原料がヒト由来である場合には、製品の製造や調製に用いる全てのロットの安全性が保証できるような適切な方策がとられているかを明らかにすること。ブタ由来試薬を用いる場合は、試薬にブタパルボウイルスの混入がないことを保証書あるいは他の文書で示すこと。反芻動物由来原料を用いる場合は、原産国を示し、BSE 発生国あるいは BSE リスクの高い国由来のものでないことを明らかにすること。
- ④ 試薬の品質:申請者は可能な限りFDAが承認し

たものあるいは臨床グレードの試薬を用いること。(審査官は、試薬等が生物製品、医薬品あるいは医療用具として規制を受けるものである場合、専門の審査官との相談審査を考慮すること。期待される情報の例としては「ヒト治療用モノクローナル抗体の製造と試験法におけるの考慮事項」[36]を参考にすること。)

- ⑤ 「保証書」あるいは「相互参照文書」: もし、申請者が製造工程の一部で、FDA で承認されていない研究用レベルの試薬を使用している場合は、その試薬の使用に当たってその原材料の起源、品質や安全性を立証する情報を提出すること。試薬の販売業者が試薬製造業者規制ファイルを FDA に提出されている場合には、申請者からの「相互参照文書」を治験申請資料として提出することも可能である。試薬製造業者から得た保証書(COA)を用いる場合、行われた試験が妥当かどうかを評価し(下記の品質管理プログラムを参照)、その情報を IND に添付すること。

b. 品質管理プログラム

用いる試薬がFDAの承認を得ていない場合、試薬の安全性や品質確保のための追加試験が必要となる。安全性試験(無菌性、エンドトキシン、マイコプラズマ、迷入ウイルス等)、機能解析、純度試験、有害物質の否定試験(残存溶媒試験など)を含む品質管理プログラムを確立すること。どの程度の試験を行うべきかについては対象となる試薬を製造工程でどのように使用するかに依存する。

c. 最終製品からの試薬の除去の確認

製造に用いた試薬等のうち毒性が既知あるいは毒性を持つ可能性のあるものについては、最終製品における残存量を試験し、残存量を調べた試験方法を記載すること。治験の開始前に、品質管理試験が用いた試薬の除去を十分に説明するものであるかどうか、またロット出荷試験が適切であるかどうかを明らかにすること。

d. その他の問題点

ペニシリン感受性の患者もいるため、申請者はベータラクタム系の抗生物質を治療薬の製造に用いないことが望ましい。ベータラクタム系の抗生物質を用いる場合は、過敏性反応を回避するための注意を払うこと。(ベータラクタム系の抗生物質が製造に用いられている場合、審査官は適切な除去基準の設定や投与する患者への適切なインフォームドコンセントも含めて、臨床審査官と相談すること。また申請者に抗生物質の使用の中止や他の抗生物質への変更を求めること。)

(4) その他

a. 複合製品

本指針が適応される複合製品とは、CBERの所管するものであり、ヒト遺伝子治療用医薬品と医薬品あるいは医療用具が組み合わされた最終製品を指す。組み合わせる医薬品や医療用具はFDAの市販の承認

を受けたもの(例えば新薬承認申請(NDA)、市販前承認申請(PMA)、あるいは一定の要件を満たした医療用具の市販の届けなど)、あるいは治験中のものも含まれる。

複合製品の医薬品成分や医療用具に関する情報が既にFDAに提出されている場合(例えば他のIND治験申請、IDE 医療用具治験届けあるいはマスターファイルとして)、申請者は以前提出したFDAでオーソライズされた相互参照ファイルを提出することができる。

b. 協議審査

複合製品の医療用具の審査、医薬品成分の審査ではCMC審査官と他の審査官との相談審査、共同審査を行う必要がある。この項ではその手順を示しているが、詳細は省略する。

2) 製品の製造—製造工程

申請者は、遺伝子治療用製品の製造と精製の全ての工程について詳細な情報を示さなければならない。製造及び精製工程や製造工程管理試験、最終製品での試験に関する概略図の添付は非常に有用である。

(1) ベクターの産生・精製

申請者は遺伝子治療用ベクターの産生方法について以下の点を説明すること。

- 細胞の培養方法及び細胞増殖に用いた血清、成長因子、抗生物質等の培地の組成
- ベクター産生を行う際のおよその細胞継代数と細胞播種の密度
- 遠心、カラム精製、密度勾配遠心などの精製のための全ての工程

(2) Ex vivo で遺伝子改変した自己細胞あるいは同種(非自己ヒト由来)細胞の調製

自己細胞あるいは同種(非自己ヒト由来)細胞はウイルスベクターまたはプラスミドベクターで改変することができる。申請者は以下の方法について説明すること。

a. 細胞の採取/加工方法及び培養条件

採取した細胞浮遊液の量及び細胞数を記載すること。細胞採取に機械的処理あるいは酵素処理を行う場合、細胞の選択や分離に用いる機器、密度勾配や磁気ビーズの使用、蛍光励起細胞分離装置(FACS)の使用などを記載する。培養系の説明(フラスコ、バッグ培養など)及び閉鎖系か開放系かについても述べる。全ての工程管理試験について説明すること。

b. Ex vivoでの遺伝子改変

遺伝子の導入方法の詳細(トランスダクション、トランスフェクション、感染など)を説明すること。細胞の選択法(方法、使用機器、試薬など)及び放射線照射などのその他の細胞改変ステップについても詳細に説明すること。遺伝的改変後に細胞を培養する場合は、培養条件と培養時間を記載すること。

c. 放射線照射

自己あるいは非自己ヒト由来細胞を患者に投与する前に放射線照射する場合、細胞の増殖能は喪失しているが、放射線照射後も細胞の治療目的となる機能が維持されていることを示すデータを提出すること。細胞放射線照射装置の照射線量の校正に関する情報も必要である。

d. 工程スケジュールと中間製品での保管

細胞の採取からハーベストまでの各ステップで必要な時間経過を報告すること。製造の各段階でどのような試験をいつまでに行われなければならないかを明らかにすることが重要である。また人に投与するまでの間、凍結保存する場合は、そのことを安定性試験のデータとともに記載すること。細胞の採取からハーベストまでの間の細胞保存の時期と保存条件も記載する。(審査官は、保存の間のバルクハーベストの安定性を担保するために十分な方策がとられているかどうかを評価すること。)

(3) 最終ハーベスト

申請者は最終製品に関する詳細を提示すること。最終細胞ハーベストは最終製剤化の前に遠心操作を行うのかどうか、遠心を行う場合は遠心操作による細胞の洗浄条件や用いる培地についても記載すること。細胞を製剤化後に凍結保存するのか、すぐに患者に投与するのかを明らかにすること。最終ハーベストを保存する場合、保存条件と保存期間を記載すること。

(4) 最終処方

最終製品の処方の詳細について記載すること。製剤にどのような成長因子やヒト血清アルブミン等の添加剤が含まれ、またそれらをどのような原料から得たのかについても明らかにすること。これら添加剤の製造供給業者及び使用濃度を明らかにすること。さらに最終製品における細胞密度、細胞濃度、ベクターの濃度を示すこと。最終製品を医療機関まで凍結して輸送する場合は、どのような条件で輸送するのか、一定の解凍条件を保証するデータがあるかについて記載すること。

II. 製品試験

製造工程が管理されていなければ、ロット間で一定の製品を製造することは困難であり、目的とする臨床効果に必要な重要なパラメータを明らかにすることも困難である。詳細は「バイオテクノロジー医薬品を含むヒト生物由来製品の同一性、同質性を立証するためのFDA指針」[37]を参照のこと。

遺伝子治療薬の適切な製品試験には、安全性確保の観点で行う微生物試験(無菌試験、マイコプラズマ否定試験、迷入ウイルス試験など)や、製品の特性を評価するための確認試験、純度試験(エンドトキシンを含む)、生存率試験(ex vivo 遺伝子改変製品の場合)、力価等の試験が含まれるがこれらに限られるものではない。申請者は、セルバンク、ウイルスバンクの作製や製造工程そのものの評価、さらには各製品のロットごとの品質や製品の一定性を確保するために、製造工程を通じて適

切な試験を実施することが望ましい。

製造工程が適切にコントロールできていない場合には、ロットごとの製品の恒常性を担保することは困難である。このような場合は、目的とする臨床効果を得るための製造における重要なパラメータを設定することも困難になるとされている。

中間製品の受け入れ基準や最終製品の出荷基準に用いられる規格を明記することが望ましい。規格とは製品や製品の製造に用いる原料の品質を確保するための品質基準(すなわち試験法、工程管理、受け入れ基準)である。受け入れ基準は、試験の限度値やその幅、あるいは他の規格値が含まれる。規格は製品開発段階で適切なものにすべきである。なぜならば、出荷基準は製品の承認に向けた製品の開発過程で絞り込み、確立していく必要があるためである。出荷試験、特性解析試験、ワーキングセルバンク、マスターウイルスバンク、ワーキングウイルスバンク試験について、ロット番号もしくは識別番号、製造日、試験名、試験方法、試験の感度と特異性、出荷基準、試験結果を入れた表の形で提出すること。

1) 微生物試験

申請者は微生物試験を細胞バンク、ウイルスバンク、中間工程、最終製品の各段階で適切に実施することが望ましい。

(1) 無菌試験(細菌及びカビの試験)

a. 試験方法

適切な試験法としてはFDAの生物製剤基準21CFR610.12に記載の方法や米国薬局方<71>無菌試験法[38]に記載の方法がある。その他の方法を採用する場合は、その妥当性を示すこと。「試験や工程の同等性」に関する生物学的製剤基準21CFR610.9に示すように、製品の承認の前に、その他の方法の同等性が前述の方法と同等かより優れていることを示す必要がある。

