

○ウシ等由来成分を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化に係る承認申請等の取扱いについて

(平成13年10月16日)

(医薬審発第1434号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬局審査管理課長通知)

ウシ等由来物を原料として製造される医薬品、医療用具、医薬部外品及び化粧品(以下「医薬品、医療用具等」という。)のウシ伝達性海綿状脳症(以下「BSE」という。)に係る品質及び安全性確保の強化については、平成13年10月2日付け医薬発第1069号医薬局長通知「ウシ等由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について」(以下「局長通知」という。))をもって通知したところであるが、その取扱いについては、下記のとおりとするので、貴管下関係業者に対して周知方お願いする。

記

1 局長通知の趣旨

平成12年12月12日付け医薬発第1226号厚生省医薬安全局長通知(以下「第1226号通知」という。)により医薬品、医療用具等のBSEに関する品質、安全性確保のための予防的措置を講じたところであるが、平成13年9月21日に日本国内でBSEが確認されたことを受けて、今回の局長通知により、ウシ等由来原料を含む医薬品、医療用具等に対してさらなる予防的な措置を講ずるものであること。

2 局長通知のウシ等由来原料の範囲

局長通知の対象範囲は、第1226号通知の記の1のとおりであること。なお、アミノ酸、グリセリン、脂肪酸及びその誘導体等の高度精製原料については、局長通知の対象外であるが、プリオンを不活化できると認められる処理条件の下で物理的・化学的に処理を施しているものであることを製造業者等の責任において自主点検を行うこと。物理的・化学的処理の例については、当分の間、本通知の記の7を参考とすること。

3 使用が認められないウシ等由来原料の適用除外

(1) 局長通知の記の2の(1)の②に規定する証明書等

① (ア)の事項の証明書については、国内産のウシ等由来原料においては、と畜場等の公的機関の発行するもので差し支えないこと。

② (イ)の事項の証明書については、国内産のウシ等由来原料においては必要ないこと。また、原産国が外国である場合の当該事項への該当性を製造業者等により認証する場合は、当該国の法令の原語及び翻訳を提出すること。その際に、当該国の畜産関係法令全体の中での位置づけに関する説明を添付すること。

③ (ウ)に規定する「動物性飼料」とは、肉骨粉、肉粉、臓器粉、骨粉(1,000℃以上で灰化処理されたものを除く。)、血粉、乾燥血漿、その他血液製品、加水分解タンパク、蹄粉、角粉、皮粉、魚粉(製造工場において魚粉以外の動物性タンパクを使用していないことが確認されたものを除く。)、羽毛粉、獣脂かす、第二リン酸カルシウム(鉱物由来のもの並びに脂肪及びタンパクを含有していないものを除く。)、ゼラチン・コラーゲン(皮由来のもの及び一定の処理が行われたものを除く。)等及びこれらを成分とした飼料・肥料となる可能性があるものをいうこと。

④ (ウ)の事項を製造業者等により認証する場合は、生産、飼育段階での牧場での飼料記録を入手又は確認できるもの又はそれと同等の担保ができるものとする。

⑤ (エ)に規定すると畜場以外でと殺されるウシ等に由来する原料については、当該ウシ等に関し、延髄にかかるBSEスクリーニング等を行い、サーベイランスと同等の検査を行っていることを担保し、認証すること。

⑥ 原料の記録は、原料の受け入れ記録としてGMP又はGMPIに基づき製造業者等の責任で担保し、原料の購入ロットの変更毎に管理すること。

(2) 局長通知の記の2に該当するウシ等由来原料を使用した医薬品、医療用具等であっても、医療上特段の必要性があり、かつ、BSEの感染性に関して不活化及びそのバリデーションが国際的に認められた方法で評価できる製品であるものは、製造業者等の提出する科学的な根拠資料に基づき、薬事・食品衛生審議会等において評価された場合、将来個別に当該対象から除外され得るものであること。

