

○ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて

(平成15年8月1日)

(／薬食審査発第0801001号／薬食安発第0801001号／)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知)

ウシ及びその他類縁反芻動物(以下「ウシ等」という。)由来物を原材料(以下「ウシ等由来原材料」という。)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。)については、平成13年10月2日付け医薬発第1069号厚生労働省医薬局長通知(以下「平成13年第1069号通知」という。)及び平成15年4月14日付け医薬発第0414004号厚生労働省医薬局長通知をもって、製造業者、輸入販売業者及び外国製造承認取得者の国内管理人(以下「製造業者等」という。)において品質及び安全性確保対策を講ずるよう通知したところである。また、カナダでの牛海綿状脳症(以下「BSE」という。)感染牛の発生の確認を踏まえて、平成15年5月22日付け医薬発第0522002号医薬局長通知「カナダ産のウシ等由来物を原材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について」(以下「局長通知」という。)及び平成15年6月5日付け医薬審査発第0605001号医薬局審査管理課長通知「カナダ産ウシ等由来原材料を使用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に係る承認申請等の取扱いについて」(以下「課長通知」という。)をもって通知したところであるが、BSE発生国等を原産国とするウシ等由来原材料の取扱いに関しては、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 局長通知に基づく原材料切替えが困難な場合の対応について

課長通知の記の3の(1)及び(2)に規定する平成13年第1069号通知に適合した原材料への切替えが困難な場合の手続きにおけるBSEの感染性に関する評価及び安全性に関する確保措置については、次のように対応すること。

- (1) 原材料の切り替えを行うことが困難な場合は、当面、別添の「カナダでのBSE発生の確認を踏まえた医薬品等のBSEリスク評価の考え方について」(平成15年7月8日開催薬事・食品衛生審議会伝達性海綿状脳症調査会資料)を参考に当該製品のBSEに係る理論的なリスクの点検を行い、点検結果を添付して、当該原材料の使用を継続する旨の一部変更承認申請を行うこと。その場合、別添の考え方は、あくまで現時点での典型的な事例と考え方を示したものであり、今後のリスク評価の進展に応じて変更される可能性があることに留意するべきであること。
- (2) (1)において、特に、遺伝子組換え品等の細胞培養を用いた製品については、より慎重に製造工程でのプリオンに関するクリアランス、医療上のリスク・ベネフィットを勘案して、製品個別に当該原材料の使用の適否について評価するべきものであること。
- (3) (1)において、製造業者等は製品のリスク評価に基づき、インフォームド・コンセント等に資する情報提供を行うべきであること。
- (4) (1)において「カナダでのBSE発生の確認を踏まえた医薬品等のBSEリスク評価の考え方について」に従ったリスクの点検を行い、当該リスク評価の考え方からの大幅な逸脱がある製品については、事前に当局に連絡されたいこと。
- (5) 外国からの導入品においては、国内に輸入される製品と外国で販売される製品の間原材料の差異が発生しないよう、課長通知の記の3の(2)の製造切り替え予定時期に関しては、外国での原材料の切替えの時期に国内に輸入される製品についても同時に原材料の切替えが図られるための外国の製造業者との間での担保を必要とするものであること。

2 BSEの発生国又はリスク不明国の原材料を使用する場合の証明書等の取扱いについて

- (1) 平成13年第1069号により、BSEの発生国又はリスク不明国(以下「発生国等」という。)を原産国としたウシ等の原材料を使用する場合には、平成13年第1069号の記の2の(1)の②の(ア)から(エ)までの要件に適合することを求めているが、平成13年第1069号の別表2に掲げる低リスク国(平成13年10月2日時点で別表2に掲げられていた国を含む。)が新たに発生国となった場合に限り、(ア)の2)から4)まで及び(イ)に規定するBSE防疫体制が確立されている限りにおいては、(ア)に規定するBSE感染動物及びその属する動物群の動物が原料として使用されていないことに関する証明は、当分の間、必ずしも必要としないこと。
- (2) BSE発生時において、平成13年11月1日付け医薬審査発第1471号審査管理課長通知に規定する複数製品に使用される原料に係るTSE資料を提出する場合の事務手続きを迅速かつ円滑に行い、発生国等を原産国とするものであっても、外皮等のBSE伝播リスクが低いウシ等由来原材料の利用が円滑に行われるよう、次の取扱いができることとしたこと。
 - ① 医薬品、医療用具等の製造業者等が一部変更承認申請を行うことに先立ち、原料供給業者による資料の提出を認めることとしたこと。その場合、原材料につき、TSE資料番号交付願いを別紙様式1及び別紙様式2により作成し、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審査業務室に必要なTSE資料を添付して提出すること。
 - ② 原産国の体制においてウシ等の全頭検査又はそれと同等のと畜場でのサーベイランスが