製造に抗生物質を用いている場合には無菌試験に先立って抗生物質が除去されていることを示す文書を提出すること。抗生物質の除去が不可能な場合には米国薬局方<71>無菌試験[38]に記載の静菌試験や静カビ試験を用いて無菌試験の妥当性を評価する。このような評価により、製品の中に含まれる残存抗生物質が無菌試験の結果に及ぼす妨害作用がないことを担保することができる。

b. 試験のタイミング

申請者は、培養期間を超えて培養したり、細胞の活性化や他の加工を施すなどの製造の重要な段階で工程管理としての無菌試験を実施することが多い。申請者は、製造工程のどの段階でどのような方法で工程管理試験としての無菌試験を行うのかを明らかにすること。どのような工程管理無菌試験を採用するかについては申請者の責任において判断してよい。

最終製品を使用前に凍結する場合には、患者に投与する前に結果が得られるように、申請者は凍結前に無菌試験を行うことが望ましい。しかし、解凍後に洗浄

や培養などの閉鎖系でない操作を行う場合には解凍後に無菌試験を繰り返すことが必要であろう。工程管理無菌試験の結果は最終製品の必須の規格として設定することが望ましい。

細胞を14日間の無菌試験(生物学的製剤基準又は米国薬局方無菌試験)の結果が出る前に患者に投与する必要がある場合、最終製剤化された製品のグラム染色試験と最終製品の14日間の完全な無菌試験を実施し、グラム染色試験の陰性の結果に基づいて製品の出荷を行うことが望ましい。最終製品が遺伝的に改変した細胞治療薬で、14日間の無菌試験の結果が出る前に患者に投与する場合、最終ハーベストの48-72時間前に試料を採取するか、培養の最終培地交換の後に試験を行い、製品の出荷の前に結果を得ておくことが望ましい。48-72時間の無菌試験で菌の増殖が見られないこと、およびグラム染色陰性を出荷基準として用いることができる。この場合、患者に投与された後であっても14日間の無菌試験を実施することが望ましい。14日間の無菌試験の結果が患者に投与する前に得られない場合には、治療開始後に製品に菌の混入が見いだされた場合の対処方法を明らかにすること。菌が混入した医薬品が患者に投与されると重大なリスクが発生する可能性が高いことより、重大な副作用発生の報告基準に従ってFDA及び治験に参加している全ての研究者に情報を提供する手続きも含む必要がある。

(2) マイコプラズマ

マイコプラズマの混入にはいくつかの汚染源が考えられる。なかでも2つの主要汚染源として、培養に用いた動物の血清由来製品と培養設備の環境、特に開放系(非閉鎖系)での培養があげられる。申請者は、最も汚染の検出に適した時点、すなわち培養した細胞を集めて洗浄する前等の時点でマイコプラズマ否定試験を行うことが望ましい。試験は細胞と培養上清の両方について実施すべきである。細胞製品の多くは寿命が限られているため、出荷試験として一般的に推奨されている培養法[32]を採用することが困難な場合が多い。このような場合、製剤の開発段階では、PCR法によるマイコプラズマの検出やその他の迅速な検出法を採用することが望ましい。製品の承認申請においては、代替法が十分な感度と特異性を持っていることを証明するデータを提出する必要がある。

(3) 迷入感染性因子(ウイルス)試験

申請者は、以下に示す迷入ウイルス試験を実施し、INDに記載することが望ましい。迷入感染性因子(ウイルス)の規制に関する情報は、ICH-Q5Aガイドライン「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」[39]及び参考資料[32]を参照すること。

a. in vitro ウイルス試験

株化された細胞を用いる場合、その細胞株について説明し、in vitro ウイルス試験について説明することが望ましい。In vitro ウイルス試験は MCB、WCB、

MVB, WVB,及び製造に用いた培養を終了した細胞(EOP)、ベクター製品について実施すること。試験では試験検体(MCB, MVB, etc.)をヒト細胞のMCR-5、サル由来のVero細胞などの種々の感受性のある指標細胞に添加して行う。細胞の選択は、製品をどのような原材料から得たかによる。製品の製造に用いた原材料と同じ種や組織から得た単層培養細胞を用いる試験系が必要である。ヒトウイルスを検出する場合にはヒトやヒト以外の霊長類から得た細胞を用いるべきである。また、細胞傷害性ウイルス及び血球凝集性ウイルスの両方を検出できるような試験法を採用することが必要である。

b. in vivo ウイルス試験

株化された細胞を用いる場合、検体(MCB, MVBなど)を成熟マウス及び乳飲みマウス、発育鶏卵などへの接種によりin vivoウイルス試験を実施することが望ましい。モルモット、ウサギ、猿など他の動物を用いた試験も必要に応じて追加すること。これらの試験では被検動物に何らかの病的異常が認められることで評価する。追加の試験が必要な場合、用いた動物が適切であることを説明すること。

c. 選択した迷入ウイルスの種特異的試験

MCB, MVBについて適切な種特異的ウイルスに関する試験を実施することが望ましい。以下に示すように、実施した試験とその方法、試験を実施した製造段階(細胞バンク、ウイルスバンク、最終製品など)を明らかにすること。

①種特異的ウイルス

MCB, MVBにおいて実施した全ての種特異的ウイルス試験について説明すること。製造にげっ歯類細胞株を用いる場合は、げっ歯類特異的ウイルスについて実施する必要がある。これらのウイルスは通常、抗体産生試験、マウス抗体産生(MAP)、ラット抗体産生(RAP)、ハムスター抗体産生(HAP)により検出する。製品にヒト由来細胞株を用いる場合、ヒトの病原体(CMV, HIV-1,2, HTLV-1,2, EBV, HCV, B19,その他のヒトウイルス)について必要に応じて試験を実施することが望ましい。ヒトウイルスはPCR反応を用いた試験を用いることができる。

遺伝子治療用製品をヒト由来の細胞で産生する場合、例えばアデノウイルスベクターを293細胞で産生する場合、前述のウイルスに加えてアデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)などの他のヒトウイルスについても試験を行い、INDに記載すること。

②レトロウイルス

MCB, MVBをレトロウイルスベクター以外のベクター産生に用いる場合、MCB, MVBについてレトロウイルスの混入の有無を逆転写酵素試験(RT)や電子顕微鏡により試験し、試験結果をINDに記載すること。レトロウイルスベクターの製造においては、MVB, WVB、ベクター培養上清、製造終了後の細胞、ex vivo遺伝子改変細胞を含め、ベクター製造の複数の

段階で増殖性レトロウイルス(RCR)試験を実施することが望ましい。増殖性レトロウイルス試験の詳細は「レトロウイルスベクターを利用した遺伝子治療薬及びレトロウイルスベクターを用いた臨床試験の患者の追跡調査における増殖性レトロウイルス試験に関する指針追補」[40]を参照のこと。

アンフォトロピックマウス白血病ウイルスのエンベロープを有するベクターを産生する細胞の場合、*Mus dunni*などの感受性細胞を用いてRCR試験を実施し、INDに試験結果を記載すること。エコトロピックパッケージング細胞株をレトロウイルスベクターの産生に用いる場合には、MCBに低濃度に混入する可能性のあるエコトロピックレトロウイルスを検出する試験を実施して記載すること。マウスエコトロピックウイルスの混入はXCあるいはD56ブランクアッセイ法により検出可能である。

ベクター培養上清の試験法を記載すること。ベクター上清ロットの適切な試験は、*Mus dunni*細胞などの感受性細胞で増幅後、PG-4 S+L-細胞などの指標細胞を用いて検出する方法であろう。製造終了後の細胞プールの適切な試験は、アンフォトロピックウイルスの場合は*Mus dunni*細胞などの感受性細胞との共培養を行い、増幅されたウイルスについて適切な指標細胞試験を行うことである。Ex vivo遺伝子改変細胞の場合、細胞を4日以上培養する場合にはRCR試験を実施すべきである。治療に用いる前にRCR試験の結果を得ることが困難な場合は、培養試験を開始しながら一方で代替試験(PCRなど)を出荷試験として実施することが望ましい。

③アデノウイルス

アデノウイルスベクターを用いる場合、増殖性アデノウイルス(RCA)の試験をMVBおよび最終ベクター製品について実施することが望ましい。RCA混入の最大限度値は 3×10^4 10ウイルス粒子あたり1未満、またアデノウイルスの粒子数と感染単位(iu)の比は30:1以下であることが望ましい。

2) 確認試験

申請者は、MCB や最終製品が目的とする製品であること、また同一製造施設で製造されている他の製品と明確に区別できるような確認試験を設定することが望ましい。最終製品の場合、確認試験はバイアルの中身が正しく表示されているかどうかを確認するのに重要である。表示に関する詳細な情報は以下のV項2)を参照のこと。

最終製品が複数の細胞株から構成されている場合には、用いられた複数の細胞株を区別可能な確認試験あるいは品質管理法を確立し、その方法について説明すること。試験法としては細胞表面マーカーや遺伝的多型性などを含めること。(参考資料[25]参照)。

3) 純度試験

製品の純度とは、製造工程における不可避的なものを除いて異物の混入がないことと規定される。純度試験には、発熱性物質試験/エンドトキシン試験(下記参

照)、細胞の活性化や加工に用いたタンパク質やペプチドの残存、製造に用いたサイトカイン、成長因子、抗体、血清などの試薬や成分、さらには目的外の形質を持つ細胞も含まれる。

(1) 残存している混入成分

製品の製造や精製工程に用いるペプチド、タンパク質、DNA、RNA、溶媒、製造に用いる成長因子、抗体、血清などの試薬の残存に関して適切な純度試験を設定すること。製品がex vivo遺伝子改変細胞の場合には、目的外の形質を持つ細胞や細胞残査を測定する試験も純度試験に入れること。詳細はICH Q3ガイドライン「医薬品の不純物について」[41]を参照のこと。申請者は実施した純度試験と出荷規格をINDに記載すること。