4 承認等の取扱い

(1) 医薬品、医療用具及び医薬部外品

① 局長通知の記の3に規定する承認事項の一部変更承認申請書においては、当該進達書の右肩に [画像1 \(2KB\)](#) の表示を朱書きすること。また、医薬品及び医薬部外品に係る当該申請書にあっては、平成7年5月25日薬審第600号薬務局審査課長通知別添フレキシブルディスク記録要領3の(11)備考2のd優先審査として別表の区分欄に示す優先審査コードを記録すること。

② 申請にあたっては、別表に示す区分に従い、申請書の右肩に区分を朱書きすること。なお、別表の区分4の場合、申請中及び今回申請する両申請が相互に確認できるよう、[画像2 \(2KB\)](#)

申請の備考欄にその旨記載すること。

③ 医療用具に関する [画像3 \(2KB\)](#)

申請は、すべて改良医療用具区分として取り扱うこと。

④ 都道府県知事承認品目の一部変更承認申請の場合にあっては、厚生労働大臣承認品目と同様の手続きとすること。

⑤ 局長通知の記の3において、適合する原料への一部変更承認申請前の切り替えを認めているが、その範囲は、成分の原産国を変更する等の軽微な変更に限るものであること。また、切り替えに先立って製造所の所在地の都道府県に対し、すみやかに一部変更承認申請を行う旨の念書を提出すること。

⑥ 承認申請書へのウシ等由来原料の証明等に関する記載の方法については、別紙に標準的な記載方法を示すので参考されたい。

⑦ 当該製品が薬事法(昭和35年法律第145号)法第14条第1項に規定する承認を要しない医薬品、医療用具又は医薬部外品である場合には、承認事項の一部変更承認申請を行う必要はないが、製品標準書等に、ウシ等の由来に関し、局長通知に規定する証明書類に関して明確な位置づけを行うこと。

⑧ ウシ等由来原料に関する内容以外の承認内容を変更する場合は、[画像4 \(2KB\)](#)

申請の承認後に別途一部変更承認申請を行うこととし、[画像5 \(2KB\)](#)

申請に係る申請書にはこれらの内容を記載しないよう注意すること。

(2) 化粧品

① 承認を要しない化粧品については、「ISO22716 第1版 化粧品—GMP—GMPガイドライン日本語版」7. 2. 1に示される関連文書にウシ等由来原料に関する証明書類等に関して明確な位置付けを行うこととし、製造業者等の責任において担保すること。

② ウシ等由来原料の成分表示は、ウシ等の動物種名等に関する情報を記載することとする

こと。

③ 承認を要する化粧品については、上記の医薬品、医療用具等と同様に取り扱うこと。

(3) その他

① 平成13年12月29日以降に製造及び輸入承認申請する医薬品、医療用具等は、局長通知

を満たしていなければならないこと。

② 局長通知の記の3においては、可及的速やかに局長通知に適合する原料を使用した製品への切り替えを求めているところである。ただし、次に掲げる場合については、安全性に関する確保措置を講じた上で、医療上の必要を満たすため、一部変更承認までの間、製造・輸入を一律禁止するものではないこと。その場合、一部変更承認申請を局長通知の記の3に定める期限内に提出し、かつ、承認時まで原料の切り替えが完了することを条件とすること。

イ 代替原料の入手が困難である場合

ロ 新たな原料の製造に相当の時間を要する等の場合

5 一部変更承認申請に添付する資料等の取扱い

(1) [画像6 \(2KB\)](#)

申請の区分毎の提出資料は、別表に定めるものを参考とすること。

(2) 別表の区分1に該当する申請については、当職に連絡した後、都道府県で受付を行った後、申請者が直接当該申請書及び添付資料を、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター企画調整部審査業務室に持ち込むこと。

(3) 一部変更承認申請にあたっては、規格及び試験方法の実測値及び安定性に関する資料の提出は必要ないが、これらの試験の成績について、製造業者等の責任において担保すること。ただし、安定性に問題があった場合には、速やかに当職に連絡し、必要な措置を講ずること。