実施されていることが確認されている場合は、平成13年第1069号の記の2の(1)の②の(ア)に関する証明資料を省略できること。

③ ①において、医薬品、医療用具等の製造業者は、TSE資料を提出した原料供給業者に対して審査管理課長から通知されるTSE資料番号を引用し、別紙様式2のTSE資料番号通知書の写を添付することにより、一部変更承認申請を行うことができること。その際、承認申請書において原材料の原産国名の記載は求めないものであること。

④ 平成13年11月1日付け医薬審発第1471号審査管理課長通知においては、TSE資料に係る当該原料を含む一部変更承認申請を予定している品目リストを当該原料供給業者があらかじめ提出することとされているが、当該リストについて、原料供給業者からの提出を要しないこととする。

⑤ 審査管理課長からTSE資料番号を通知することは、事前のTSE資料の審査を行うものではないことに留意すること。ただし、平成13年第1069号の記の2の(1)の②の(ア)から(エ)までに規定する資料の提出に不備がある場合はTSE資料番号交付願いを受理しない場合があること。

⑥ TSE資料として提出した資料の内容のうち、原産国を変更する等の原材料の本質に関わる変更を行う場合には、原料供給業者は、医薬品、医療用具等の製造業者等と協議をしつつ、TSE資料の変更手続きを行うこと。

⑦ TSE資料の内容については医薬品、医療用具等の製造業者等が保証すべきものであり、原料供給業者が作成し、保管する場合であっても、製造業者は当該資料に対して確認できるよう取決め等がなされているものであること。

(3) 上記の場合の手続きは、図のとおりであること。

3 その他

(1) 上記1に示す取扱いは、これまで低リスク国であった原産国が発生国となった場合の対応に関する当面の取扱いについて示したものであるが、別表に掲げるBSE低リスク国のうち、欧州委員会の地理的リスク評価(GBR)が2の国を原産国としたウシ等由来原料を使用する場合についても、万が一の場合に備え、上記1と同様に理論的なリスクに係る自主点検及び原材料における平成13年第1069号の記の2の(1)の(ア)から(エ)までの要件への適合性の自主点検を行っておくことが望ましいこと。

(2) (1)に規定する原材料における平成13年第1069号の記の2の(1)の(ア)から(エ)までの要件への適合性の自主点検を行ったものについては、2の(2)に係る手続きを行うことができるものであること。

4 通知の訂正

課長通知を以下のように訂正すること。

(1) 記の4の(1)の②において、「区分5又は6」を「区分5」に改める。

(2) 記の5の(4)の「平成12年12月26日」を「平成12年12月12日」に改める。

(3) 別表の区分6欄の「変更承認申請を含めて」を「変更承認申請に含めて」に改める。

別表

BSE低リスク国	アルゼンチン(1)、オーストラリア(1)、ボツワナ(1)、ブラジル(1)、チリ(1)、コスタリカ(2)、エルサルバドル(1)、ナミビア(1)、ニカラグア(1)、ニュージーランド(1)、パナマ(1)、パラグアイ(1)、シンガポール(1)、スワジランド(1)、ウルグアイ(1)、コロンビア(2)、インド(2)、ケニア(2)、モリシャス(2)、ナイジェリア(2)、パキスタン(2)、米国(2)
----------	---

()内数は、GBR評価のレベルを表す。

注：ニューカレドニア(1)、バヌアツ(1)が平成15年4月現在、新たにリスク評価として追加されているため、今後、低リスク国として追加を行う予定である。

図 TSE資料番号通知に関する手続き

[画像1 \(38KB\)](#)

(別紙)

「成分及び分量又は本質」欄並びに「製造方法」欄の記載例

記載例(1)