(2) 発熱性物質/エンドトキシン

リムルス試験によるエンドトキシン試験は、治験の早い段階及び市販製品で実施される代表的な発熱性物質(エンドトキシン)試験である。申請者がリムルスエンドトキシン試験を採用する場合には、「生物学的製剤基準、純度」に記載されている発熱性物質試験を用いて、製造工程によるエンドトキシン以外の内在性発熱性物質の産生を評価することも必要である。髄腔内投与される医薬品を除く全ての静注薬(非経口製剤)において、エンドトキシン上限値は1回の投与で体重1kgあたり5EU以下とすることが推奨されている。髄腔内投与される医薬品では、1回の投与で体重1kgあたり0.2EU以下が望ましい。しかしながら、実際の規格値は実際のデータに基づいて決めるべきである。詳細は、「ヒト及び動物静注医薬品、生物薬品、医療用具の最終製品でのエンドトキシン検出のためのリムルス試験の評価」ガイドライン[42]を参照のこと。企業は実施した発熱性物質試験/エンドトキシン試験と出荷規格についてINDに記載すること。

4) 力価試験

申請者は、製品の力価測定に用いた全ての試験を記載し、その妥当性を示すこと。これらの力価試験法は定量性を持つ必要があるが、定性的な生物試験の側面を持つ場合もある。治験第1/2相試験では、遺伝子治療用ベクター産物の発現量を定量することが望ましい。第3相試験では、in vivo及びin vitroにおいて適切な生物活性を測定可能な力価試験を実施すること。製品の承認までに力価試験の正当性を明らかにすること。

5) その他

(1) 一般安全性試験

「一般安全性試験」で除外されている場合を除き、全ての遺伝子治療用医薬品の承認には一般安全性試験が求められている。一般安全性試験はヒトに投与する生物薬品について実施し、個別の試験は21 CFR 610.11に記載されている。申請者は製品の開発段階で一般安全性試験を実施したかどうかを報告すること。(参考資料[43])

(2) 生存率

製品に細胞が含まれる場合、申請者は細胞生存率の下限値の出荷規格を確立する必要がある。遺伝子改変体細胞治療薬の場合、一般的に生存率の規格値の下限として許容できるのは70%である。もし、この値の設定が難しい場合、低い生存率規格値で死細胞や細胞の破片等を投与しても医薬品の安全性や治療効果に影響しないことを示すデータを提出すること。詳細は「ヒト細胞治療及び遺伝子治療に関するガイドライン」[24]を参照のこと。

(3) 細胞数/投与量

製品の試験及び出荷基準の一部として、生細胞数及び目的機能を持つ細胞数の下限の規格値を設定すること。また投与される細胞数の上限値が設定されているかどうか、設定されている場合にはどのような根拠に基づくのかを報告すること。遺伝子治療用ベクターを投与する場合には、投与量をプラスミド DNA の濃度、ウイルス粒子数もしくはウイルスタイターとして示すこと。

III. 最終製品の出荷規格試験

最終製品とは患者に投与するために製剤化された製品と規定される。遺伝子治療用製品の場合、例えばバイアルに充填されたベクターや ex vivo 遺伝子改変細胞が相当する。最終製品の出荷規格試験は製造された製品のロット毎に実施する必要がある。製造工程により、投薬一回分がひとつのロットとみなされる場合もありうる。最終製品の出荷規格試験の結果は患者に投与する前に得られなければならない。試験結果を出荷前に得ることができない場合には、申請者はそのことを IND 及び規格に明確に記載するとともに、もし結果が受け入れ基準に適合しなかった場合の報告の手順の詳細を添付すること。最終製品の規格案の全て(I 項に記載されている安全性試験、純度試験、力価試験、確認試験についての各試験法と受け入れ基準)について、試験の感度と特異性を含めて一覧表の形で提出すること。(製品が承認されるまでに、これらのパラメータの妥当性を明らかにすること)。

IV. 製品の安定性

製品が治験実施に必要な期間にわたりその品質が保たれていることを保証するために、治験の早い段階から安定性試験を実施すること(「INDの内容と書式」)。製品の承認には最終処方と保存期間を支持するデータが必要である。申請者は試験を支持するのに用いる安定性試験法について記載する必要がある。詳細は、ICH Q5Cガイドライン「生物薬品(バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品)の安定性試験について」[44]、Q1A(R)ガイドライン「安定性試験法ガイドラインについて」(改訂版)[45]、Q1Eガイドライン「安定性試験データの評価に関するガイドラインについて」[46]、及びガイドライン案「医薬品、医用材料の安定性試験について」[47]の最終版を参照すること。

1) 安定性試験

「INDの内容と書式」に示されているように、申請者は、安定性試験を治験の全ての相において実施し、申請者が提案する臨床試験の実施期間中、製品が科学的、物理的に受け入れ可能なものであることを示す必要がある。非常に短期間の臨床試験を予定している場合、提出される安定性データはそれに応じて限定されたものとなる。安定性試験プロトコールと試験データは製造中間製品及び最終の遺伝子治療用製品の両者について提出することが望ましい。安定性試験プロトコールには製品の無菌性、同一性、純度、品質及び力価の試験が含まれるべきである。実施した各試験法に関して試験方法や検体のサンプリングのタイミング(試験開始前の検体も含めること)、試験実施温度、さらにはこれらのパラメータを臨床プロトコールで要求される保存期間について測定し、製品の安定性を十分立証できる試験となっているかを示すなど、その他の適切な情報についても記載すること。

(1) 中間工程製品の安定性試験

細胞を凍結保存する場合、凍結保存期間の製品の安定性確認に用いた安定性試験プロトコールについて、上述のパラメータを測定し、記載すること。凍結前と凍結保存解凍後の検体の比較試験がよく用いられる。また細胞の凍結保存やベクターのハーベスト間での一時保存、バルク製品の保存のように製造工程を一時止めるようなステップが存在する場合に実施する安定性試験について記載すること。

(2) 最終製品の安定性試験

最終製品に関して有効期限を確立するため、製品の製剤化や患者への投与までの期間の安定性を示すデータを提出すること。安定性試験は適切な温度で、また想定される保存期間にわたり適切な時点で試験を行うことが望ましい。製品が製造場所から医療機関まで輸送される場合には輸送時間や輸送条件(梱包方法、温度等)を記載すること。安定性試験プロトコールは、提案されている輸送条件で製品の品質、無菌性、力価等が維持されることを十分に保証するものである必要がある。さらに、過酷条件下でのバリデーション試験は治験第3相までに開始し、生物製品としての承認申請を提出するまでに完了すること。

V. その他

1) 製品の追跡(トラッキング)

自己由来製品及び患者特異的製品の場合、申請者は製品の追跡及び他の製品との隔離が可能なシステムを確立すること。適切な追跡システムとは、治療用製品をその採取から投与まで追跡可能であり、製品をインキュベータ内、フード内、凍結保存設備内で他の製品から隔離するような手順を含むものである。

2) 表示

複数の医療機関で製品を使用する場合には、製品の製造の全工程を通じた表示と、製品を適切な医療機関に確実に届けるために用いる表示について記載すること。製品の表示には少なくとも製品の製造時期、保存

条件、有効期限と使用時期、製品名及び患者を特定できる2種類の識別表示等が含まれることが望ましい。「治験薬の表示」基準に従い治療用製品に次のような記載を表示すること:「注意:新薬一連邦法に基づき治験にのみ使用すること」。自己あるいは自己以外のヒト由来細胞を用いた治療で、患者が感染性因子のスクリーニングや試験を行っていない場合、あるいは細胞治療用製品で感染性因子の試験を実施していない場合、「警告:感染性因子については試験未実施」との警告を表示することが望ましい。詳細は参考資料[30]を参照。

3) 容器/蓋

どのような容器や蓋が用いられているのか、用いられる容器や蓋が製品の特性に合ったものであるかを記載すること。詳細は参考資料[48]を参照。

4) 環境への影響

「生物製剤基準」に従い環境影響評価書を提出するか、「例外規定」に従い問題ないことを明らかにすること。環境に重大な影響を引き起こす可能性のある例外的な場合を除き、通常はこの例外規定が適用される。例外的な状況とは、環境に対して非常に有害な事象を引き起こす可能性がある場合や、種や種の重要な習性に悪影響を及ぼし、危機的な状態や絶滅の恐れを招き、特殊な防御が必要な場合などである。詳しくは「ヒト医薬品や生物製品の投与における環境への影響評価」ガイドライン[49]を参照のこと。

5) 製造工程の適格性

遺伝子治療用製品の製造工程には複数の異なる原材料や試薬を用いる必要があり、ウイルス等の感染性因子の混入の危険性が増加する。試薬や原材料の品質管理、及び製造の一定性のモニタリングや製品の品質確保のための適切な精度管理を行うことは、製品を使用する患者の安全や治療の恒常性、有効性の確保された製品提供において重要な要素である。治験薬ロットの製造前、臨床試験の開始前に適切な製造管理が行えるようになることが必要である。これには品質管理プログラム(QC)や責任者の指名と役割の指定も含まれる。

製品の完全性や機能に問題を生じたり、感染性因子の伝播をもたらす可能性のある製品の欠陥を予防・検出・修正するために実施する、製品の製造品質保証(QA)及び品質管理(QC)プログラムについて記載すること。QAやQCプログラムの責任者を同定し、責任者の役割をリストに示すこと。製造工程に関する最終のQA、QCの監査の日付及び製造者、販売業者その他の関連業者の契約書も含めること。

さらに、同じ施設で保存、製造される異なる遺伝子治療用ベクター間での相互汚染、あるいは異なる患者の細胞間、他の製品との間で取り違えが起こらないための製造の切り替えの方法について記載すること。相互汚染したベクターの塩基配列を調べるために用いるPCR試験法、作業エリアの清浄方法、洗浄や消毒にどのような試薬を用いるのか、作業の隔離と無菌加工工程の品質管理についても記載すること。遺伝子治療用製品は、

