

○ヒト又は動物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ための一部変更承認申請に係るウイルス確認等の取扱いについて

(平成13年11月26日)

(医薬審発第1552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)

ヒト又は動物由来成分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。)の品質及び安全性確保に係る一部変更承認申請の取扱いについては、平成13年7月10日医薬審発第1046号厚生労働省医薬局審査管理課長通知(以下「課長通知」という。)により示したところであるが、課長通知の記の3の(2)の取扱い等については、当分の間、下記のとおりとするので、貴管下関係業者に対して指導方お願いする。

記

- 1 課長通知の記の2の(3)に規定する動物由来成分を原料とする医薬品、医療用具等(経口・外用医薬品等を除く)に関するウイルス確認
 - (1) 別添1の例示を参考とし、対象となる成分の特性に応じて例示の条件又はそれ以上の過酷な条件によるウイルス不活化に係る加熱処理が、製造工程中の適切な段階で実施されている場合には、(4)に規定するウイルス確認試験を実施する必要はないこと。ただし、承認書にこれらの不活化処理工程が記載されていない場合は、一部変更承認申請を行う必要があること。
 - (2) (1)以外のウイルス不活化/除去処理(酸・アルカリ処理、ウイルス除去膜処理、ホルマリン処理等薬剤処理、γ線処理、有機溶媒処理)を実施する場合にあつては、原則として作用機序の異なる2つ以上の処理を組み合わせること。これらの処理は、一律にウイルス確認を実施する必要がないとはいえないものであることから、製品毎に処理条件に関する妥当性を示し、(4)に規定するウイルス確認試験により担保すること。なお、当該ウイルス確認試験の実施に相当の時間を要する場合にあつては、当該ウイルス確認の試験成績については、一部変更申請後に提出することとして差し支えない。
 - (3) (1)及び(2)以外の場合にあつては、原料の選択、人獣共通感染症に関する製造工程中又は最終製品での検査(ウイルス否定試験)等人獣共通感染症のリスクの軽減を図るための措置を講ずるとともに、(4)に規定するウイルス確認試験により製造工程の妥当性を示すこと。なお、当該ウイルス確認試験の実施に相当の時間を要する場合にあつては、当該ウイルス確認の試験成績については、一部変更申請後に提出することとして差し支えない。
 - (4) ウイルス確認試験
 - (2)及び(3)に該当する場合にあつては、平成12年2月22日付け医薬審第329号「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について」(以下「ICHウイルス評価ガイドライン」という。))を参照してウイルス感染リスクの検証を行うこと。
 - また、ウイルス感染症リスクの評価にあたって用いるべきモデルウイルスについては、ICHウイルス評価ガイドラインの付録2のモデルウイルスの例に挙げられたウイルスを用いることが望ましいものであること。なお、人獣共通感染症の観点から確認すべきウイルスとしてポックスウイルスが挙げられるが、当該ウイルスについては、ICHウイルス評価ガイドラインの付録2のヘルペスウイルス等の中型・大型DNAウイルスを用いて評価することで差し支えないこと。
 - (5) 成分毎に行われる(1)から(3)のウイルス不活化/除去処理及びウイルス確認については、製造業者等が直接行った試験成績以外にも、原料を供給する企業からのウイルス確認試験成績を添付した承認書等の提出をもって代えることができること。
- 2 課長通知の記の2の(3)に規定する動物由来成分を原料とする経口・外用医薬品等のうち、食用基準が不明なものの取扱いについて
 - (1) 動物由来成分に該当する原料の由来動物の取扱いについては、Codex(FAO/WHO合同食品規格計画)が発行した「Recommended International Code of Hygienic Practice for Game CAC/RCP29-1983. Rev. 1(1993)」を参考として、以下の事項に留意し、健康な動物を使用する旨記載を行うために [画像1 \(2KB\)](#) 申請を行うこと。ただし、平成12年12月12日付け医薬発第1226号医薬安全局長通知により、すでに、健康な動物を使用する旨を記載しているものは [画像2 \(2KB\)](#) 申請を行う必要はないこと。
 - ① 動物のと殺及び原料部位の採取にあたっては、原料部位が汚染されないように適切な方法を探ること。
 - ② 動物のと殺にあたっては、確実に即死する方法を選ぶこと。
 - ③ 動物の捕獲にあたっては、捕獲禁止区域では行わないこと。
 - ④ 健康な動物を用いること。
 - (2) ウイルスの混入、増殖をできるだけ防止するために、今後、適切なウイルス不活化工程の導入や、製造工程中に行われる熱処理、エタノール抽出等の処理によるウイルス不活化の可能性を検討することが望ましいものであること。特に、ポックスウイルスによる不適切な