「成分及び分量又は本質」欄

(成分名○○○)は、(ウシ等の動物名)の(使用部位△△△)に由来する。製造方法は、(公定書の規格：成分名○○○)によるほか、健康な動物に由来する原材料を使用し、BSEに感染している動物由来の原材料及び平成13年10月2日付け医薬発第1069号厚生労働省医薬局長通知に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取した△△△(◇◇◇社製：TSE資料番号○○—○○○)を原材料として製する。なお、本原材料については、同通知の

記の2の(1)の②の条件に適合するものである。

記載例(2)

「成分及び分量又は本質」欄

(成分名〇〇〇)は、(ウシ等の動物名)の(使用部位△△△)に由来する。製造方法は、(別紙規格：成分名〇〇〇)によるほか、健康な動物に由来する原材料を使用し、BSEに感染している動物由来の原材料及び平成13年10月2日付け医薬発第1069号厚生労働省医薬局長通知に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取した△△△(◇◇◇社製：TSE資料番号〇〇—〇〇〇)を原材料として製する。なお、本原材料については、同通知の記の2の(1)の②の条件に適合するものである。

記載例(3)

「製造方法」欄

(ウシ等由来成分〇〇〇)は、(ウシ等の動物名)の(使用部位△△△)に由来するものであって、その製造において健康な動物に由来する原材料を使用し、BSEに感染している動物由来の原材料及び平成13年10月2日付け医薬発第1069号厚生労働省医薬局長通知に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう採取した△△△(◇◇◇社製：TSE資料番号〇〇—〇〇〇)を原材料として製する。なお、本原材料については、同通知の記の2の(1)の②の条件に適合するものである。

注：TSE資料を用いないウシ等由来成分を併せて使用する場合には、当該成分の(ウシ等の動物名)、(原産国)、(使用部位△△△)を併記すること。

別紙様式1

TSE資料番号交付願い

原料名：

原材料動物の原産国：

原材料動物の使用部位：

提出資料項目：

項目	証明書、自己認証書類名	資料番号
(ア)BSEの疑いがないことの証明書		
(イ)原産国のBSE防疫体制		
(ウ)動物性飼料不使用		
(エ)と畜場サーベイ対象外：同様の方法		

平成15年7月 日付け薬食審査発第 号医薬食品局審査管理課長通知に基づき、上記によりTSE資料を提出します。資料の内容に変更がある場合には事前に変更に関する資料の再提出を行うことを約します。

担当者氏名及び連絡先

TEL

FAX

平成 年 月 日

住所(法人にあっては、主たる事業所の所在地)

氏名(法人にあっては、名称及び代表者の氏名)

印

厚生労働省 医薬食品局審査管理課長 殿

注： 1 原料名は、一般名称で記載すること。

2 様式は、原則、原産国毎に一枚ずつ記載すること。

3 提出資料項目の欄において、提出を要しない資料については記載する必要はないこと。

別紙様式2

薬食審査発第 号

平成 年 月 日

(法人名) 殿

TSE資料番号通知書

TSE資料番号： 号

原料提供企業名： 住所(法人にあっては、主たる事業所の所在地)

氏名(法人にあっては、名称及び代表者の氏名)

原料名：

原材料動物の原産国：

原材料動物の使用部位：

TSE資料提出日： 平成 年 月 日

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

注： 1 原料名は、一般名称で記載すること。

2 様式は、原則、原産国毎に一枚ずつ記載すること。

3 様式2は、文書番号及びTSE資料番号以外の項目は提出者が記入すること。

[別添]

○ BSEリスク評価の基本的な考え方

(1) BSEのリスク評価においては、ウシ等由来原料の原産国の地理的なリスク及び原料部位のTSE感染性に関するリスクを基本に、予防的な原則にたつて、これまでもBSE対策を進めてきたところである。

(2) また、平成13年10月(日本でのBSE発生時)からは、EUの医薬品評価の指針を参考に、発生国(英国・ポルトガル等の高発生率の国を除く。)であってもいわゆる「Closed herd」(感染動物から隔離された動物群)であることが証明できる場合においては、個別に評価し、発生国であっても当該動物群に由来する原材料の使用を認めているところである。

(3) さらに、平成12年12月に使用を禁止したリスクの高い部位及び欧州産等発生国の原材料を使用した医薬品等について平成13年10月に自主的な回収を指導した際に、効率的・効果的な回収作業を行わせるために、回収対象となった製品群に対して定量的なリスク評価を試みたところである。