ほとんどの場合、患者に投与する最終製品への滅菌ろ過工程の導入が困難なため無菌条件で製造する必要がある。製造工程の無菌性の恒常性を担保するために、培地を充填して調べる方法は適切である。詳細は「無菌工程で製造される無菌製品に関する指針」[50]を参照のこと。製品の承認前に製品の製造に用いる施設及び全製造工程について妥当性を検証し、製造及び試験に用いる全ての設備が適格であることを示すこと。

6) 生物統計学

治験計画や治験データの解析計画の妥当性を保証するため、化学、製造及び品質管理の項の関連する箇所については生物統計学部門と相談審査を行う。試験法のバリデーションや規格設定、製品の力価の評価、製品の安定性の評価等においては、試験の計画や解析法に多くの重要な問題が存在する。適切な統計デザインの立て方や治験結果の解析は、製品の品質、安全性、有効性を保証するための基本的要件である。

VI. 前臨床試験

1) 概念研究の要旨

審査官は申請者から提出された治験計画の科学的妥当性を支持するための前臨床試験の情報を報告書に記載すること。この項には、製品の活性や有効性を評価するための動物試験や *in vitro* 試験から得られた前臨床試験の要約を記載する。遺伝子治療に特有の事項としては、ベクターの局在や輸送、遺伝子発現の程度及び持続性が挙げられる。

2) 生殖腺への分布

遺伝子治療ベクターを直接 *in vivo* 投与で用いる場合、ベクターがどの程度投与部位の外に広まり生殖腺に分布する可能性があるかのを示すデータについて、審査官は薬理・毒性審査官に相談審査する。ほとんどの場合、この情報は治験第1相開始時には得られていないが、製品の開発過程で利用可能となるはずである。通常このようなデータはPCR試験により得られる。新規のベクター、投与経路、適応、ベクターの運搬系が提案されている場合、ベクターの分布を評価する前臨床試験を治験第1相の前に実施することが適切であろう。審査報告書には試験の感度(細胞DNA1 μ gあたりのベクターの量)を試験対照(陽性対照、陰性対照、スパイクコントロール)とともに記載すること。PCR試験の感度は細胞DNA1 μ gあたりベクターゲノム100コピー以下であること。

VII. 臨床試験

審査官は審査報告書に以下の概要を記載すること。

- 治験タイトル
- 登録患者数
- 投与経路
- 投与量

投薬計画や投与量増量試験があるかについても記載すること。増量する場合は増量幅や各投与量でどれだけの患者を登録するかについても記載すること。また、一人の患者で増量試験を行うのか、あるいは患者

間で増量試験を行うのか、また投与量を増量する時間的間隔及びデータの評価をどのように設定するののかについても記載すること。

1) 頻度

一回の治療サイクルあたりの投与回数および治療サイクル数を示すこと。

2) 遺伝学的試験、生化学的試験及び免疫学的試験

審査官は臨床試験担当審査官と共同で、患者に実施するすべての遺伝学的検査や製品に特有の生化学的試験および免疫学的試験が適切かどうか、また臨床試験段階に向けて試験が適切に開発され、バリデートされたかどうかを判断すること。生物活性を示すのに用いる試験法(たとえば免疫学的試験やPCR)の感度や特異性を評価し、その結果を審査報告書に記載すること。レトロウイルスを用いた遺伝子治療プロトコルの患者の血清は治療後3,6,12ヶ月でRCRの有無を分析していることを、臨床審査官と共同で確認し記載すること。治療後の試験が最初の1年間すべて陰性の場合、患者の試料は年に一度保存することが望ましい。(参考資料[40]参照)

3) インフォームドコンセント

インフォームドコンセントの文書が審査に提出されている場合、製品が正確かつ完全に記載されているかどうかを確認すること。

4) RAC(組換えDNA委員会)の審査

申請者または申請者の機関、あるいは治験を行う医療機関のどこかがNIHの組換えDNA研究費を受領している場合、NIHはNIH組換えDNAガイドラインに従い、RACの審査まで治験プロトコルの開始を許可しないことを申請者に知らせること。申請者が組換えDNA諮問委員会の審査にプロトコルを提出しているか確認すること。詳細は「組換えDNA研究に関するNIH指針」[51]を参照のこと。

VIII. 勧告

審査官は治験申請の審査上不足している、あるいは不完全な情報、追加の説明が必要な事項について記載すること。また、「化学、製造及び品質管理」の観点から治験を進めてもよいか、あるいは臨床試験を保留するか総合的な評価をすること。

IX. 申請者へのコメント

審査官は、審査過程で未解決の事項について以下に示すように、(1)審査終了後、治験開始前に答えを出すまで治験の保留とすべき事項であるか、または(2)製品開発を進めて良い(治験の保留を行う必要がない)事項であるかのコメント案を作成すること。「新薬治験申請における治験の一時的停止に関する通知」[52]を参考にすること。

1) 臨床試験の保留

臨床試験の保留のコメントを出した場合、申請者は治

験を開始する前に治験の保留を設定した事項について満足できる回答を提出しなければならない。このコメントは「新薬治験申請における保留に関する事項」にあげられる基準に合致していなければならない。

2) 臨床試験の保留なし

製品の開発を進めながら回答を出してもよいコメントもある。申請者が製造上の特有の問題について、治験のある時点、例えば第3相の開始までに答えを提出する必要があるというような場合も想定される。どのような点がこのような分類に相当するのかを申請者に伝えておくこと。

D. 遺伝子治療薬の新薬治験申請に必要な化学、製造、品質管理に関する情報についての考察

FDAは2003年8月に細胞治療薬の新薬治験申請に関する審査官向けのガイダンス案を发出している[27]。細胞治療薬のガイダンス案に関しては平成15年度の当研究班報告書で分担研究者山口照英により詳細が報告されているが、細胞治療薬の新薬治験申請にあたり、審査官が申請者に対してどのようなデータを求めるか、また審査報告書に記載すべき事項や治験開始までに確立しておくべき事項、他の審査官と協議すべき事項などをまとめた審査官への手引書である。今回検討した遺伝子治療薬の新薬治験申請に関するガイダンス案[24]は、この細胞治療薬のガイダンス案を基にして、ベクター、ウイルスバンク、パッケージング細胞、*ex vivo*での遺伝子改変、増殖性ウイルス試験、ベクターの生殖腺への分布などの遺伝子治療薬の独自の項目を追加し、さらに審査官へのガイダンスというだけでなく、申請者に対してどのような資料、データを揃えるべきか、どのような試験を実施すべきか、また試験や規格値をいつまでに確立するべきかが具体的に提示されている。

本ガイダンス案の内容について、米国で1998年に发出された「ヒト体細胞治療及び遺伝子治療に関する指針」[25]と比較すると、申請書類が作成しやすく整理されており、製品試験については製造工程管理の重要性が述べられ、全体により詳細に記載されている。また、指針では安定性試験の記載はなかったが、ガイダンス案では安定性試験実施の考え方、タイミング、試験項目が示されている。別添で審査報告書のテンプレートが示されており、本文もテンプレートに従いこの順番で書類を作成することで必要な情報を漏れなく提示し、評価することが可能である。また、同じく別添で最終製品の出荷基準の規格と安定性プロトコルの開発において考慮すべき事項が明らかにされ、治験の各段階及び承認申請段階でそれぞれどのようなデータに基づいて受け入れ基準の設定、分析法の開発、安定性試験プロトコルの開発を行えばよいのかが示されている。

品質、安全性確保の面で特記すべき点としては、

- 細胞を用いる場合には、ドナースクリーニングによる安全性の担保を求め、注意すべき病原体を記載していること
- 製造管理試験では各細胞・ウイルスバンクで実施すべき試験が具体的に例示されていること
- 製品試験の項目が詳細に示され、特に微生物試験

について試験項目や対象となる感染性因子、試験法や試験時期などについて具体的かつ詳細に例示されていること

- 増殖性ウイルスの検出について試験対象や試験法が記載され、増殖性アデノウイルスは混入限度(3 x 10⁶ ウイルス粒子あたり1未満)が数値で示されていること
- アデノウイルスの粒子数と感染単位の比率は1998年の指針では100:1とされていたが本ガイダンス案では30:1以下に変更されたこと
- エンドトキシンの混入上限値が示されていること
- 細胞生存率の下限値(70%)が示されていること
- 前臨床試験では、生殖腺への分布に関して特記し、分布を測定するためのPCR試験の感度も数値で示されていること(細胞DNA1pgあたりベクターゲノム100コピー以下)
- 臨床試験では、レトロウイルス遺伝子治療の場合に患者の血清を治療後保存し、増殖性レトロウイルス(RCR)の試験を求めており、治療後1年間陰性でも年に一度は患者の試料を保存することを求めていること

などが挙げられる。

遺伝子治療薬や細胞治療薬は従来の製品にはない複雑性を有し、品質、安全性上考慮すべき事項も多岐にわたり、治験申請書の作成も審査も前例が少なく、また判断が難しい点が多い。また、遺伝子治療薬や細胞治療薬の開発企業は従来からある製薬企業だけでなく、新たに参入した企業も多く、医薬品開発に必要とされるデータが十分に理解されていないこともある。本ガイダンス案は遺伝子治療薬の開発に当たり、治験開始までに、あるいは治験の最終段階、承認申請までに整備されるべきデータや規格試験法の設定等が示され、申請者にとって有用な情報が網羅されている。わが国でも「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」(薬発第1062号、平成7年11月15日;平成14年3月29日医薬発第0329004号で改正)により、遺伝子治療薬の確認申請に必要な資料の内容が示されているが、本ガイダンス案はわが国における遺伝子治療薬のIND審査のあり方やCMC情報のあり方、新薬治験申請段階での品質、安全性確保上考慮すべき事項を考える上でも非常に参考になると思われる。

E. 結論

- (1) 遺伝子治療に用いるウイルスベクターの品質・安全性確保に関する欧米の最新の動向について検討し、レンチウイルスベクターの品質・安全性確保において考慮すべき点を明らかにした。
- (2) レトロウイルスベクターを用いたX-SCID遺伝子治療の副作用としての白血病発症の機構と安全性確保のための方策について明らかにした。
- (3) 腫瘍溶解性ウイルスを用いた癌治療に関する欧米および日本の最新の動向と今後の展望、腫瘍溶解性ウイルスの品質、安全性確保のあり方について明らかにした。
- (4) 米国FDAの「遺伝子治療薬の新薬治験申請