汚染がないように留意すること。

(3) 可能な限り、食品、添加物等の規格基準(平成5年3月17日衛乳第54号厚生省生活衛生局乳肉衛生課長通知等)を参考に耐熱性菌の検体検査を行うことが望ましいこと。

3 半合成品及び高度精製品の取扱いについて

課長通知記の1の(3)及び2の(3)に示す半合成品及び高度精製品(これらを出発原料とする成分を含む。)については、ウイルス、細菌及び真菌の不活化の観点からみて過酷な精製工程を経ていると考えられる別添2に示した成分が該当するものであること。

4 一部変更承認申請(以下「ヒト・動物申請」という。)の取扱いについて

(1) ヒト・動物申請の区分の取扱いは、課長通知の記の5のとおりであるが、次の点に留意すること。

① 上記1の(1)に該当するヒト・動物申請については、課長通知の記の5の(2)と同様に承認申請書の右肩にAと朱書きすること。

② 課長通知の記の5の(4)については、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、承認申請書の備考欄にその旨記載すること。

(2) 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、実測値又は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。

5 手数料

(1) 課長通知の記の5の(2)及び上記4の(1)の①に該当するヒト・動物申請については、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号及び同条第2項第2号に係る手数料を納めないこと。

(2) 医療用具のヒト・動物申請については、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。

6 その他

(1) 伝達性海綿状脳症に関する対応については、平成13年10月2日付け医薬発第1069号医薬局長通知及び平成13年10月16日付け医薬審発第1434号医薬局審査管理課長通知によることとし、平成12年12月26日付け医薬発第1314号医薬安全局長通知、平成13年7月10日付け医薬審発第1064号審査管理課長通知及び本通知によるものではないこと。

(2) 鶏卵由来成分の場合、食用基準として、その原料となる鶏卵が、平成5年8月27日衛食第116号厚生省生活衛生局食品保健課長・衛乳第190号厚生省生活衛生局乳肉衛生課長通知「液卵の製造等に係る衛生確保について」を満たしていることを確認すること。

別添1 ウイルス不活化条件の例

加熱条件	該当する成分例
71℃3時間、121℃15秒及び101℃30秒	トリプトン
71℃最低3時間及び101℃最低30秒	ラクトアルブミン
92℃1時間及び125±2℃3～4秒	コンドロイチン硫酸ナトリウム
100℃30分	チキンエキス
100℃30分3回間欠滅菌	スキムミルク
120℃15分以上	トリプトン、ポリペプトン、カザミノ酸
122℃30分	トリプチケースソイブロス
122℃55分	ペプトン
30分間煮沸、オーブン(180～190℃)で16～48時間乾燥、121℃60分	ペプトン
123℃20分	牛肝臓、牛心臓、牛肉
200℃、40bar、20分	牛脂
高圧蒸気滅菌	ラクトアルブミン水和物、カザミノ酸、カシトン、ハートエキス、バクトトリプトン、肝臓エキス、牛肝臓
スプレードライ(150℃)	ヨークレシチン

別添2 高度精製品及び半合成品

--

DL-セリン
L-アスパラギン酸及びその塩類
L-アラニン
L-アルギニン
L-イソロイシン
L-カルボシステイン
L-シスチン
L-システイン
L-システイン塩酸塩
L-セリン
L-チロシン
L-トリプトファン
L-トレオニン
L-バリン
L-ヒドロキシプロリン
L-フェニルアラニン
L-プロリン
L-ロイシン
L-塩酸システイン
N-アセチル-L-システイン
N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム
N-ヤシ油脂肪酸／硬化牛脂脂肪酸 アシル-L-グルタミン酸ナトリウム
N-ラウロイル-L-グルタミン酸 ジ(コレステリル・オクチルドデシル)
α モノイソステアリルグリセリルエーテル
アセチルしょ糖変性アルコール 95vol%
アルファカルシドール
イソステアリン酸
ウルソデオキシコール酸
ウルソデスオキシコール酸
エタノール・無水エタノール
エピジヒドロコレステリン
オレイルアルコール
オレイン酸
オレイン酸デシル
カプリル酸、カプリン酸
ガラクトース
カルシトリオール
牛脂
牛脂硬化油
グリセリルトリアセチン
グリセリン
グリセリンオレイン酸エステル