(4) 世界中の様々な国を原産国とする原材料を使用するという医薬品等の特徴からみて原材料全般に関するリスク管理の水準を一定以上に保つためにも、原材料の部位及び原産国によるBSE対策を原則としながら、これまでのBSEに関するリスクに対する対応を踏まえて、BSEのリスクの評価をその製品の特徴に応じてより綿密に行い、製品に関する保健衛生上のリスクを回避することを検討するものである。

(5) 以下は、製品のBSEに関するリスク評価において、①「原材料原産国の地理的なリスク及び部位のリスク」を基本とし、②「製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク」の評価を加え、また、③リスクの少ない原材料を入手するための管理に係る担保措置を講ずるかという考え方に立ったものである。

1 医薬品等の原材料における地理的リスク及び部位のリスク

これまでも、ウシ等の原産国及び使用部位に基づく、医薬品等の原材料等の使用規制を行ってきたところであり、その場合の原材料に係るリスクの評価については次に示すように定量的なモデルにより理論的に評価してきたものである。

表1 原産国、使用部位によるリスク

	リスク値について(単位Log)		
(1) 臓器部位のリスク	リスクの高い部位	リスクの低い部位 (危険部位混入リスクを勘案した値)	部位の希釈・処理等要因※ 1
	+7	+3	-x
(2) BSEの発生リスク	発生国+リスク不明国 (発生国等)	低リスク国	管理された動物群を使用※ 2
	-4	-6	-6

(1) リスクの高い部位は、マウス脳内に投与した感染動物の脳1gあたりの感染単位(タイター)数である 10^7 のID50値を+7としている。また、リスクの低い部位は、採取過程でのリスクの高い部位の混入のリスクを0.01%(FDA報告書から引用)と見積もった場合の数値

(2) 発生国のリスクは、100/100万頭という高い発生率の国の発生率として最大限見積もったリスク、低リスク国は、1/100万頭という発生率の低い国の発生率として最大限見積もったリスクである。

※1「2 製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク」において述べる部分

※2「4 リスクの評価の担保について」の(2)に述べる管理された動物群の場合としては低リスク国と同程度と仮定)

表2 原産国、部位からみたウシ等由来原材料の相対的なリスク

(平成13年10月29日開催伝達性海綿状脳症調査会での結論から)

	国及び部位の組み合わせ	LogID50	相対リスク
リスクの起点	感染牛のリスクの高い部位	+7	1
	感染牛のリスクの低い部位	+3	1/1万
レベル1	発生国等 +リスクの高い部位	+3	1/1万
レベル2	低リスク国+リスクの高い部位	+1	1/100万
レベル3	発生国等 +リスクの低い部位	-1	1/1億
レベル4	低リスク国+リスクの低い部位	-3未満	1/∞

※ レベル4が、現在の使用部位・原産国規制に適合する原材料を使用した場合のリスクに相当。

※ 1gの部位を使用した場合、医薬品等の製造に使用される原材料が1gとなる場合のリスク。

2 製品の製造過程の処理、使用方法によるリスク

原材料を使用して、医薬品等の原料を製造する工程、製品化をする工程での処理についても、BSEのリスク評価の点から定量的に検討が必要があり、これまでの不活化処理におけるプリオンの感染単位の減少試験の成績等から評価を行うものである。

表3 製品の製造過程での処理によるリスク(製品1gあたり)

	リスクのクリアランス値について(単位Log)						
(1) 製品の製造工程中での希釈等の効果(希釈係数)	①細胞培養工程(血清)	②原料プールからの製剤化	③アフィニティークロマトでの使用	④工程の最終プロセスでの安定剤	⑤細菌等の培養工程等での使用 (血清)	⑥マスターセルバンクでの使用	⑦マスターシードで

							の 使用
	+2	+1	-2	-3	-3	-4	-6
(2) 不活化除去処理による リスク減少	処理の度合によるID50の低下						
	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6

表4 製品の使用方法等によるリスク(製品1gあたり)

	リスクのリダクシヨクについて(単位Log)			
(3) 投与経路 によるリスク	注射血管内	注射	経口	外皮
	-1	-2	-5	-6
(4) 使用期間 及び使用量	長期 使用 (1ロットを3 ヶ月 以上)		短期 使用 (1 ロットを1 週間 程度)	適時使用(数日程度)
	+2		+1	0