(IND)に必要な化学、製造及び品質管理(CMC)情報に関するガイダンス案」を基に、遺伝子治療薬の新薬治験申請における品質、安全性確保のあり方を明らかにした。

参考資料

- [1] EMEA CHMP: Guideline on development and manufacture of lentiviral vectors, 26 May (2005)
- [2] M. Cavazzana-Calvo et al: Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease, *Science*, 288, 669 (2000)
- [3] S. Hacein-Bey-Abina et al: Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy, *N. Engl.J.Med.* 346, 1185 (2002)
- [4] S. Hacein-Bey-Abina et al.: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1, *Science* 302, 415 (2003)
- [5] Check E.: Cancer fears cast doubts on future of gene therapy, *Nature* 421, 678 (2003)
- [6] Z. Li et al: Murine Leukemia induced by retroviral gene marking, *Science* 296, 497 (2002)
- [7] X. Wu et al.: Transcription start regions in the human genome are favored targets for MLV integration, *Science* 300, 1749 (2003)
- [8] Baum C. et al.: Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells, *Blood*, 101, 2099 (2003)
- [9] M. P. McCormack and T. H. Rabbitts: Activation of the T-cell oncogene LMO2 after gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency, *N. Engl. J. Med.* , 350, 913 (2004)
- [10] Utpal P. Dave et al.: Gene Therapy Insertional Mutagenesis Insights, *Science* 303, 333 (2004)
- [11] J. Lyford: Gene Therapy 'caused T-cell leukemia' Insertional mutagenesis pinpointed as cause of T-cell leukemia in X-SCID gene therapy trial, *The Scientist*, Oct. 20 (2003)
- [12] Report from the Ad hoc meeting of CPMP gene therapy expert group 26th-27th June (2003) <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/genetherapy/2288003en.pdf>
- [13] FDA Biological Response Modifiers Advisory Committee Summary Minutes, Meeting #33, Oct. 10 (2002) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/minutes/3897m1.htm>
- [14] FDA places temporally halt on gene therapy trials using retroviral vectors in blood stem cells, FDA talk paper January 14, (2003) <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01190.html>
- [15] FDA Biological Response Modifiers Advisory Committee Summary Minutes, Meeting #34, Feb. 28 (2003) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/minutes/3924M2.htm>
- [16] M. Cavazzana-Calvo et al.: The future of gene therapy-Balancing the risks and benefits of clinical trials. *Nature*, 427, 779 (2004)
- [17] 88th Meeting of the National Institutes of Health Recombinant DNA Advisory Committee (RAC), Dec.4-6 (2002) http://www4.od.nih.gov/oba/rac/minutes/RAC_minutes_12-02.pdf
- [18] D.A. Williams and C. Baum: Gene Therapy – new challenges ahead, *Science* 302, 400 (2003)
- [19] A. R.W. Schroder et al.: HIV-1 Integration in the Human Genome Favors Active Genes and Local Hotspots, *Cell*, 110, 521 (2002)
- [20] Nakai H et al.: AAV serotype 2 vectors preferentially integrate into active genes in mice, *Nature genetics*, 34, 297 (2003)
- [21] ICH GTDG: Considerations from the Gene Therapy Discussion Group meeting, June 10, 2004 (Revised in February 2005*)
- [22] ICH GTDG: Communication paper: Gene Therapy Discussion Group meeting, Brussels, 9-10, May 2005
- [23] ICH GTDG: Communication Paper, Gene Therapy Discussion Group Meeting, Chicago, 7-9 November 2005
- [24] Guidance for FDA review staff and sponsors: Content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human gene therapy investigational new drug applications (INDs), draft guidance, Nov. 2004
- [25] Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy, dated March 1998, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/somgene.pdf>.
- [26] Guidance for Industry: Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products, dated November 1995, <http://www.fda.gov/cder/guidance/phase1.pdf>.
- [27] Draft Guidance for Reviewers: Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs), dated August 2003, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cmcsomcell.pdf>
- [28] Guidance for Industry and FDA Staff: Class II Special Controls Guidance Document: Human Dura Mater, dated December 18,

- 2003, <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/054.html>.
- [29] Draft Guidance for Industry: Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), dated June 2002, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cjdvcjd0602.htm>.
- [30] Draft Guidance for Industry: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps), dated May 2004 <http://www.fda.gov/cber/gdlns/tissdonor.pdf>.
- [31] Final Rule: Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products, (69 FR 29786, May 25, 2004), <http://www.fda.gov/cber/rules/suitdonor.pdf>.
- [32] Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals (1993), July 12, 1993, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptccell.pdf>
- [33] ICH Guidance on Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products, (63 FR 50244, September 21, 1998), <http://www.fda.gov/cber/gdlns/qualbiot.pdf>
- [34] Guidance for Industry: Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans, dated April 2003, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/clinxeno.pdf>
- [35] PHS Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation, January 19, 2001, <http://www.fda.gov/cber/xap/docs.htm>.
- [36] Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use, February 28, 1997, http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptc_mab.pdf.
- [37] FDA Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, dated April 1996, www.fda.gov/cber/gdlns/comptest.pdf
- [38] United States Pharmacopoeia (USP) test method entitled, "<71> Sterility Tests, 27th Edition.
- [39] ICH Guideline Q5A. Guidance on Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin, (63 FR 51074, September 24, 1998), www.fda.gov/cber/gdlns/virsafe.pdf
- [40] Guidance for Industry: Supplemental Guidance on Testing for Replication Competent Retrovirus in Retroviral Vector Based Gene Therapy Products and During Follow-up of Patients in Clinical Trials Using Retroviral Vectors, dated October 2000, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/retrogt1000.htm>.
- [41] ICH Topic Q3. Impurities. (Including guidelines on "Impurities in New Drug Substances", "Impurities in New Drug Products", and "Impurities: Residual Solvents"), http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254
- [42] Guideline on Validation of the Limulus Amebocyte Lysate test as an End-Product Endotoxin Test for Human and Animal Parenteral Drugs, Biological Products and Medical Devices, dated December 1987, Sections I-IV, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/lal.pdf>. Section V, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalsection5.pdf>. Appendix B, C and D, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappendb-d.pdf> Appendix E, part I, http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappend_e.pdf. Appendix E, part 2, http://www.fda.gov/cber/gdlns/lalappend_e2.pdf.
- [43] Revisions to the General Safety Requirements for Biological Products, 68 FR 10157, March 4, 2003.
- [44] ICH Guideline Q5C. Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products, November 1995, http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254
- [45] ICH Guideline Q1A(R). Stability Testing of New Drugs and Products (Revised guideline), November 2000, http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=25
- [46] Guidance for Industry: Q1E Evaluation of Stability Data, June 2004, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ichstabdta.htm>.
- [47] Draft Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, dated June 1998, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/stabdft.pdf>
- [48] Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics; Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation, dated May 1999, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cntanr.pdf>.
- [49] Guidance for Industry: Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications, Revision 1, dated July 1998, www.fda.gov/cber/gdlns/environ.pdf
- [50] Guidance for Industry: Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, dated June 1987, (Reprinted June 1991), <http://www.fda.gov/cder/guidance/old027fn.pdf>.
- [51] Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH

Guidelines), <http://www4.od.nih.gov/oba/rac/guidelines/guidelines.html>.

- [52] Manual of Standard Operating Procedures and Policies Investigational New Drugs; Issuance of and Response to Clinical Hold Letters for Investigational New Drug Applications, SOPP8201, Version #3, April 27, 1999, <http://www.fda.gov/cber/regsopp/8201.htm>.
- [53] ICH Guideline Q6B. Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products, June 1998, <http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@ID=276&@TEMPLATE=254>
- [54] Points to Consider in the Production and Testing of New Drugs and Biologicals Produced by Recombinant DNA Technology, dated April 10, 1985, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ptcdna.pdf>
- [55] Guidance for Industry: IND Meetings for Human Drugs and Biologics; Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, dated May 2001, <http://www.fda.gov/cber/gdlns/ind052501.htm>.

F. 健康危機情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishii-Watabe, A., Uchida, E., Iwata, A., Nagata, R., Satoh, K., Fan, K., Murata, M., Mizuguchi, H., Kawasaki, N., Kawanishi, T., Yamaguchi, T., Hayakawa, T.; Detection of Replication-Competent Adenoviruses Spiked into Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR Combined with Glass Beads-Based DNA Extraction. *Mol. Therapy*, 8, 1009-1016 (2003)
- 2) 山口照英, 内田恵理子: 生物薬品のウイルス安全性確保を目的とした核酸増幅検査 (NAT) のフィージビリティースタディ; 医薬品研究, 34(12), 763-769 (2003)
- 3) Eriko Uchida, Koei Sato, Akiko Iwata, Akiko Ishii-Watabe, Hiroyuki Mizuguchi, Mikio Hikata, Mitsuhiro Murata, Teruhide Yamaguchi, and Takao Hayakawa: An improved method for detection of replication competent retrovirus in retrovirus vector products, *Biologicals*, 32, 139-146 (2004)
- 4) 宮田直樹, 中野達也, 川崎ナナ, 内田恵理子, 瀧明子, 長谷川式子, 山本美智子: 平成 15 年度「日

本薬局方の試験法に関する研究」研究報告—日本薬局方収載医薬品などの名称、構造式、化学名の国際調和に関する研究(第3報)一、医薬品研究、35 (12) 627-637 (2004)