(4) 第1226号通知の記の3の(2)に係る記録の提出については、申請者の責任において確認した旨の誓約書を添付する方法で差し支えない。

(5) 生物学的同等性については、原産国を変更する場合、又は溶出特性等に影響を与えない範囲の軽微な添加剤の処方変更を行う場合には、原則提出不要とするが、製造業者等の責任において確認すること。ただし、生物学的同等性に問題があった場合には、速やかに当職に連絡し、必要な措置を講ずること。

(6) 同一原料を使用した複数品目の一部変更承認申請に関し、申請を効率的に行うための承認審査の運用につき、追って連絡するものであること。

6 手数料

(1) 医薬品及び医薬部外品の [画像7 \(2KB\)](#)

申請のうち、別表の区分2—1及び3に該当するもの並びに再審査期間中に行うものについては、国が直接審査を行うため、薬事法関係手数料令(平成12年政令第67号。以下「令」という。)第8条第1項第2号及び第8条第2項第2号に係る手数料を納めないこと。

(2) 医療用具の [画像8 \(2KB\)](#)

申請については、すべて改良医療用具とし、令第3条第1項第2号ニ(1)の取扱いとするこ

と。

7 ウシ等由来原料に関する当分の間の取扱い

さらなる安全性の確保のために、当分の間、次に掲げる処理等に関する情報に留意すること。

(1) 脂肪酸及びその誘導体、グリセリン

欧州医薬品庁の発行する「人用及び動物用医薬品を介した伝達性海綿状脳症の伝播リスクを最小限とするためのガイダンス(2001年5月発行)」では、脂肪酸及びその誘導体、グリセリンであって、過酷な物理的・化学的処理を経て製造されるものによる感染は起こりにくいと考えられているとされているが、その場合の処理条件としては、次の例示がなされている。

- ① 加圧下で、200℃以上最低20分間のエステル交換反応又は加水分解を行うもの
- ② 12M水酸化ナトリウムで処理を行い、
 - ・ バッチプロセスとして、95℃で3時間以上の工程
 - ・ 連続プロセスとして、加圧下140℃以上8分以上、又はそれと同等の工程

(2) ゼラチン

欧州医薬品庁の発行する「人用及び動物用医薬品を介した伝達性海綿状脳症の伝播リスクを最小限とするためのガイダンス(2001年5月発行)」では、次の指導がなされていることから、局長通知の別表2以外の国を原産国とするゼラチンについては、局長通知の記の2の(3)に掲げる使用が認められない部位の混入がないこと、原料の選択基準、処理方法等についてBSEの不活化に対し効果があると認められる工程を行っていることなどを確認すること。

- ① 骨由来のゼラチンについては、頭骨、脊髄が除去され、アルカリ処理がなされていること。BSE感染地域に由来するものについては、脊椎が除去されていること。
- ② 皮由来のゼラチンについては、感染リスクの高い臓器等による汚染がないこと。
なお、骨由来のゼラチンのアルカリ処理については、欧州委員会の発行する「ウシ、ヒツジ、シカの反芻動物の骨、又は皮に由来するゼラチンのTSEリスクに関する安全性」に、石灰溶液(pH12.5を超える)で20～50日浸漬したのち、138—140℃で4秒間滅菌する方法及びその代替法が例示されているので参考とすること。

(3) その他の原料

異常プリオンの一般的な不活化方法は、「WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies, Report of a WHO Consultation(2000. 3)AnnexIII)」に掲げる次の方法を参考とすることができること。