グリセリン脂肪酸エステル
ケノデオキシコール酸
ケノ酸
ゲラニオール変性アルコール 95vol%
コール酸
コハク化ゼラチン
コハク酸ゼラチン
コハク酸プレドニゾロン
コレカルシフェロール
コレステロール
コレステロールラノリン脂肪酸エステル
シアノコバラミン
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン
ジステアリン酸ポリエチレングリコール6000
ジプロピオン酸ベタメタゾン
シヨ糖脂肪酸エステル
シヨ糖脂肪酸エステル-S
ステアリルアルコール
ステアリン酸及びその塩類
ステアリン酸ポリオキシル類
セスキオレイン酸ソルビタン
セタノール
ゼラチン
ゼラチン加水分解物
ソルビタン脂肪酸エステル
タンニン酸アルブミン
デオキシコール酸ナトリウム
デキサメサゾン・ソジウムメタスルホベンツアート
デキサメタゾン
デスオキシコール酸ナトリウム
デヒドロコール酸及びその塩類
トリアセチン
トリアムシノロンアセトニド
トリオレイン酸ソルビタン
トリステアリン酸ソルビタン
トリ牛脂脂肪酸グリセリル
乳糖
ハイドロキシアパタイト
ハードファット
パルミチン酸イソプロピル
パルミチン酸セチル
ヒオデオキシコール酸メチル
ビタミンA+D2末
ビタミンB12

ビタミンD
ビタミンD2
ビタミンD3
ヒドロキシステアリン酸コレステリル
ヒドロコルチゾン
ファルネシル酸プレドニゾロン
フェニルエチルアルコール変性アルコール95vol%
フランカルボン酸モメタゾン
フルオシノニド
フルオシノロンアセトニド
プレドニゾロン
プロチレリン
ベタメタゾン
ペンタオレイン酸デカグリセリル
ペンタステアリン酸デカグリセリン
ポリエチレングリコール脂肪酸エステル
ポリオキシエチレンオレイルエーテル
ポリオキシエチレンコレスタノール
ポリオキシエチレンセチルエーテル
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート
ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル
ポリオキシエチレンラノリン
ポリソルベート
マクロゴール400
モノオレイン酸ポリエチレングリコール
モノオレイン酸ソルビタン
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン
モノオレイン酸ポリグリセリル
モノステアリン酸グリセリン
モノステアリン酸ソルビタン
モノステアリン酸プロピレングリコール
モノステアリン酸ポリエチレングリコール
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン
モノラウリン酸ソルビタン
ヤシ油脂肪酸加水分解コラーゲン トリエタノールアミン
ヨークレシチン
ラウリルアルコール
ラウリル硫酸ナトリウム
ラクツロース
ラクトビオン酸
ラクトビオン酸エリスロマイシン
ラノリン
ラノリンアルコール

ラノリン脂肪酸コレステロールエステル
リンゴ酸システイン
リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム
リン酸ベタメタゾン及びその塩類
リン酸リボフラビンナトリウム
レシチン
ワセリン・ラノリンアルコール混合物
塩酸L-エチルシステイン
塩酸L-メチルシステイン
還元ラノリン
吉草酸ベタメタゾン
吉草酸酢酸プレドニゾン
脂肪酸(牛脂由来)
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン
親油型モノステアリン酸グリセリン
酢酸ゴナドレリン
酢酸デキサメタゾン
酢酸パラメタゾン
酢酸ヒドロコルチゾン
酢酸ブセレリン
酢酸プレドニゾン
水素添加卵黄レシチン
精製卵黄レシチン
中鎖脂肪酸トリグリセリド
乳酸カルシウム
卵黄レシチン