2. 学会発表

- 1) Akiko Ishii-Watabe, Eriko Uchida, Akiko Iwata, Kouei Sato, Kejun Fan, Mitsuhiro Murata, Hiroyuki Mizuguchi, Nana Kawasaki, Toru Kawanishi, Teruhide Yamaguchi, Takao Hayakawa; Detection of Replication-Competent Adenoviruses Spiked in Recombinant Adenovirus Vector Products by Infectivity-PCR Combined with Glass Beads-Based DNA Extraction. 第9回遺伝子治療学会; 2003年7月
- 2) 内田恵理子: 遺伝子治療薬に混入する可能性のある増殖性ウイルスの迅速・高感度検出法の開発. 第3回日本医薬品等ウイルス安全性研究会シンポジウム; 2003年12月
- 3) 石井明子, 内田恵理子, 岩田明子, 永田龍二, 佐藤功栄, Kejun Fan, 村田充弘, 水口裕之, 川崎ナナ, 川西徹, 山口照英, 早川堯夫: アデノウイルスベクターに混入する増殖性アデノウイルスの迅速高感度検出法の開発. 日本薬学会第124年会; 2004年3月
- 4) 小木美恵子, 押澤正, 内田恵理子, 永田龍二, 早川堯夫, 村田充弘, 日方幹男, 佐藤功栄, 岩田明子, 山口照英: 医薬品の安全性確保のための高感度ウイルス検出法の開発—ポリエチレンイミン結合磁気ビーズを用いたウイルス濃縮機構の検討—; 日本薬学会第125年会 2005年3月
- 5) 古田美玲, 内田恵理子, 押澤正, 山口照英: 造血支持能を持つフィーダー細胞の解析について; 日本薬学会第125年会; 2005年3月
- 6) 内田恵理子, 小木美恵子, 米須杏子, 永田龍二, 村田充弘, 日方幹雄, 佐藤功栄, 岩田明子, 山口照英: 医薬品のウイルス安全性確保のための高感度ウイルス検出法の開発—ポリエチレンイミン結合磁気ビーズを用いたウイルス濃縮法のヒトウイルスへの適用—; 日本薬学会第126年会 2006年3月
- 7) 古田美玲, 内田恵理子, 押澤正, 山口照英: 造血支持能を持つフィーダー細胞の解析について; 第5回日本再生医療学会総会; 2006年3月
- 8) 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

わが国におけるマスターファイル制度のあり方に関する考察

分担研究者 小嶋茂雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部長

研究要旨 平成15年7月に行われた薬事法の改正では、我が国の医薬品の承認・許可制度が欧米と同様の販売承認をベースとしたものに抜本的に改められて、元売業者が医薬品を市場に供給するに当たっての最終責任を負うこととされるとともに、全面的な委託製造の実現、原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入、GMPの承認要件化などが図られている。

このうち、マスターファイル制度の導入に関しては、改正薬事法が平成17年4月に施行されるのに向けて、マスターファイル検討会（厚生労働省医薬食品局審査管理課）において、その具体的な内容の検討作業が進められてきており、これまで4回行われた検討会での議論を基に、別紙資料として添付した指針案〔原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）〕がとりまとめられている。

この指針案によって、わが国におけるマスターファイル制度の運用方針がほぼ定まったものと考えられる。今後は、マスターファイルの運用システムの電子化が図られ、若干の試行を経て、平成17年4月の実施を迎えることになる。

本研究では、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含む情報を、製剤の承認申請者に開示することなく、規制当局の審査に提供できるようにするというマスターファイル制度の狙いを実現するには、わが国の制度をどのようなものとすべきかについて検討した。

キーワード： 医薬品の承認審査、コモンテクニカルドキュメント（CTD）、承認申請資料への製造方法に関する詳細な記載の必要性、薬事法改正、原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入、ノウハウの保護、任意登録制、制限パート（原薬等製造者限定パート）、申請者（開示）パート

A. 研究目的

我が国においても医薬品の承認申請資料はコモンテクニカルドキュメント（CTD）に基づいて作成されるようになりつつある。しかしながら、現行の医薬品の承認・許可制度の下でCTDを運用した場合、我が国と欧米の間の制度の違い（日本：製造承認、欧米：販売承認）が原因となって、欧米企業との間で種々の軋轢が生じることも予想された。こうしたことから、ICHによる医薬品規制の国際調和が実質的な成果を挙げるためには、我が国の承認・許可制度を欧米と共通のベースをもつものに改める必要性があるとの声が高まり、非加熱血液製剤によるエイズ感染や乾燥ヒト硬膜の移植によるヤコブ病感染のような薬害が新たに発生するのを防止するために、生物由来医薬品や医療機器に対する安全対策の強化が求められていたこともあって、平成15年7月に薬事法の改正が行わ

れた。

この改正では、我が国の医薬品の承認・許可制度が欧米と同様の販売承認をベースとしたものに抜本的に改められて、元売業者（ライセンスホルダー）が医薬品を市場に供給するに当たっての最終責任を負うこととされるとともに、全面的な委託製造の実現、原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入、GMPの承認要件化などが図られている。

このうち、マスターファイル制度の導入に関しては、改正薬事法が平成17年4月に施行されるのに向けて、現在、マスターファイル検討会（厚生労働省医薬食品局審査管理課；座長：小嶋茂雄国立医薬品食品衛生研究所薬品部長）において、その具体的な内容の検討作業が進められている。

本研究では、原薬などの製造業者が、製造方法などに関するノウハウを含む情報を、製剤の承認申請者に開示することなく、規制当局の審

査に提供できるようにするというマスターファイル制度の狙いを実現するには、わが国の制度をどのようなものとすべきかについて検討した。

B. 研究方法

平成11年度に行われた欧米のDMF制度に関する厚生科学研究の成果¹⁾、ならびにこれまでに4回開催されたマスターファイル検討会における議論を踏まえて、わが国におけるマスターファイル制度のあり方に関して考察を加えた。

C. 研究成果ならびに考察

1. 日本と欧米の医薬品承認・許可制度の比較

1-1. 医薬品の承認・許可対象

現行のわが国の制度（製造承認）は、製造行為に着目したものであり、原薬も製剤も承認の対象とされている。一方、欧米の制度（販売承認）においては、市場に出回って患者に医薬品として投与されるのは製剤であることから、製剤が承認の対象とされており、原薬は製剤を構成する重要な成分として、詳細な資料の提出が求められている。

わが国においても、改正された承認・許可制

度の下では、欧米と同様に、製剤だけが承認（販売承認）の対象となり、原薬は独立した審査対象ではなくなって、製剤の一部として審査されることになる。

1-2. 医薬品の承認事項

わが国では、承認の対象は医薬品承認書である。一方、欧米では、承認裁定書（承認状）、資料概要、試験報告書、添付文書、表示内容などが承認の対象となっており、わが国に比べて対象とされている範囲がかなり広い（表1）。

わが国においても、改正薬事法の下では、医薬品承認申請書にその製造方法を詳細に記載することなどが求められるようになる。製造方法の詳細な記載を義務づけるには、その裏付けとして原薬等の製造業者の知的財産権（ノウハウ）を保護する必要があり、そのための制度として原薬等登録原簿〔マスターファイル（MF）〕制度の導入が図られたものである。

2. 欧米のDMF制度

DMF制度は、製剤の承認申請者と原薬の製造業者が異なっており、原薬の製造業者が製造方法などに関するノウハウを含む情報を承認申請者に開示したくない場合に、当該情報をDMFとして登録しておく制度である。

表1 日米欧の承認(許可)申請資料パッケージの比較

資料パッケージ			日本(現行)	米国	EU
SPC/Labeling (製品特性概要書)			承認書 (承認申請書)	許可状 (表示, 添付文書)	承認裁定書 (SPC, 表示, 添付文書)
Assessment Report			審査報告書 (公開概要書)	審査報告書 (Review Report)	審査報告書 (EPAR)
Summaries Expert Report Gaiyo (概要)			承認事項設定根拠 資料概要	申請概要欄(SBA) 総括概要 資料概要	専門家報告書 要約表 資料概要
品質	安全性	有効性	添付資料 (Full Report)	試験報告書 (Full Report)	試験報告書 (Full Report)
バッチ	被験動物	被験者	生データ (Raw Data)	Case Report Forms (Raw Data)	総括報告書(統計的に まとめたもの)
GMP	GLP	GCP	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○
ドラッグマスターファイル (DMF)			—	DMFs	EDMF

SPC: Summary of Product Characteristics, EPAR: European Public Assessment Report, EDMF: European Drug Master File. は、承認や一部変更の対象

製剤の承認申請者が承認申請資料において関連するDMFを引用することによって、規制当局は、DMFに記載された原薬に関する情報を承認申請資料の一部として審査できるようになる。DMFが単独で承認の対象となることはないが、承認取得後には、DMFは他の承認申請資料とともに承認事項の一部となり、内容に変更があれば承認事項の変更の手続きが必要となる。

2-1. 米国のDMF制度 (図1参照)

2-1-1. 登録の時期および対象

治験の申請時あるいは新薬の承認申請時に、原薬、中間体、製剤、医薬品添加剤、包装材料等の製造業者から、FDAのDMF担当部局に提出され、登録される。

2-1-2. 登録は任意

DMFへの登録は、製造業者の自主判断でよく、法的要件ではない(任意登録制)。提出されたDMFは、形式に問題がなければ、登録が受けられて、2～3週後にFDAからDMF番号が文書で通知される。

2.1.3. 登録内容

- A) 医薬品製造工場登録番号
- B) 住所
- C) 会社の方針

- D) 組織及び人員
- E) 建物及び設備
- F) 製造設備
- G) 製品 — その成分及び組成
- H) 製品及びプロセスコントロール
- I) 品質管理
- J) 環境に対する影響分析

2-1-4. 承認申請書にDMF番号を記載するとともに、DMF保有者から参照許可状を提出

製剤の承認申請者は、製造に使用した原薬等のDMF番号を申請書に記載することにより、申請資料の一部に代えることができる。DMF保有者は、申請者からの要請を受けて、FDA宛にDMF参照許可状を提出する。