- ① 高圧蒸気滅菌、化学的方法(耐熱性のもの)
 - ・ 水酸化ナトリウム(1モル濃度121℃30分間)で処理後、水で洗浄し、通常滅菌。
 - ・ 水酸化ナトリウム又は次亜塩素酸ナトリウム(有効塩素濃度2%)で1時間処理後、121℃1時間の高圧蒸気滅菌、洗浄、通常滅菌。
 - ・ 水酸化ナトリウム又は次亜塩素酸ナトリウム溶液で1時間の処理後、水洗い、121℃又は134℃1時間高圧蒸気滅菌後、通常滅菌。
 - ・ 水酸化ナトリウム(大気圧下、10分間煮沸)処理後、洗浄、水洗い、通常滅菌。
 - ・ 次亜塩素酸ナトリウム(こちらを優先)又は水酸化ナトリウム(室温下1時間)処理後、洗浄、水洗い、通常滅菌。
 - ・ 134℃18分間の高圧蒸気滅菌(脳組織が表面に焦げ付いて完全には取り除くことができず、感染性が高い状態のもの)
- ② 化学的方法(非耐熱性のもの)
水酸化ナトリウム(2モル濃度)又は次亜塩素酸ナトリウム原液をかけて、1時間放置後、水洗い。
- ③ 高圧蒸気殺菌、化学的方法(乾燥したもの)
 - ・ 121℃1時間高圧蒸気滅菌(水酸化ナトリウム又は次亜塩素酸ナトリウムに抵抗性の小さい乾燥物)
 - ・ 134℃1時間の高圧蒸気滅菌(大きな乾燥したもの及びその他の大きさの水酸化ナトリウム又は次亜塩素酸ナトリウムに抵抗性のないもの)

8 化粧品等の規格に記載されている成分について

化粧品原料基準(昭和42年8月厚生省告示第322号。以下「粧原基」という。)廃止後の同基準に記載されていた成分の取扱いについては、平成13年3月29日付医薬審発第319号審査管理課長通「粧原基廃止に伴う医薬品及び医薬部外品における承認申請等の取扱いについて」において示されているところであるが、粧原基、化粧品種別配合成分規格(平成5年10月1日薬審第813号厚生省薬務局審査課長通知)及び医薬部外品原料規格(平成3年5月14日薬発第535号薬審第535号厚生省薬務局長通知)に記載されている次の成分は、平成13年10月2日付医薬発第1069号医薬局長通知の記の2に該当する使用してはならないウシ等由来成分であることについて、念のため、注意を喚起すること。

- (1) 原産国を問わず、使用してはならないウシの部位を含む成分

| | | |
|-----|--|-------------------------|
| 粧原基 | 該当成分なし。 | |
| 粧配規 | ウシ胸腺エキス(1) | 水溶性コラーゲン液(2)(ウシ胎盤由来のため) |
| | ウシ胸腺エキス(2) | デオキシリボ核酸(仔牛の胸腺を使用した場合) |
| | ウシ脳脂質 | プラセンタエキス(1)(ウシを使用した場合) |
| | ウシ脳脂質懸濁液 | プラセンタエキス(2)(ウシを使用した場合) |
| | ウシ脳抽出エキス | プラセンタエキス(3) |
| | ウシ脳抽出エキス(2) | プラセンタエキス(4) |
| | ウシ脾臓抽出液(1) | プラセンタエキス(5) |
| | ウシ脾臓抽出液(2) | 油溶性プラセンタエキス(ウシを使用した場合) |
| 外原規 | 水溶性コラーゲン(2)(ウシ胎盤由来のため) 水溶性プラセンタエキス(ウシを使用した場合) | デオキシリボ核酸(仔牛の胸腺を使用した場合) |