DMFの登録内容をFDAが検討するのは、実際に製剤の治験申請あるいは承認申請が行われて、登録内容の審査が必要になったときだけである。

2-1-5. 登録内容の変更手続き

DMFの登録内容の変更で、品質に影響がある場合には、その都度、変更申請資料をFDAに提出するとともに、製剤の承認取得者にDMFの内容を変更したことを通知する必要がある。また、年1回、登録事項の現在の内容についてFDAに報告することとされている。

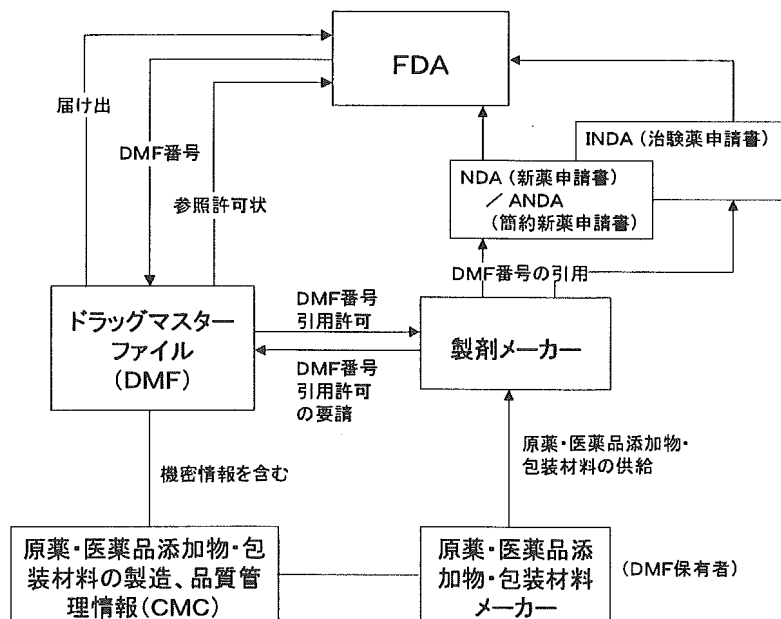


図1 DMFに関連するFDAと原薬メーカー及び製剤メーカーの関係

2-2. EUのDMF制度

2-2-1. 登録の対象

EUでは、DMFに登録できるのは原薬のみとされており、

- ① 欧州薬局方 (EP) またはEU加盟国の薬局方に未記載の原薬
 - ② EPまたは加盟国の薬局方に記載されていない不純物が生じる可能性のある方法で製造され、かつ、記載された各条ではその不純物について十分な品質管理ができない原薬
- が対象とされている。

2-2-2. 申請者パートと原薬製造者限定パート

EUのDMF (EDMF) は、申請者パート (Applicant part) と原薬製造者限定パート (Active Substance Manufacturer Restricted Part) から構成される。

申請者パートは、原薬製造業者から製剤の承認申請者に提供されて、承認申請資料に含められる部分である。申請者パートには、通常、製造方法の簡単な概要、製造方法に由来する不純物、単離操作に由来する不純物 (天然物)、分解に由来する可能性のある不純物に関する情報、および該当する場合には、規格設定不純物の毒性に関する情報が記載される。

原薬製造者限定パートは、規制当局に対してのみ提供される部分である。原薬製造者限定パートには、反応条件、温度、バリデーション、および製造工程の重要なステップの評価データなどの製造方法の個別ステップに関する詳細な情報、ならびに製造中の品質管理に関する詳細情報が記載されるが、これらの情報にはノウハウが含まれることがあるので、規制当局に対してのみ提供される。

原薬製造業者は、承認申請がなされた後、直ちに両パートをDMFとしてまとめて審査当局に提出する。原薬製造者限定パートに変更が生じた場合には、規制当局のみに通知する。一方、申請者パートが変更された場合は、当該DMFに関連するすべての販売承認申請者および承認取得者に通知しなければならない。

2-2-3. 内容の変更手続き

EDMFの内容の変更手続きは、Type I (申請後30日で審査) とType II (申請後90日で審査) に分かれている。品質に関する変更手続きは、

Type I とされるものが多く、手続き開始後30日以内に規制当局より異議がなければ、承認されたものと見なされる。

3. 改正薬事法における原薬等登録原簿に関する規定 (抜粋)

平成15年7月に改正された薬事法には、原薬等登録原簿に関して下記のような規定がある。

第14条 (原薬等登録原簿登録内容の承認審査への活用)

4 第1項の申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が、第14条の11第1項に規定する原薬等登録原簿に収められている原薬等 (原薬たる医薬品その他厚生労働省令で定める物をいう。以下同じ。) を原料又は材料として製造されるものであるときは、第1項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、当該原薬等が原薬等登録原簿に収められていることを証する書面をもって前項の規定により添付するものとされた資料の一部に代えることができる。

第14条の11 (原薬等登録原簿への登録)

原薬等を製造する者 (外国において製造する者も含む。) は、その原薬等の名称、成分 (成分が不明のものにあつては、その本質)、製法、性状、品質、貯法その他厚生労働省令で定める事項について、原薬等登録原簿に登録を受けることができる。

2 厚生労働大臣は、前項の登録の申請があったときは、次条第1項の規定により申請を却下する場合を除き、前項の厚生労働省令で定める事項を原薬等登録原簿に登録するものとする。

3 厚生労働大臣は、前項の規定による登録をしたときは、厚生労働省令で定める事項を公示するものとする。

第14条の11第1項に「原薬等を製造する者 (外国において製造する者も含む。) は、……原薬等登録原簿に登録を受けることができる。」と規定されていることから分かるように、マスターファイルに登録するかどうかは、欧米と同様に法的義務とはされておらず、原薬等の製造業者の自主判断に任せられている (任意登録制である) 。

第14条の12（登録申請の却下） 略

第15条（登録事項の変更）

第14条の11第1項の登録を受けた者は、同項に規定する厚生労働省令で定める事項の一部を変更しようとするとき（当該変更が厚生労働省令で定める軽微な変更であるときを除く。）は、その変更について、原薬等登録原簿に登録を受けなければならない。この場合においては、同条第2項及び第3項並びに前条の規定を準用する。

2 第14条の11第1項の登録を受けた者は、前項の厚生労働省令で定める軽微な変更について、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない。

第16条（登録の抹消） 略

第15条では、登録事項の変更に関して、軽微でない変更の場合には「原薬等登録原簿に登録を受けなければならない」（第1項）とし、軽微な変更の場合には「厚生労働大臣にその旨を届け出なければならない」（第2項）としており、変更が軽微かどうかで扱いが異なってくる。このため、第15条第1項で「軽微な変更」について「厚生労働省令で定める」こととされている。

この「軽微な変更」とはどのような変更を指すのかに関しては、平成15年度の厚生労働科学研究「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究」（主任研究者：奥田晴宏国立医薬品食品衛生研究所有機化学部長）において検討が進められている。奥田班は、薬事法の改正で医薬品承認書に製造方法の詳細な記載を求める（製造方法の詳細が承認事項となる）に当たって、その変更に関しても、軽微なものは届け出で済むが、軽微でないものについては一部変更申請を行う必要があるとされているため、厚生労働省審査管理課の要請で「軽微な変更」の定義を定めることを目的として研究を行っているもので、マスターファイル制度における「軽微な変更」についても、奥田班の検討結果に基づいて定められる指針によって判断することとされている。

上記の薬事法条文に見られるように、マスターファイル制度の詳細については「厚生労働省令で定める」こととされている。このため、マスターファイル検討会が組織され、具体的な内

容についての検討作業が進められている。

4. マスターファイル検討会における論点

4.1. これまでの検討経過

第1回検討会（平成15年3月14日）

- ・マスターファイル制度に関する自由討論

第2回検討会（平成15年5月30日）

- ・マスターファイルの登録項目
- ・マスターファイルの登録・変更手続きなど

第3回検討会（平成15年9月4日）

- ・パブリックコメントについての検討
- ・医療機器材料その他のマスターファイル登録事項

など

第4回検討会（平成16年3月12日）

- ・マスターファイルの利用に関する指針
- ・マスターファイルの電子化

など

4.2. マスターファイル検討会での論点ならびにマスターファイルの利用に関する指針案について

4.2.1. マスターファイルの登録対象

上述のように、米国のDMFにおいては登録の対象が原薬、中間体、製剤、医薬品添加剤、包装材料等と広いのに対して、EUのDMFでは登録の対象が原薬に限定されている。

この点に関しては、日薬連などの業界側から、その製造等に企業ノウハウが存在し、申請医薬品の品質の審査に必要な物は登録対象とすべきであるとの意見が出され、これに基づいて、

- ・専ら医薬品の製造に用いる医薬品及びその原料
- ・医薬品の製造に用いる医薬品以外の成分
- ・医療機器の製造に用いられる材料
- ・医薬品の包装材料

などを対象とするとの案が提出された。

検討会における論点は、医薬品中間体や製剤バルクを対象に含めるかどうかという点であったが、結局、別紙資料として添付した原薬等登録原簿の利用に関する指針（案）（指針案）の2(2)①項にあるように、「すべての医薬品・医療機器の製造の用に供される原料又は材料について対象とすることができる。」とされた。具体例として、次のようなものが挙げられている：

- ・ 医薬品原薬及び中間体
- ・ 製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）
- ・ 添加剤
- ・ 医療機器材料
- ・ 容器・包装材（承認審査において必要性を認められたものに限る。）

残された問題点は、対象範囲を広くした場合、マスターファイル制度の運用を担当する（独）医薬品医療機器総合機構（総合機構）にそれだけ多くのキャパシティが必要となることであるが、この点については、制度の運用の中で必要な体制を整備していくべきものと考えられる。

4.2.2. マスターファイルの登録事項

業界側から、マスターファイルの登録事項は、登録対象の原薬等の審査に必要な内容を登録できる事項と位置づけるべきであり、登録すべき事項（必須登録項目）として規定するのは好ましくないとの意見が出された。

指針案においてもこの意見が採用されて、2(2)③項に「登録することができる事項は、製造所の名称等の登録証記載情報の他、成分及び分量又は本質（主として医薬品原料）、製造方法、規格及び試験方法、安定性に関する情報、貯蔵方法及び有効期間等、安全性等に関する情報（主として新添加剤）の範囲である。」のように、登録することができる事項であることが明記された。

なお、登録証記載情報は下記の通りである：

- ・ 登録番号
- ・ 登録年月日
- ・ 録品品目名
- ・ 登録区分
- ・ 製造者（医薬品、医療機器の製造業の許可業者又は認定業者にあつては、許可又は認定の区分並びに許可・認定番号）
- ・ 製造所の名称、所在地
- ・ 外国製造業者の場合、国内においてその登録事務を代行する者の名前・住所

4.2.3. マスターファイル利用／非利用での整合性の担保

指針案の3(1)項に「マスターファイルに登録される情報は、医薬品等の承認申請書に一部代わるもの（登録申請書をいう。）及び添付資料（・・・）に一部代わるものとして取り扱う

ものである。」とされているように、マスターファイルに登録された情報をもって、承認申請書あるいは添付資料の一部に代えることができる」とされている。

検討会での論点は、このマスターファイル制度が任意登録制度であり、原薬等製造業者の中にマスターファイルを利用する者と利用しない者が出てくる可能性があることから、このマスターファイル利用／非利用で、承認審査の内容に差が生じないようにすることであった。

この点については次のような議論が行われた：薬事法の改正で医薬品承認書に製造方法の詳細な記載が求められるようになる（製造方法の詳細が承認事項となる）ことから、マスターファイルを利用しようとしまいと、これらの情報については審査側に提供することが義務づけられる。

マスターファイルを利用すれば、その原薬等を用いて製剤を製造する業者（承認申請者）にノウハウ部分を開示しないですむことになる。

一方、マスターファイルを利用しないときには、当該業者はその原薬等の製造方法等には秘匿すべき情報はないとの選択をしたと見なされる。したがって、当該業者は、その原薬等の製造方法などに関する詳細な情報を（ノウハウ部分があろうとなかろうと）、その原薬等を用いて製剤を製造する業者（承認申請者）に開示して、承認申請資料に記載してもらうことが必要になる。

4.2.4. 制限パートと申請者（開示）パートについて

製剤の開発には、原薬の化学構造、物理的・化学的特性、不純物含量、安定性などの情報が不可欠であり、原薬等製造業者は、製造方法の詳細などノウハウに関わる情報を除いて、その原薬等を用いて製剤を製造する業者（承認申請者）に開示すべきものと考えられる。

EUのDMFにおいては、2-2-2項で紹介したように、この点が明確にされていて、申請者パート（原薬製造業者から製剤の承認申請者に提供されて、承認申請資料に含められる部分）と原薬製造者限定パート（規制当局に対してのみ提供されるノウハウを含む部分）に分けられている。米国のDMFでは、この点が明確にされていない。

4.2.5. マスターファイル利用時の承認審査の流れ

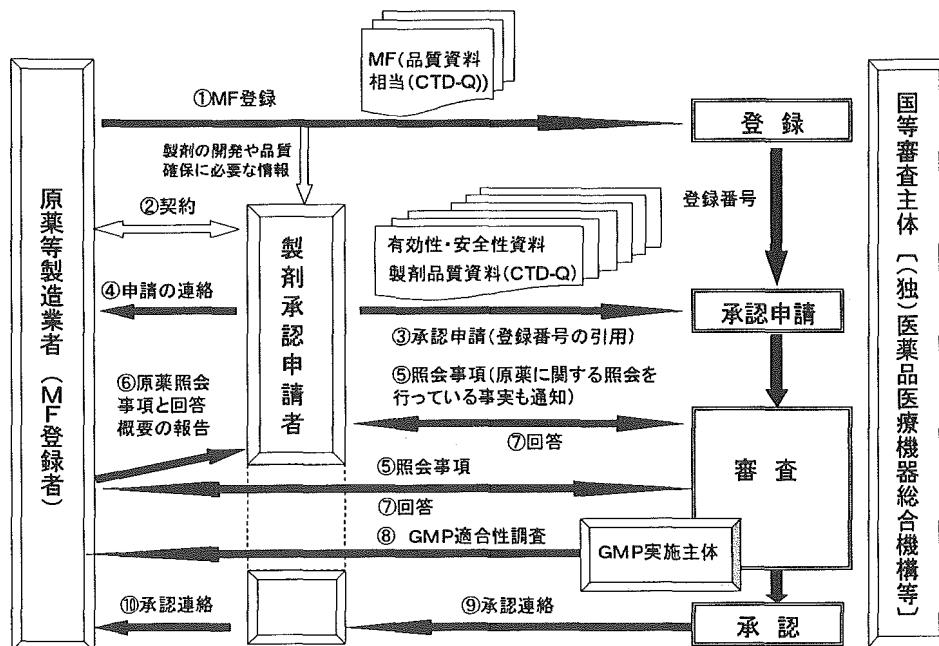
図2²⁾を基にマスターファイル利用時の承認審査の流れについて説明する：

- ①MF登録： 原薬等製造業者が、総合機構のMF担当部門に必要な資料を提出し、MF登録を行う。登録が受け付けられれば、総合機構から当該原薬等製造業者（MF登録者）に対して登録番号が通知される。
MF登録は随時行うことができるが、登録内容の妥当性に関しては、それを用いて製造された製剤の販売承認申請が行われて初めて、製剤の用途や機能性などとの関連で審査が行われる。
- ②契約： MF登録者（原薬等製造業者）と製剤の製造販売業者との間で、原薬等の供給等に関する契約が結ばれる。これに伴って、製剤の開発や品質確保に必要な原薬の化学構造、物理的・化学的特性、不純物含量、安定性などの情報が、原薬等製造業者から製剤の製造販売業者に提供される。
- ③承認申請（登録番号の引用）： 製剤の製造販売業者から、総合機構の審査担当部門に販売承認申請が提出されて、製剤の審査が開始される。承認申請書においてMF登録番号が引用されている場合には、該当原薬に関するMFの登録内容も併せて審査され、

当該製剤を医薬品として承認して差し支えないかが検討される。

- ④申請の連絡： 製剤の承認申請者から、MF登録者に対し、承認申請書を行った旨の連絡が行われる。
- ⑤照会事項： MFの登録内容に関する疑問や質問は、総合機構の審査担当部門からMF登録者に直接照会が行われる。
製剤の承認申請者に対しては、製剤に関する照会が行われるとともに、原薬に関する照会をMF登録者に対して行っている事実が通知される。
- ⑥原薬照会事項と回答の概要の報告： MF登録者から、製剤の承認申請者に対し、原薬に関して総合機構の審査担当部門からどのような照会事項があり、どのような回答を行うかに関して、概要が報告され、協議が行われる。
- ⑦回答： 製剤の承認申請者とMF登録者から、総合機構の審査担当部門に対して、照会事項に関する回答が提出される。
この⑤～⑦のプロセスが、当該製剤を医薬品として承認して差し支えないとの結論が出るまで繰り返される。
- ⑧GMP適合性調査： 総合機構のGMP適合性調査部門により、原薬、製剤の製造所に対して承認前査察が行われ、製造設備等の妥当性が審査される。

図2 MF利用時の承認審査対応フロー(案)



⑨承認連絡： 以上の審査ならびに査察に基づいて、薬事・食品衛生審議会において申請を承認してもよいとの結論が出されると、厚生労働省から製剤の承認申請者に対して、承認する旨の連絡が行われる。

⑩承認連絡： ⑨を承けて、製剤の承認申請者からMF登録者に対して、厚生労働省から承認された旨の連絡が行われる。

4.2.6 マスターファイルの登録内容の変更

①軽微な変更か、重大な変更か？

MFの登録内容の変更は、それを用いて製造された製剤の品質に大きな影響を及ぼす可能性があるため、指針案の4(3)項に示されているように、「変更により製品の品質等に影響を与えうるものか否かは、別途規定する承認事項の軽微変更に関する指針を参考に、登録者と登録情報を利用する医薬品、医療機器等の承認申請者と（変更前に）十分に協議」して、軽微な変更（製剤の品質にあまり影響のない変更）か、重大な変更（影響を与える変更）かを科学的に判断した上で、それぞれに応じた形で変更登録を行う必要がある（図3²⁾）。なお、「別途規定する承認事項の軽微変更に関する指針」というのは、3項で触れた厚生労働科学研究「医薬品の製造方法等の変更に伴う品質比較に関する研究」（奥田班）による研究成果に基づいて定められる予定の指針のことである。

MFの登録内容の変更が製剤の品質に大きな

影響を与えるかどうかは、MF登録者（原薬等製造業者）の側で十分評価することは困難であり、製剤の承認取得者の側での検討結果に依らざるを得ないと考えられる。指針案が両者間の「十分に協議」を求めているのは、こうした理由からである。

②重大な変更は、許容できる変更か？

検討の結果、重大な変更と判断される場合、製剤の承認取得者はさらに、その影響が製剤の承認内容から見て許容できる範囲にあるかどうか（許容できる変更かどうか）を判断する必要がある。許容できる範囲にあると考えられる場合、製剤の承認取得者は、審査当局に対して一部変更申請を行って承認を得る必要がある。

一方、登録内容の変更が製剤の品質に許容できない影響を与えると判断される場合には、製剤の承認取得者にとって登録内容の変更は受入れられないものとなり、変更の拒否、原薬の入手先の変更等、難しい対応を迫られることになる。

指針案の5(2)②項に規定されているように、「登録の変更に関し、登録情報を使用している医薬品、医療機器等の一部変更承認申請に基づく審査が終了するまでの間、登録の変更は保留され、変更された登録証は、当該承認申請の承認時点で交付される。」ことになる。すなわち、重大な変更の場合は、一部変更申請が認められて初めて変更登録が受理されることになる。

図3 MFの変更登録フロー(案)