(2) 原産国が禁止国である場合に、使用してはならない成分

| | | |
|-----|---------------------------|-------------------------|
| 粧原基 | 含糖ペプシン(ウシを使用した場合) | ゼラチン(ウシを使用した場合) |
| | 硬化油(ウシを使用した場合) | パンクレアチン(ウシを使用した場合) |
| | コンドロイチン硫酸ナトリウム(ウシを使用した場合) | |
| 粧配規 | ウシ顎下腺抽出液 | 加水分解コラーゲン液(ウシを使用した場合) |
| | ウシ肝臓抽出液 | 加水分解コラーゲン液(2) |
| | ウシ血液除たん白液 | 加水分解コラーゲン末(ウシを使用した場合) |
| | ウシ血漿抽出液 | 牛脂 |
| | ウシ血清アルブミン液 | コラーゲンシート(ウシを使用した場合) |
| | ウシ血清アルブミン末 | サイタイ抽出液 |
| | ウシ血清除たん白液 | サクシニル化ウシ血清アルブミン処理シコンエキス |
| | ウシ骨髓脂 | 水溶性エラスチン |
| | ウシサイタイ抽出液 | 凍結乾燥コラーゲンシート |
| | ウシ糖たん白質液 | 水溶性コラーゲン(ウシを使用した場合) |
| | ウシヘマチン液 | 水溶性コラーゲン液(1)(ウシを使用した場合) |
| | 加水分解ウシ血清液 | ムコ多糖体(ウシを使用した場合) |
| | 加水分解ウシ赤血球除たん白液 | ムコ多糖体液(ウシを使用した場合) |
| | 加水分解エラスチン | 油溶性コラーゲンエキス(ウシを使用した場合) |
| | 加水分解エラスチン液 | |
| 外原規 | ウシ骨髓脂 | ムコ多糖体液(ウシを使用した場合) |
| | 加水分解エラスチン | 牛脂 |
| | 加水分解エラスチン末 | サイタイ抽出液 |
| | 加水分解コラーゲン液(ウシを使用した場合) | 水溶性エラスチン |

| | |
|--------------------------|----------------------|
| 加水分解コラーゲン液(2)(ウシを使用した場合) | 水溶性コラーゲン(ウシを使用した場合) |
| 加水分解コラーゲン末(ウシを使用した場合) | 水溶性コラーゲン末(ウシを使用した場合) |
| 加水分解ゼラチン液(ウシを使用した場合) | ヘマチン溶液 |
| 加水分解ゼラチン末(ウシを使用した場合) | |

9 品目に関する相談について

ウシ等由来原料の切替え等に関する製造業者等からの相談にも、応ずることとしている。別紙様式の相談申し込み用紙に記載し、当職あてファックス(03-3597-9535)にて事前に送付されたい。

なお、別表の区分1で申請するもの及び切り替えに伴い、欠品等の治療上のデメリットの発生の可能性のあるものについては、できるだけ早い段階で、審査管理課に相談すること。

別表

| 区分／コード | | ①申請書 | ②誓約書 | ③新旧対照表 | ④処方前例の確認 | ⑤局長通知別紙様式2及び証明書類 |
|--------------|---|------|------|--------|----------|------------------|
| 1 19011 | 次の2に該当するものであって、効能効果等からみて、医療上の必要性から他に代替する医療用医薬品、医療用具がない場合(提出書類は2に準ずる。) | ○ | △ | ○ | △ | △ |
| 2 | 承認書に記載されている原産国が日本等の局長通知の記の2に該当する国のみである場合 | | | | | |
| 2-1 19012 | 原料の原産国変更 | ○ | ○ | ○ | | |
| 2-2 19013 | 原料の他の動物種等への変更 | ○ | ○ | ○ | △ | |
| 2-3 19014 | 原料を削除する場合 | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 2-4 19015 | 局長通知記の2(1)②の証明を行う場合 | ○ | | ○ | | ○ |
| 3 19016 | 承認書にウシ等由来原料の原産国が複数国記載されており、局長通知の記の2に該当する国を削除する場合 | ○ | | ○ | | |
| 4 19017 | 平成13年12月28日までに他の一部変更承認申請を行っており、新牛申請までに当該申請が承認されていない場合であって、これに重ねて、ウシ等由来原料に関する一部変更承認申請を行う場合 | ○ | △ | ○ | △ | △ |